

**VOTO Nº 63/2023/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.937184/2022-20  
Expediente nº 0186642/23-7

Analisa pedido de excepcionalidade referente ao medicamento Purinethol, para aprovação de alteração pós-registro com base no Plano de Minimização de Risco e de utilização da bula atualmente registrada após a aprovação da alteração pós registro.

Área responsável: GGMED  
Relatora: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Trata-se de pedido de excepcionalidade, realizado pela empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda, referente ao medicamento Purinethol (mercaptipurina), para aprovação de alteração pós-registro com base no Plano de Minimização de Risco e aprovação para utilização da bula atualmente registrada após a aprovação da alteração pós registro.

Este pedido é consequência do resultado não satisfatório do estudo de bioequivalência realizado pela empresa, onde o parâmetro Concentração máxima (Cmax) obtido não ficou dentro do intervalo de 80 - 125% preconizado e com isso a petição de alteração pós registro não pode ter sua avaliação concluída de forma satisfatória.

Caso essa mudança não possa ser aprovada, a empresa alega que não terá mais condições de fornecer o medicamento para o Brasil, já que ocorreu o encerramento da fabricação do amido oxidado aprovado para a formulação do produto.

É importante ainda mencionar neste relatório, que o medicamento Purinethol (mercaptipurina) desta empresa já foi objeto de excepcionalidades avaliadas pela Diretoria Colegiada por meio do Voto nº 229/2021/SEI/DIRE2/ANVISA (processo SEI 25351.932815/2021-33) e dos Voto Nº 81/2022/SEI/DIRE2/ANVISA e Voto Nº 216/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (processo SEI 25351.906184/2022-88).

A excepcionalidade objeto do Voto nº 229/2021/SEI/DIRE2/ANVISA, foi pela aprovação de termo de compromisso para apresentação do estudo de bioequivalência posteriormente ao protocolo do pedido de alteração pós registro para o Purinethol. Já a excepcionalidade referente aos Voto Nº 81/2022/SEI/DIRE2/ANVISA e Voto Nº 216/2022/SEI/DIRE2/ANVISA, foram pela aprovação de liberação de lotes importados específicos em condição diferente do regularizado na ANVISA, considerando o alto risco de desabastecimento.

Acrescento, que no pedido de alteração pós-registro, realizado pela empresa para o medicamento Purinethol (mercaptipurina) na forma farmacêutica comprimidos simples de 50mg, foram solicitadas as seguintes mudanças:

- Alteração qualitativa do amido de milho oxidado de Cleargum CD90 para Cleargum MD87, ambos fornecidos pela empresa Roquette, visto que o excipiente utilizado anteriormente teve produção encerrada pelo seu fabricante;
- Mudança no controle de qualidade do excipiente amido, considerando as mudanças nas especificações do mesmo;
- Inclusão do teste de dureza no controle de qualidade e na estabilidade do medicamento, para melhor monitoramento de sua estabilidade;
- Ampliação do prazo de validade do produto de 36 meses para 48 meses.

Ressalto ainda neste relatório que em reunião solicitada pela empresa a esta diretoria, foi informado que o volume de 30.000 unidades que foi liberado, estava previsto para abastecer o mercado até maio de 2023 e o risco de desabastecimento completo tem previsão de acontecer em junho deste ano.

Sendo este o relatório, siga para a análise do pedido.

**2. Análise**

Inicialmente é importante salientar que o medicamento Purinethol (mercaptipurina) é indicado para o tratamento de leucemia aguda em adultos e crianças. Pode ser utilizado na indução de remissão, sendo especialmente indicado para o tratamento de manutenção em leucemia linfoblástica aguda (LLA) e leucemia mieloide aguda (LMA). Repiso ainda, que o produto Purinethol é medicamento de referência no Brasil, sendo ainda único no mercado e com alto risco de desabastecimento.

