

**VOTO Nº 92/2023/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.904288/2022-58

Expediente nº 0325839/23-9

Analisa a solicitação da empresa Pfizer Brasil Ltda para alteração das condições de Autorização de Uso Emergencial do medicamento contra a Covid-19, PAXLOVID (RITONAVIR + NIRMATRELVIR) referente à ampliação do prazo de validade.

Área responsável:

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se do pedido de alteração das condições aprovadas na Autorização de Uso Emergencial do medicamento PAXLOVID (ritonavir e nirmatrelvir) da empresa Wyeth Indústria Farmacêutica Ltda/Pfizer Brasil Ltda, que teve Autorização de Uso Emergencial aprovada pela Anvisa em 31/03/2022.

A última alteração das condições aprovadas na AUE deste medicamento, aprovada pela Diretoria Colegiada em 21/11/2022 por unanimidade, ampliou o prazo de validade do produto PAXLOVID de 12 (doze) meses para 18 (dezoito) meses, bem como permitiu a venda do medicamento sob prescrição médica para hospitais e em farmácias, conforme os termos do Voto nº 267/2022/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 2141877) desta relatoria.

Em 26/01/2023, a empresa protocolou o expediente nº 0083274/23-5 – Aditamento – Petição relacionada a COVID-19 (Ampliação do prazo de validade do medicamento) para o medicamento PAXLOVID (ritonavir e nirmatrelvir), contendo a **solicitação de ampliação do prazo de validade do produto PAXLOVID, de 18 meses para 24 meses**. Como justificativa, informou maior tempo de disponibilidade para os pacientes e aprovação dos estudos de estabilidade atualizados.

Adicionalmente, no dia 15/03/2023, a empresa protocolou, em caráter **excepcional, autorização para aplicar a ampliação do prazo de validade de 18 meses para 24 meses para os lotes já importados e liberados para o Ministério da Saúde do medicamento PAXLOVID**. Como medidas de mitigação de riscos, a empresa propõe o que se segue:

1. Plano de comunicação em relação ao prazo de validade estendido dos lotes do MS:

1.1 disponibilização da relação de lotes com o prazo de validade estendido através de seus canais de comunicação (ex. Website destinado ao medicamento Paxlovid®, Serviço de Atendimento ao Consumidor Fale Pfizer, através do telefone 0800 770 1575) com acesso para profissionais de saúde e público em geral;

1.2 comunicação à população e às Secretarias de Saúde das unidades federativas enviando um ofício com o parecer final da Anvisa para as respectivas Secretarias de Saúde terem a visibilidade da ampliação das datas de validade, ofício este que poderá ser compartilhado com os pacientes e;

1.3 dentre as informações acessadas através do *QR Code* presente na embalagem do produto, estará presente a relação de lotes impactados, com os respectivos prazos de validade impressos na embalagem (18 meses) e estendidos (24 meses), visando informar os pacientes que já tenham o produto em mãos

Para esta avaliação foram solicitadas as manifestações da Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED) que procedeu a análise e emitiu o Parecer nº 232/2023/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (2320022) e da Coordenação de Bula, Rotulagem, Registro Simplificado e Nome Comercial (CBRES/GGMED) que analisou toda a documentação apresentada e se manifestou por meio do DESPACHO Nº 31/2023/SEI/CBRES/GGMED/DIRE2/ANVISA (2316819).

A Gerência de Farmacovigilância (GFARM) não emitiu manifestação sobre esta alteração.

Ante ao exposto, está em deliberação os resultados da avaliação, dirigida por esta relatoria, referente à alteração de prazo de validade do medicamento PAXLOVID durante a autorização para uso emergencial deste medicamento, com a seguinte especificação atualmente aprovada para:

- **Prazo de validade e cuidados de conservação:**

O PAXLOVID deve ser conservado em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C). Não refrigerar ou congelar.

O prazo de validade aprovado é de 18 meses.

## 2. Análise

A GQMED informou que para dar suporte à avaliação e conclusão sobre este pedido, foi analisado o Relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes do medicamento, sendo pelo menos 1(um) lote industrial.

Os estudos de estabilidade foram realizados utilizando-se como referência a Resolução RDC 318/2019. Ressalta-se que o produto é composto de um kit, contendo blisters de comprimidos de nirmatrelvir e blisters com comprimidos de ritonavir. Ou seja, os comprimidos de ritonavir e nirmatrelvir são embalados em blisters diversos na apresentação final. Assim, a GQMED entendeu que os estudos dos produtos isolados são suficientemente representativos do estudo para o kit.

