

## VOTO Nº 86/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.908553/2023-58

Expediente nº 0299487/23-7

Analisa o pedido de excepcionalidade para comercialização de lotes específicos do medicamento Actilyse (alteplase) 50 mg com prazo de validade inferior a 36 meses, em função de implementação de nova regulamentação para Produtos Médicos na União Europeia.

Área responsável: GGBIO e GGFIS

Relator: Meiruze de Sousa Freitas

### 1. **Relatório**

Trata-se da solicitação protocolada pelo Laboratório Boehringer Ingelheim do Brasil Química e Farmacêutica Ltda, através de Carta (2303181), protocolada em 20/03/2023, para autorização, em caráter excepcional, para redução do prazo de validade de lotes específicos do medicamento Actilyse 50 mg em função de implementação de nova regulamentação Europeia para Produtos Médicos.

A empresa relata que 4 lotes dos medicamento Actilyse (alteplase) tiveram o seu prazo de validade reduzido em função de uma alteração na legislação da União Europeia para dispositivos médicos (Regulamento de Dispositivos Médicos (UE), 2017/745, (MDR)).

O medicamento Actilyse (alteplase) 50 mg é produzido na fábrica da Boehringer Ingelheim (BI) em Biberach, na Alemanha e é importado para o Brasil na sua forma terminada (produto acabado) com prazo de validade atualmente aprovado de 36 meses. Trata-se de um produto biológico, de uso exclusivo hospitalar, indicado para o tratamento do infarto agudo do miocárdio (IAM), embolia pulmonar aguda maciça de difícil controle da pressão arterial e para tratamento do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico agudo.

Esse é o relatório e passo à análise.

### 2. **Análise**

O medicamento Actilyse (alteplase) é atualmente o único medicamento com registro e indicação em bula para o tratamento de Acidente Vascular Cerebral (AVC) na fase aguda da doença. O tratamento deve ser iniciado o mais precocemente possível em até 4,5 horas após o início dos sintomas de AVC. O efeito do tratamento é tempo-dependente. Sendo assim, quanto mais precoce se iniciar o tratamento, aumenta a probabilidade de uma evolução favorável.

Em relação ao Infarto Agudo do Miocárdio, as opções que existem para o tratamento dos pacientes com supra desnivelamento do segmento ST são: realização de angioplastia em até 2 horas do início do quadro, sem administração de trombolítico, nos casos em que o paciente tem acesso ao serviço de hemodinâmica do hospital; ou, no caso do paciente não ter acesso ao procedimento, ele deve receber o trombolítico e ser encaminhado para angioplastia em até 24 horas.

O uso do medicamento Actilyse (alteplase), ou Metalyse, outro medicamento trombolítico, que posterga o início da internação do paciente, não sobrecarrega o hospital, já que não se faz necessária a disponibilização emergencial da sala de hemodinâmica, e permite tempo hábil para que a equipe médica possa programar a angioplastia em até 24 horas.

Nos casos de embolia pulmonar maciça aguda, a opção disponível é o Actilyse (alteplase) em duas situações específicas. Segundo as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia para o tratamento da embolia pulmonar, os pacientes também podem ser classificados: 1. Alto risco (choque ou hipotensão) – administrar fibrinolíticos, 2. Moderado-alto risco (ausência hipotensão, porém há disfunção VD e aumento troponina/BNP) – administrar fibrinolíticos.

A razão deste pedido de excepcionalidade se dá em função de uma alteração na legislação da União Europeia para dispositivos médicos (Regulamento de Dispositivos Médicos (UE), 2017/745, (MDR)).

Em função disso, os certificados de dispositivos médicos precisaram ser atualizados pelos respectivos fornecedores, com isso o prazo de validade de vários lotes de medicamentos, entre eles o Actilyse (alteplase), precisaram de ser temporariamente reduzidos.

Para dispositivos médicos de classe I, como o que é utilizado no Actilyse 20 mg e 50 mg, um período de transição foi definido pelo MDR: os dispositivos médicos de classe I podem ser disponibilizados no mercado até 26 de maio de 2025. O período de transição foi implementado para permitir que a indústria cumpra o novo regulamento e obtenha novos certificados da UE de acordo com o MDR.