Outro ponto relevante a ser mencionado sobre o medicamento e que consta, na bula aprovada do medicamento destinada ao profissional da saúde, é a recomendação de acompanhamento próximo do paciente, dada a sua característica mielossupressora. É recomendada, por exemplo, a realização de contagens sanguíneas totais diariamente, durante a indução da remissão. Ainda se destaca em bula o alerta de que "Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento". Assim se destacam em vários outros pontos da bula a necessidade de acompanhamento ativo e muito próximo ao paciente, dada a natureza do tratamento.

Neste pedido se faz necessário debater sobre alguns pontos, a empresa solicitou alteração pós registro que segundo a resolução RDC nº 73, de 2016, se

enquadra como mudança MAIOR de excipientes para forma farmacêutica sólida, sendo solicitada especificamente a alteração de excipiente qualitativa do amido de milho oxidado, de Cleargum CD90 para Cleargum MD87. Para esse tipo de petição é necessário que se apresente o estudo de bioequivalência entre o medicamento na condição proposta e o medicamento de referência. Acontece que como o medicamento é único de mercado, o comparador (medicamento de referência) é o próprio Purinethol. Porém, após a realização do estudo de bioequivalência a empresa informou que o estudo de bioequivalência teve resultado insatisfatório, com valor de Cmax acima do preconizado, ou seja, os parâmetros obtidos no estudo de bioequivalência, onde foi realizado uma comparação do perfil farmacocinético obtido para o produto teste (formulação após alteração pós registro) e aquela formulação anterior à alteração pós-registro (comparador), concluiu-se que a **formulação teste apresentou uma concentração máxima maior do que aquela referente ao comparador**.

Importante salientar nesse ponto, que de acordo com os procedimentos de pós registro da European Medicines Agency (EMA), a mudança classificada como IB pode ter o estudo de bioequivalência isentado mediante justificativa técnica e para essa medicamento a mudança maior de excipiente foi aprovada pelo EMA. A empresa em processos anteriores, informou que a nova formulação já está aprovada em outros países, e implementada a partir de 2018, em mais de 40 países, como Alemanha, Reino Unido, Irlanda, Austrália, Suécia, França.

A Gerência (GQMED) avaliou o o pedido da empresa e se posicionou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 1/2023/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, avaliando o pleito sob a ótica do benefício *versus* risco, e no qual destaca alguns trechos:

"O valor de Cmax no estudo de biodisponibilidade relativa consiste na concentração plasmática máxima observada nos pacientes durante o estudo. Trata-se de um fator associado à velocidade de absorção, de forma que um valor de Cmax acima da faixa aceita significa, em tese, que o produto na condição proposta (ou seja, com a implementação da mudança de excipiente) pode ter velocidade de absorção maior que o produto na condição aprovada (antes da mudança). Não é possível saber, entretanto, o impacto que essa possível diferença representaria para os pacientes, de forma que ela pode ser desde uma observação farmacocinética sem qualquer impacto para o paciente até uma diferença no comportamento do produto que demande um ajuste de dose.

De forma geral, seria inaceitável a aprovação de uma mudança pós-registro com sinalização de possível bioinequivalência, visto que isso poderia resultar em mudança no perfil de eficácia e segurança do produto, por exemplo: fazendo com que sua ação durasse mais ou menos tempo; maximizando interação com outros fármacos; ocasionando surgimento de efeitos tóxicos com maior frequência; entre outros problemas. Assim, em geral mudanças pós-registro protocoladas com estudos de bioequivalência com resultados insatisfatórios são indeferidas.

Entretanto, para o caso específico, há que se considerar o impacto bastante negativo que o indeferimento traria para os pacientes, ocasionando desabastecimento com interrupção de tratamentos e impossibilidade de início de outros tratamentos. Deve-se ressaltar que a interrupção de um tratamento de remissão de um câncer pode causar recidiva, com piora significativa na expectativa e na qualidade de vida do paciente em tratamento; já a demora ou impossibilidade de tratamento de indução pode reduzir a probabilidade de remissão da doença, também causando prejuízos à expectativa e à qualidade de vida dos pacientes.

Nesse sentido, entende-se que o caso em tela merece tratamento diferenciado em razão do interesse público e para o melhor interesse dos pacientes acometidos com leucemia e que estão em tratamento ou podem precisar de tratamento com mercaptopurina.