A empresa apresentou os resultados do estudo de estabilidade acelerada concluído até o tempo 6 meses (nas condições 40 ± 2°C / 75 ± 5%UR) e estabilidade de longa duração em andamento até o tempo 12 meses (nas condições 30 ± 2°C / 75 ± 5%UR).

As especificações e os métodos adotados foram os mesmos apresentados no momento da submissão de uso emergencial. Os testes realizados foram considerados adequados para avaliar a estabilidade do medicamento. A embalagem adotada corresponde à que foi apresentada no pedido inicial. Os resultados apresentados estavam dentro do limite especificado. Não houve alteração significativa no estudo acelerado. Foi possível realizar análise estatística do estudo de longa duração e foi concedido prazo provisório maior que o estudo de longa apresentado até o momento. De forma geral, observa-se que houve uma leve tendência de aumento de impurezas, porém ainda com tendência de crescimento muito distante do limite de especificação para impurezas desconhecidas. Após investigação do resultado fora de tendência, a empresa concluiu que o pico anteriormente quantificado como impureza na verdade era um artefato do método. A empresa apresentou ainda dados de estabilidade dos produtos isolados (nirmatrelvir e ritonavir) e do produto acabado (i.e. do kit contendo ritonavir ou nirmatrelvir), conforme resumido abaixo:

PAXLOVID Nirmatrelvir (PF-07321332; Pfizer) and Ritonavir Tablet  
3.2.P.8.1. Stability Summary and Conclusion

**Table 3.2.P.8.1-1. Stability Lots Summary**

Drug Product	Packaging Batch Number	Batch Purpose	Nirmatrelvir Tablet		Drug Substance Supplier/ Route/Batch Number	Ritonavir Tablet		Packaging Site	Study Start Date	Stability Data Available
			Batch Number (Manuf'g Date)	Manuf'g Site		Batch Number (Manuf'g Date)	Supplier			
Nirmatrelvir	FR3143	Clinical/ Stability Batch	FP4796 (Nov 2021)	Freiburg	Pfizer, Sandwich / Route G / 21-AP-00698	---	---	Freiburg	Dec 2021	6 months
Nirmatrelvir	FR9922	Clinical/ Stability Batch	FR6824 (Dec 2021)	Freiburg	Asymchem / Route G / CPo128998-02-05-01	---	---	Freiburg	Jan 2022	6 months
Nirmatrelvir	FT0150	Clinical/ Stability Batch	FR9189 (Dec 2021)	Freiburg	SynTheAll / Route G / CR-C201107001-B21101	---	---	Freiburg	Jan 2022	6 months
Nirmatrelvir	FT3310	Registration Stability/ Clinical	FR2660 (Dec 2021)	Newbridge	Asymchem / Route G / CPo128998-02-05-01	---	---	Newbridge	Feb 2022	6 months
Nirmatrelvir	FT3301	Registration Stability/ Clinical	FR2906 (Dec 2021)	Newbridge	Asymchem / Route G / CPo128998-02-05-01	---	---	Newbridge	Feb 2022	6 months
Nirmatrelvir	FT3313	Registration Stability/ Clinical	FR3678 (Dec 2021)	Newbridge	SynTheAll / Route G / CR-C201107001-B21101	---	---	Newbridge	Feb 2022	6 months
Nirmatrelvir	FT3659	Registration Stability/ Clinical	FR3679 (Dec 2021)	Newbridge	SynTheAll / Route G / CR-C201107001-B21101	---	---	Newbridge	Feb 2022	6 months
Nirmatrelvir	FL4516	Emergency Supply	FL2533 (Nov 2021)	Freiburg	Ringaskiddy-Route F / FL1111	---	---	Freiburg	Dec 2021	6 months
Nirmatrelvir	FL4517	Emergency Supply	FL2534 (Nov 2021)	Freiburg	Ringaskiddy / Route F / FL6636	---	---	Freiburg	Dec 2021	6 months
Nirmatrelvir	FR7229	Emergency Supply	FL2535 (Nov 2021)	Freiburg	Ringaskiddy / Route F / FM1548	---	---	Freiburg	Dec 2021	6 months
Ritonavir	FT5994	EU Ritonavir Stability	---	---	---	E212401 (Sep 2021)	Hetero	Freiburg	Apr 2022	3 months
Ritonavir	FT5995	EU Ritonavir Stability	---	---	---	E212369 (Aug 2021)	Hetero	Freiburg	Apr 2022	3 months
Ritonavir	FT5996	EU Ritonavir Stability	---	---	---	E212317 (Aug 2021)	Hetero	Freiburg	Apr 2022	3 months
Nirmatrelvir / Ritonavir	FX2130	Emergency Supply	FW9602 (Jan 2022)	Freiburg	Asymchem / Route G / FW6479	E212455 (Sep 2021)	Hetero	Ascoli	Mar 2022	6 months