Actilyse (alteplase) é um pó liofilizado e diluente para solução injetável e perfusão, dosagens de 20 mg e 50 mg são fornecidos com frascos de liofilizado e água para injeção e uma **cânula de transferência (dispositivo médico de classe I de acordo com a legislação da UE, que teve seu prazo de validade limitado)**.

Uma vez que o tratamento do término do período de transição ainda não está bem estabelecido na legislação da União Europeia, a empresa optou por limitar temporariamente o prazo de validade de seus medicamentos impactados até abril de 2025 (resultando em um prazo de validade menor do que o registrado de 36 meses para alguns lotes de Actilyse 50 mg destinados ao mercado brasileiro).

A empresa declara que a limitação temporária do prazo de validade não está relacionada a tópicos de qualidade, mas apenas à implementação futura do Regulamento de Dispositivos Médicos da União Europeia (UE). Adicionalmente, recentemente o Parlamento da UE e a Comissão da UE decidiram estender o período de transição do MDR para dispositivos médicos de classe I de maio de 2025 a dezembro de 2028 e os novos lotes de Actilyse (alteplase) já serão fabricados e distribuídos com o prazo de validade de 36 meses.

De acordo com o cenário atual, 4 lotes de Actilyse® 50 mg, pó e solvente para solução injetável e para perfusão com prazo de validade inferior a 36 meses serão impactados no Brasil.

Sendo eles:

Lote	Produto	Data de Fabricação	Prazo de validade aprovado	Data de expiração com validade reduzida	Total da validade do lote em meses
206784	ACTILYSE 50MG	30/06/2022	36 meses	30/04/2025	34 meses
206809	ACTILYSE 50MG	19/07/2022	36 meses	30/04/2025	33 meses
301281	ACTILYSE 50MG	15/06/2022	36 meses	30/04/2025	34 mese

DocuSign Envelope ID: C95EB66F-1CCT-4F90-8F93-6D18B40A0EFD



301282	ACTILYSE 50MG	15/06/2022	36 meses	30/04/2025	34 meses
--------	---------------	------------	----------	------------	----------

A empresa declara que a quantidade total de lotes bloqueados corresponde a 31.268 unidades que são suficientes para cobrir aproximadamente 5 meses de demanda atual. Sendo assim, torna-se imprescindível que tais unidades sejam liberadas de modo a evitar o desabastecimento deste medicamento de grande relevância para o tratamento e manutenção da vida dos pacientes.

Sendo assim, a empresa solicita autorização para comercializar os lotes do medicamento Actilyse 50 mg supramencionados com prazo de validade inferior a 36 meses.

Para subsidiar a avaliação deste pedido, a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária emitiu a NOTA TÉCNICA N<sup>o</sup> 110/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2310398), à qual conclui que é provável o desabastecimento do medicamento, com alto risco de impacto para a saúde pública.

A Gerência-Geral de Produtos Biológicos, Radiofármacos, Sangue, Tecidos, Células, Órgãos e Produtos de Terapia Avançadas (GGBIO) emitiu a NOTA TÉCNICA N<sup>o</sup> 47/2023/SEI/GGBIO/DIRE2/ANVISA (2311659), em que informa os dados de registro do produto Actilyse e que o produto não teve nenhuma modificação das condições aprovadas, que se trata de uma questão de ajuste regulatório, sem impacto na qualidade. A redução da validade do produto de forma excepcional, conforme proposto, para os 4 lotes citados, não representa incremento de risco aos pacientes.

Considerando que a empresa não possui intenção de modificar o prazo de validade aprovado para o medicamento, a situação em tela se configura como excepcionalidade.

A GGBIO considera-se que a redução excepcional da validade conforme proposto não implica incremento de risco aos pacientes visto não estar relacionada à questões de qualidade e apenas devido a ajustes regulatórios na União Europeia.

Essa é a análise e passo ao voto.

### 3. Voto

Diante do exposto **VOTO pela APROVAÇÃO**, de forma excepcional, para comercialização dos lotes do medicamento Actilyse (alteplase) 50 mg supramencionados com prazo de validade inferior a 36 meses, desde que seja feita a comunicação efetiva aos profissionais de saúde.

**Neste sentido, solicito inclusão em circuito deliberativo para decisão final pela Diretoria Colegiada da ANVISA.**



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 28/03/2023, às 12:29, 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 **2311675** e o código CRC **2D7CBD5A**.