Outrossim, diferente da maior parte dos medicamentos, a mercaptopurina em comprimidos tem seu uso intimamente associado a um monitoramento muito próximo dos pacientes, dada a sua condição, possibilitando assim uma vigilância também mais próxima de possíveis efeitos que uma mudança no comportamento farmacocinético pode causar."

Ademais a GQMED, pontuou que os demais requisitos técnicos para a mudança foram avaliados e aprovados, e serão mencionados em Parecer técnico após decisão sobre a petição de alteração pós-registro ora em discussão.

Neste pleito também foi solicitado a utilização da bula atualmente registrada após aprovação da mudança de excipiente, até dez de 2023, para que o fabricante tenha tempo hábil de implementar a nova bula e produzir novos lotes, de forma a evitar nova ruptura do abastecimento do medicamento Purithenol.

Em razão disso, a Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES) avaliou o pedido e se posicionou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 1/2023/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA, na qual destacou que as resoluções RDC nº 47, de 2009 e RDC nº 71, de 2009, onde se encontram dispostas as seguintes diretrizes para excipientes em medicamentos novos sintéticos e implementação de alteração de texto de bula ou rotulagem vinculada à pós-registro :

#### "Rotulagem

1. Na rotulagem da embalagem secundária, em caso de contraindicação, precaução, ou advertência de uso de excipiente, devem-se incluir, em negrito, as frases de advertências previstas em norma específica. (RDC nº 71/2009, art. 7º);
2. Na rotulagem da embalagem secundária, é permitida a inscrição qualitativa de todos os excipientes na face lateral da embalagem, sobre a faixa vermelha. (RDC nº 71/2009, parágrafo único do art. 27);
3. Na rotulagem da embalagem secundária, no caso de haver aprovação de alteração qualitativa de excipiente aprovada pela Anvisa, se a empresa desejar manter o nome comercial e a mesma indicação terapêutica, os rótulos das embalagens secundárias e, na sua ausência, da primária, devem conter a frase "Nova Fórmula" próxima ao nome comercial ou, na sua ausência, da denominação genérica. Esta frase é obrigatória por no mínimo um ano depois de aprovada a alteração. (RDC n 71/2009, art. 77, caput e parágrafo único);
4. Alterações das informações dispostas na rotulagem decorrentes de uma mudança pós-registro devem ser disponibilizadas concomitantemente à implementação da mudança.

#### Bula

1. No item "composição", a composição qualitativa dos excipientes deve ser descrita conforme DCB (RDC nº 47/2009, Anexo);
2. No caso de contraindicação, advertências e precauções para o uso de excipientes, devem-se incluir, em negrito, as frases de alerta previstas em norma específica (RDC nº 47/2009, Anexo);
3. As alterações das informações dispostas em bula dos medicamentos que não possuem Bula Padrão decorrentes de uma mudança pós-registro devem ser

disponibilizadas concomitantemente à implementação da mudança. (RDC nº 47/2009, art. 19).

Quanto às informações de prazo de validade do medicamento, nas rotulagens, a data de validade deve ser impressa no formato "mês/ano" nas embalagens primária e secundária (RDC nº 71/2009, art. 19). Já nos textos de bula, para a bula do profissional de saúde, no item "7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO", é obrigatório informar o prazo de validade do medicamento a partir da data de fabricação, aprovado no registro, citando o número de meses."

A CBRES ainda destacou que na resolução RDC nº 137, de 2003 que lista as frases de alerta e advertências de medicamentos, não existe frase específica para o excipiente "amido". Ademais a lista DCB vigente, está presente como "amido" (DCB nº 00657). Assim, uma possível alteração do excipiente amido, de modo geral, não impactaria nos textos de bula do medicamento.

Destacou também que a alteração do prazo de validade impactaria na rotulagem no momento de inserir a informação de validade (mês/ano) específico do lote do produto e portanto a informação da bula para o profissional de saúde (36 meses) não corresponderia à informação de validade específica do lote fabricado e impressa na embalagem (48 meses). Ademais a alteração de prazo de validade, de 36 meses para 48 meses impactaria no texto de bula do profissional de saúde, no item "CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO".