PFIZER CONFIDENTIAL

**Table 3.2.P.8.1-1. Stability Lots Summary**

Drug Product	Packaging Batch Number	Batch Purpose	Nirmatrelvir Tablet		Drug Substance Supplier/ Route/Batch Number	Ritonavir Tablet		Packaging Site	Study Start Date	Stability Data Available
			Batch Number (Manuf'g Date)	Manuf'g Site		Batch Number (Manuf'g Date)	Supplier			
Nirmatrelvir / Ritonavir	FX2131	Emergency Supply	FW9603 (Jan 2022)	Freiburg	Asymchem / Route G / FW6481	E212431 (Sep 2021)	Hetero	Ascoli	Mar 2022	6 months
Nirmatrelvir / Ritonavir	FX3846	Emergency Supply	FX3806 (Feb 2022)	Freiburg	Asymchem / Route G / FW8619	E212477 (Sep 2021)	Hetero	Ascoli	Mar 2022	6 months
Nirmatrelvir / Ritonavir	GE5412 <sup>a</sup>	Registration-nirmatrelvir with Hetero EU ritonavir	GC7816 (Apr 2022)	Ascoli	SynTheAll Pharmaceutical (STA) / Route G / CM-C201107001-B223101	E220986 (Mar 2022)	Hetero	Ascoli	16-Aug-2022	3 months in Jan 2023
Nirmatrelvir / Ritonavir	GE5413 <sup>a</sup>	Registration-nirmatrelvir with Hetero EU ritonavir	GC7832 (Apr 2022)	Ascoli	SynTheAll Pharmaceutical (STA) / Route G / CM-C201107001-B223101	E220983 (Mar 2022)	Hetero	Ascoli	16-Aug-2022	3 months in Jan 2023
Nirmatrelvir / Ritonavir	GE5414 <sup>a</sup>	Registration-nirmatrelvir with Hetero EU ritonavir	GC7833 (Apr 2022)	Ascoli	SynTheAll Pharmaceutical (STA) / Route G / CM-C201107001-B223101	E220984 (Mar 2022)	Hetero	Ascoli	16-Aug-2022	3 months in Jan 2023

<sup>a</sup> CR (Child Resistant) blister packaging used.

PFIZER CONFIDENTIAL

Os dados de suporte apresentados, embora não sejam confirmatórios, indicam estabilidade do produto até mesmo em condições de embalagem menos protetora (blíster de alumínio e plástico ACLAR e frasco de plástico), indicando que um comportamento de estabilidade semelhante ou melhor será obtido na embalagem comercial (blíster de alumínio e alumínio). Também não parece haver influência significativa da fórmula na estabilidade do produto. Para os comprimidos de ritonavir, a empresa já havia apresentado no momento do pedido inicial dados de estabilidade até 24 meses para embalagem menos protetora (frasco plástico), o que possibilitaria a definição de prazo de validade maior para os comprimidos de ritonavir. Entretanto, o prazo de validade do produto foi definido pelo pior caso (nirmatrelvir), como 12 meses. De toda forma, neste pedido a empresa informou que o prazo de validade aprovado é baseado em dados de estabilidade de suporte de até 36 meses para ritonavir comercial 100 mg comprimidos apresentados em embalagens menos protetoras, bem como dados de estabilidade gerados por até 3 meses nos blisters de alumínio/alumínio propostos para a mesma embalagem pleiteada para o uso emergencial. Foram apresentados dados de estabilidade acelerada e longa duração em andamento até 6 meses, para os lotes FT5994-FRX220012, FT5995-FRX220011 e FT5996-FRX220010. Os dados não apontam qualquer tendência de redução de teor ou aumento de produtos de degradação. Assim, considera-se que no momento os comprimidos de nirmatrelvir não são limitantes para ampliação do prazo de validade do produto.

O prazo de validade de 24 meses para o nirmatrelvir pode ser obtido por extrapolação, conforme previsto na RDC 318/2019 e no Guia 18/2019.

Sendo assim, até o momento os dados de estabilidade apresentados sugerem um prazo de validade provisório de 24 meses para o produto, com declaração de armazenamento: "Armazenar em temperatura ambiente (15°C-30°C)". Ressalta-se que é imprescindível o envio de resultados de estabilidade atualizados para confirmação deste prazo, porém não se considera necessário o estabelecimento de novo Termo de Compromisso uma vez que esse compromisso já foi assumido no momento da aprovação inicial e a concessão mediante extrapolação já é permitida pelas normas atuais, a saber, RDC 318/2019, não havendo necessidade de termo de compromisso para isso, assim sugeriu a QGMED.

A CBRES esclareceu que, considerando a condição anteriormente aprovada, a informação de validade contida na rotulagem está de acordo com as diretrizes da RDC nº 71/2009. Quanto às situações nas quais uma alteração pós registro enseje em mudança na rotulagem, a RDC nº 71/2009 estipula em seu art. 76 que tais informações devem ser disponibilizadas concomitantemente à implementação da mudança.

Assim, os lotes produzidos na condição anterior à aprovação da ampliação de prazo apresentam informação de validade condizente ao estipulado na RDC nº 71/2009. Ademais, o prazo de validade presente na embalagem é menor que o prazo de validade avaliado e aprovado pelo Parecer nº 232/2023/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA o que mitigaria o risco de administração de medicamento vencido.

No Voto nº 18/2023/SEI/DIRE2/ANVISA, citado pela empresa, esta relatoria avaliou que o prazo de validade efetivo e aprovado sendo maior que o prazo impresso nas embalagens que foram distribuídas possibilita o uso do produto em conformidade quanto os aspectos regulatórios, ensejando porém ações de comunicação para profissionais e pacientes, entendendo ser factível a referida autorização considerando os princípios da economicidade e proporcionalidade.

A CBRES considerou que o atual pedido de excepcionalidade é semelhante ao anteriormente avaliado e visando a segurança jurídica entende que a decisão anterior deve ser aplicada caso os lotes objetos da solicitação em tela atendam as mesmas condições constantes no Voto 18/2023/SEI/DIRE2/ANVISA.

Diante do exposto, a CBRES se manifestou, em razão da segurança jurídica, pela aplicação ao caso em tela da mesma decisão contida no supracitado voto, ou seja, **aprovação do pleito**, caso os lotes objetos da solicitação em tela atendam as mesmas condições constantes no voto citado, salientando que as embalagens nas condições anteriores à aprovação da ampliação de prazo para 24 meses apresentam a informação condizente ao estipulado na RDC nº 71/2009 e os prazos de validade de 12 e 18 meses na embalagem é menor que o prazo de 24 meses o que mitigaria o risco de administração de medicamento vencido.

Ademais, a Pfizer propôs adicionar duas linhas de embalagem alternativas na Pfizer Italia S.r.L. local de fabricação (doravante referido como Ascoli). Estas linhas de embalagem adicionais aumentarão a capacidade no site de Ascoli. A unidade de Ascoli adicionará as linhas de embalagem blister 17 e 18 às linhas de embalagem blister atualmente aprovadas 3, 5 e 11. As novas linhas usarão uma máquina formadora de blister Uhlmann. As linhas de embalagem irão embalar usando os mesmos componentes de embalagem, terão as mesmas dimensões de cavidade e usarão parâmetros de embalagem similares (temperatura de selagem, pressão de selagem, velocidade da máquina de blister).

Por se tratar de linhas adicionais de embalagem dentro do mesmo prédio das linhas já aprovadas atualmente, a simples inclusão das linhas de embalagem não caracteriza uma alteração pós-registro. Porém, como esta inclusão de linhas contém uma inclusão de equipamento que antes não estava aprovado, a empresa alinhou com esta ANVISA a necessidade de submissão da mudança sob o assunto 6C. Inclusão ou substituição de equipamento de embalagem primária, segundo a RDC N° 73/2016.

Após aprovação dessas petições, a conformação de locais de embalagem ficará conforme descrito abaixo:

Packaging Line	Parameters	Detailed Information
Blister packaging line 11	Blister Machine	Partena MK28
	Sealing temperature	185 °C ± 10 °C
	Sealing pressure	2 - 4.3 Bar
	Blistering Speed	210-270 blister/min
Blister packaging line 3	Blister Machine	Partena MK33
	Sealing temperature	185 °C ± 10 °C
	Sealing pressure	2 - 4.3 Bar
	Blistering Speed	360-405 blister/min
Blister packaging line 5	Blister Machine	Partena MK33
	Sealing temperature	185 °C ± 10 °C
	Sealing pressure	2 - 4.3 Bar
	Blistering Speed	360-405 blister/min
Blister packaging line 17	Blister Machine	Uhlmann BEC700
	Sealing temperature	240°C ± 10°C
	Sealing pressure	3-5 Bar
	Blistering Speed	460-480 blister/min
Blister packaging line 18	Blister Machine	Uhlmann BEC700
	Sealing temperature	240°C ± 10°C
	Sealing pressure	3-5 Bar
	Blistering Speed	460-480 blister/min

A empresa não enviou protocolo de estabilidade na condição proposta, considerando que a conformação dos equipamentos de embalagem proposta é muito semelhante à aprovada. Para dar suporte a esta afirmação, a empresa informa que não há diferenças nos componentes de embalagem, nas dimensões ou no espaço vazio e os testes de permeabilidade e vazamento nas condições aprovada e proposta foram semelhantes.