Foi salientado por fim, que havendo uma alteração qualitativa de excipiente, a frase "NOVA FÓRMULA" deve ser utilizada na embalagem do medicamento por ao menos um ano depois de aprovada a alteração.

Dessa forma a CBRES concluiu : "por ser possível a aprovação de pedido, no caso da aprovação da alteração do excipiente, considerando que essa alteração impacte apenas na informação de prazo de validade. O uso da bula atualmente registrada evitaria o risco de desabastecimento de medicamento único de mercado e indicado para o tratamento de leucemia aguda, uma vez que a descrição do excipiente permaneceria a mesma na bula e a alteração de prazo de validade em tela objetiva uma ampliação do prazo atualmente empregado (36 meses para 48 meses) e portanto, a presença dessa informação no texto de bula não ensejaria a utilização do medicamento com prazo de validade expirado."

O pleito foi ainda avaliado pela Gerência de Farmacovigilância (GFARM) considerando que foi solicitado pela empresa a excepcionalidade para aprovação da alteração de fórmula com base no Plano de Minimização de Risco, para este pedido a GFARM se posicionou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 2/2023/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA, na qual destaco alguns pontos:

Salientou inicialmente que havia se posicionado anteriormente por meio da NOTA TÉCNICA Nº 84/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (2136903), onde apresentou subsídios de monitoramento pós-mercado da fórmula do produto com a referida alteração de excipiente, comercializada em outros países desde 2018. A área analisou as notificações espontâneas de eventos adversos e Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco, concluindo que:

"Diante das informações de farmacovigilância acumuladas até o momento, não foram encontradas evidências de alteração do perfil risco/benefício do medicamento PURINETHOL".

A GFARM destacou a norma vigente resolução RDC nº 406, de 2020, e ponderou o que realço a seguir:

"A norma estabelece que deve ser elaborado Plano de Minimização de Risco, a ser petitionado à Anvisa como parte do Plano de Gerenciamento de Risco, no momento do registro, ou a qualquer tempo nos casos em que o medicamento já tenha sido comercializado, quando houver Riscos Identificados importantes, Riscos Potenciais importantes ou informações críticas que mereçam ações adicionais. Essa prática visa à minimização dos riscos em questão e pode ser de iniciativa da empresa ou solicitada pela autoridade sanitária.

Embora existam Boas Práticas de Farmacovigilância e a previsão normativa de Plano de Minimização de Risco, as ações de monitoramento realizadas pela empresa ou eventualmente desencadeadas pela Anvisa não substituem as avaliações necessárias de qualidade, segurança e eficácia exigidas para a autorização de registro ou de alteração pós-registro. Não é possível garantir que a execução de ações de Farmacovigilância minimiza o impacto da ausência de quaisquer evidências necessárias às autorizações de registro ou de alterações pós-registro.

Em menção ao regimento interno da Anvisa, à Gerência de Farmacovigilância compete "contribuir para o monitoramento do perfil de segurança e efetividade de medicamentos" e "identificar e divulgar sinais e/ou alertas relativos às notificações de eventos adversos relacionados a medicamentos" (Art. 159, incisos IV e V). Desse modo, uma vez atendidos os requisitos para registro e pós-registro, a farmacovigilância atua para a segurança no pós-mercado, possibilitando o gerenciamento dos riscos identificados e a adoção oportuna de medidas sanitárias pertinentes."

A partir dos destaques a gerência concluiu que :

"Não há previsão regulatória para concessão de registro ou deferimento de alteração pós-registro pautados somente em documento de farmacovigilância, como Plano de Minimização de Risco. O Plano de Minimização de Riscos é documento complementar ao Plano de Gerenciamento de Riscos, em que o detentor do registro define ações adicionais para minimizar riscos identificados ou situações não adequadamente estudadas no período pré-registro.

Sensibiliza o risco de desassistência para tratamento de doença grave. Nesse contexto, é plausível a adoção de medidas excepcionais pela Anvisa no controle sanitário da produção e consumo do Purinethol, com foco na avaliação benefício-risco e proteção da saúde da população.

Pelas razões expostas, a GFARM ressalta que não é possível aprovar petição de pós-registro com base em um Plano de Minimização de Risco. Diante de eventual anuência de excepcionalidade do caso em tela por parte da Diretoria Colegiada da Anvisa, a GFARM entende que se exija da empresa do ponto de vista da farmacovigilância periodicidade anual para os relatórios periódicos de avaliação benefício-risco (RPBR). A área permanecerá atenta e cumprindo suas competências, acompanhando notificações espontâneas, implementação do Plano de Gerenciamento de Riscos e avaliando os RPBR."

Como mencionado acima, a GFARM em momento anterior a este pleito, no processo SEI 25351.906184/2022-88, também foi instada a se posicionar com informações

de farmacovigilância para subsidiar análise do pleito de alteração pós-registro do medicamento PURINETHOL, e se posicionou por meio da NOTA TÉCNICA Nº 84/2022/SEI/GFARM/DIRE5/ANVISA (SEI 2136903). A área analisou informações globais de farmacovigilância advindas do sistema de notificação de eventos adversos a medicamentos e o último Relatório Periódico de Avaliação Benefício-Risco apresentado à ANVISA, assim destaco os pontos principais dessa avaliação:

"Em busca realizada no sistema VigilLyze, em 05/12/2022, foram identificadas 1.259 notificações para o medicamento PURINETHOL, eliminando as duplicatas. Dessas, 49,0% (n=617) foram qualificadas como graves pelo notificador. Os médicos aparecem como principais notificadores (58,0%), seguidos de farmacêuticos (11,4%); consumidores/cidadãos corresponderam a 8,4% das notificações. Os principais eventos notificados estão apresentados abaixo, na Figura 1, e já são descritos na bula do produto.

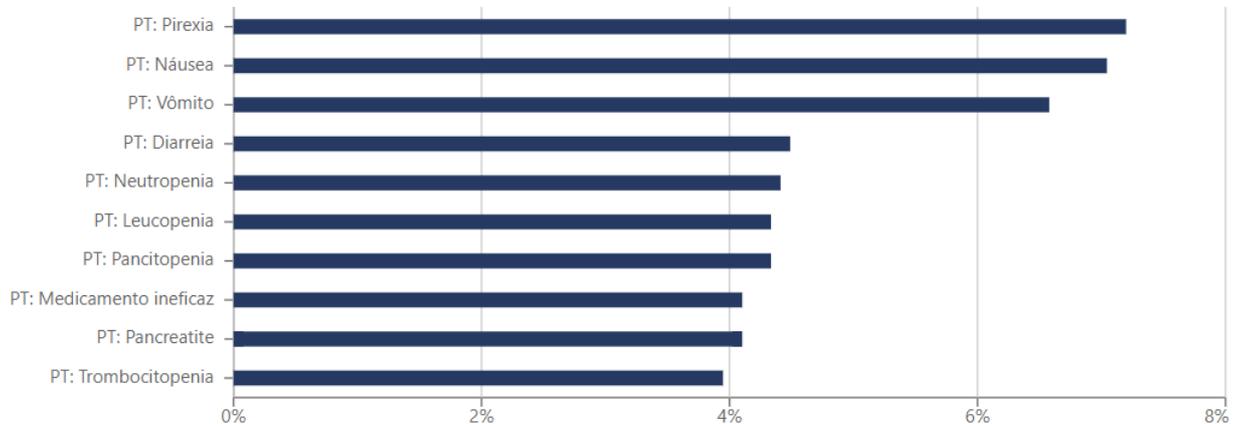


Figura 1. Principais eventos adversos notificados para o medicamento Purinethol, no mundo.

Fonte: VigilLyze - UMC. Dados extraídos em 05/12/2022.

O Quadro abaixo apresenta as notificações de suspeitas de eventos adversos, ano a ano.