A empresa apresentou o relatório de validação do processo de embalagem nas linhas 17 e 18, em linha com as orientações do Guia 1/2017 - Guia para a elaboração do relatório sumário de validação de processo de fabricação de medicamentos. O processo produtivo demonstrou ser consistente e reprodutível e o produto fabricado com o processo proposto atende consistentemente às especificações, considerando que não houve nenhuma falha nos testes de controle em processo durante a validação.

Considerando os dados disponíveis até o momento, a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED) e Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) concluíram que o processo especificado atende aos dispositivos legais: Lei nº 6.360/1976, Decreto nº 8.077/2013, Resolução RDC nº 73/2016, RDC 675/2021 e outros atos complementares. Assim, sugeriram a aprovação do pleito para a apresentação:

✓ 150MGCOMREV + 100MGCOMREVCTBLALALX20 + 10

A empresa ressaltou que o prazo de validade de 24 meses seria aplicável a todos os lotes do produto, incluindo os lotes fabricados antes da aprovação desta mudança. Assim, tanto os lotes já importados com 12 meses e 18 meses, quanto os lotes com 18 meses em trânsito no processo de importação poderiam ter seu prazo de validade estendido para 24 meses. A GQMED entende que esta estratégia é tecnicamente viável e sugere que seja deliberada juntamente com a ampliação do prazo de validade.

Para aplicação do prazo de validade de 24 meses a todos os lotes do medicamento PAXLOVID já importados ou a serem importados, ainda que estejam com a validade impressa diferente, a empresa deve adotar as mesmas medidas de comunicação e divulgação dos números de lote e prazos de validade que já implementou, incluindo as comunicações ao Ministério da Saúde, Carta aos Profissionais de Saúde, divulgação e atualização da listagem de lotes com prazo de validade ampliado para 24 meses no portal eletrônico da empresa Pfizer ([www.pfizer.com.br](http://www.pfizer.com.br)).

Também, a GGMED, por meio do DESPACHO Nº 286/2023/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA, sugeriu a aprovação desse pleito, caso os lotes objetos da solicitação em tela atendam as mesmas condições constantes no voto citado, salientando que as embalagens nas condições anteriores à aprovação da ampliação de prazo para 24 meses apresentam a informação condizente ao estipulado na RDC nº 71/2009 e os prazos de validade de 12 e 18 meses na embalagem é menor que o prazo de 24 meses o que mitigaria o risco de administração de medicamento vencido.

Por fim, esta extensão do prazo de validade do medicamento Paxlovid 150mg/100mg de 18 para 24 meses baseada na extrapolação dos dados de estabilidade foi aprovada pela Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) do Reino Unido em 22/10/2022, e pela FDA dos Estados Unidos da América, conforme documentação anexada pela empresa no seu peticionamento.

Essa é a análise do pleito em questão, passo ao voto.

### 3. Voto

Por todo exposto, Voto pela APROVAÇÃO para da ampliação do prazo de validade do medicamento PAXLOVID para 24 meses, a partir da data de fabricação, dentro das condições de armazenamento aprovadas, quando armazenado na temperatura recomendada entre 15°C e 30°C (temperatura ambiente).

Para os lotes do medicamento PAXLOVID fabricados e rotulados antes desta deliberação, que estejam com rotulagem impressa diferente dos 24 meses aqui aprovados, AUTORIZO a aplicação do prazo de validade de 24 meses, desde que a empresa implemente as devidas comunicações sobre os lotes importados, suas datas de fabricação e prazo de validade ao Ministério da Saúde, às Secretarias Estaduais de Saúde, aos profissionais de saúde envolvidos e aos cidadãos.

Para as novas distribuições, os lotes do medicamento deverão ser acompanhados de carta explicativa, informando sobre a ampliação da validade para 24 meses concedida pela Anvisa.

Além disso, esta carta aos profissionais de saúde deve ser publicada na página da Anvisa, bem como no portal eletrônico Pfizer, mantendo atualizadas as informações sobre a listagem de lotes disponíveis no Brasil e os respectivos prazos de validade, para consulta dos cidadãos e profissionais de saúde.

Este é o meu voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada.

Dessa forma, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a deliberação pela Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 04/04/2023, às 17:13, 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 **2322271** e o código CRC **1194ECFB**.