Quadro 1. Descrição de notificações de suspeitas de eventos adversos ao medicamento PURINETHOL, ano a ano.

Ano	Total de notificações	Notificações graves (%)	Principais eventos adversos (MedDRA)
2015	74	47 (63,5%)	citólise hepática, diarreia, náusea, alopecia, pirexia, vômito, prurido, trombocitopenia, fadiga, inflamação da mucosa
2016	70	57 (81,4%)	náusea, citólise hepática, dor abdominal, doença de Crohn, pirexia, vômito, anemia, astenia, diarreia, medicamento ineficaz
2017	35	20 (57,1%)	neutropenia, uso não descrito em bula(off label), diarreia, pancreatite, pancitopenia, prurido, vômito, progressão de neoplasia, dor abdominal superior, acne
2018	96	70 (72,9%)	medicamento ineficaz, citólise hepática, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia, pancitopenia, aplasia febril da medula óssea, inflamação da mucosa e náusea;
2019	54	31 (57,4%)	medicamento ineficaz, vômito, citólise hepática, dor abdominal, doença de Crohn, hepatotoxicidade, náusea, neutropenia, dor abdominal superior e anemia
2020	55	32 (58,2%)	náusea, pirexia, cefaleia, pancitopenia, citólise hepática, neutropenia, diarreia, tontura, leucopenia e pancreatite.
2021	77	18 (23,4%)	náusea, fadiga, mal-estar, pancreatite, pirexia, alopecia, leucopenia, neutropenia, vômito, apetite diminuído
2022	42	25 (58,1%)	leucopenia, neutropenia, pancitopenia, alanina amino transferase aumentada, anemia, náusea, estomatite, contipação, neutropenia febril e cefaleia

Fonte: VigilLyze - UMC. Dados extraídos em 05/12/2022.

Embora o sistema VigilLyze permita conhecer a quantidade de notificações por países, se desconhecem todos os países em que foi aprovada e comercializada a nova apresentação de PURINETHOL e, ainda, o sistema não permite acesso a conclusão das análises de causalidade realizadas pelas outras autoridades, de modo que a apresentação do número de suspeitas de notificações por países mostra-se imprecisa. **No entanto, conforme apontado acima, o perfil dos eventos adversos a PURINETHOL não se alterou, globalmente, feita a comparação antes e após 2018, quando implementada a nova formulação.**

Complementarmente, buscaram-se informações de segurança no último Relatório Periódico e Avaliação Benefício-Risco (RPBR) apresentado pela empresa (Expediente 4668460/21-4). Os RPBR são documentos elaborados pelos Detentores de Registro de Medicamento para rever e avaliar o perfil de segurança de seus produtos, em momentos definidos após a publicação de seu registro. Têm a finalidade de apresentar uma análise abrangente e crítica da relação risco-benefício do produto, levando em consideração informações de segurança novas ou emergentes no contexto de informações cumulativas sobre riscos e benefícios. Importante mencionar que no RPBR a empresa apresenta dados de exposição do seu produto e a análise abrangente considerada dados nacionais e internacionais, quando couber.

Para PURINETHOL, o último RPBR refere-se ao período de 02/09/2016 à 01/09/2021, alcançando período anterior e posterior à implementação da nova formulação em outros países. Segundo informa a empresa, nenhuma medida de segurança foi tomada por autoridade regulatória ou pelo detentor de registro por razões de segurança no período do relatório."

Assim na sua conclusão a GFARM ponderou que o medicamento " PURINETHOL é indicado para tratamento de uma doença grave. Embora apresente eventos adversos graves, os riscos identificados já estão descritos e não superam os benefícios da disponibilidade desta opção terapêutica. Diante das informações de farmacovigilância acumuladas até o momento, não foram encontradas evidências de alteração do perfil risco/benefício do medicamento PURINETHOL."

Diante das avaliações das áreas responsáveis, sobre a temática em questão, pondero que situações como essa, devem ser avaliadas com abrangência além das normas, mas com olhar da saúde, do acesso e do direito do paciente e cidadão a um tratamento seguro e eficaz, sem esquecer um ponto relevante quanto a continuidade do tratamento em casos de doenças muito graves.

Não é demais acrescentar que um sistema regulatório desenvolvido deve ser capaz de executar suas principais responsabilidades para favorecer o acesso a medicamentos seguros, eficazes e de qualidade, assim como ser capaz de avaliar uma prioridade crítica para atender às necessidades e requisitos fundamentais da saúde pública.

Destaca-se o interesse público na avaliação aprofundada do caso concreto, visto que a decisão pelo indeferimento da mudança pós-registro poderia resultar em completo desabastecimento do medicamento no mercado nacional.

Assim, prevalecendo o princípio da supremacia do interesse público, prezando a saúde coletiva, para que seja permitido o tratamento de casos semelhantes evitando decisões excepcionais e primando pela isonomia de tratamento ao ente regulado, entendo importante para casos como esse, onde o Medicamento de referência, único no mercado, e para tratamento de doença grave e destinado principalmente ao público infantil, ou seja, a uma camada da população bastante vulnerável, onde não há possibilidade de cumprimento de requisitos previstos em normas vigentes, que seja harmonizado um entendimento pela Diretoria Colegiada, dando a possibilidade de apresentação de informação científica com dados que respaldem tecnicamente a proposição de alteração de registro e que tenha viabilidade técnica, isso até que o processo de aprimoramento regulatório da resolução RDC nº 73, de 2016 seja executado.

Neste sentido, devo salientar por fim, que a aprovação do pleito representa a melhor decisão em termos de benefício-risco, garantindo ao mesmo tempo a continuidade do tratamento e a segurança dos pacientes.

## Voto

Diante do exposto Voto de forma Favorável ao pedido de excepcionalidade, realizado pela empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda, referente ao medicamento Purinethol (mercaptopurina), para aprovação de alteração pós-registro na condição especial de não apresentação de estudo de bioequivalência dentro dos parâmetros preconizados na norma vigente, considerando que se trata de medicamento único no mercado com alto risco de desabastecimento destinado a tratamento de leucemia aguda em adultos e crianças e levando em consideração também, que o benefício do acesso do medicamento e a garantia da continuidade do tratamento aos pacientes superam os possíveis riscos.

Neste sentido esta aprovação fica condicionada a compromisso formal da empresa detentora do registro, nos termos abaixo destacados:

- Comunicar aos profissionais da saúde sobre uma possibilidade de alteração no perfil farmacocinético do produto decorrente de uma mudança pós-registro, orientando-os a verificar em conjunto com o monitoramento já previsto em bula a necessidade de ajuste de dose para os pacientes; e
- Inserir no texto de bula dos pacientes e dos profissionais da saúde, a ser disponibilizado na mesma data de implementação da mudança, um alerta de que o produto teve uma mudança em sua formulação que pode afetar a velocidade de absorção, e que portanto o médico deve estar atento a possíveis sinais de toxicidade elevada ou de redução na duração do efeito do medicamento, para realizar os ajustes de dose que se fizerem necessários. O alerta deve ser inserido em negrito, no primeiro parágrafo da seção "5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES" da bula do profissional da saúde e da seção "4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?"
- Que a empresa apresente anualmente, do ponto de vista da farmacovigilância, os relatórios periódicos de avaliação benefício-risco (RPBR).

Registro também a necessidade que a Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) revise a norma resolução RDC nº 73, de 2016, apresentando em até 90 dias a proposição de alteração/inclusão de artigo que preveja situações como esta, onde os estudos apresentados não cumpram os parâmetros exigidos pela norma vigente, dando a possibilidade de ser apresentado em substituição aos estudos de bioequivalência e equivalência farmacêutica informação científica com dados que respaldem tecnicamente a proposição de alteração de registro e que tenha viabilidade técnica.

Sendo este o voto que submeto a deliberação pela Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/03/2023, às 12:45, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020  
[http://www.planalto.gov.br/ccivil\\_03/ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm](http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/ato2019-2022/2020/decreto/D10543.htm).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2265900** e o código CRC **89400B9C**.