

VOTO Nº 144/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.937184/2022-20

Expediente nº 0616047/23-1

Analisa a permissão de disponibilização de bula no medicamento importado (Purinethol)

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de permissão disponibilização de bula sem a alteração imediata no medicamento mercaptopurina (Purinethol) que será importado pela empresa, ou seja, na versão anterior à aprovação de alteração pós-registro do produto.

Inicialmente esclareço que foi deliberado pela Diretoria Colegiada por meio do Circuito Deliberativo – CD 310/2023, nos termos VOTO Nº 63/2023/SEI/DIRE2/ANVISA (2265900) a solicitação da empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda. para autorizar em caráter excepcional, a alteração pós-registro, referente ao medicamento Purinethol.

Contudo, a concessão de excepcionalidade foi condicionada aos seguintes compromissos:

- 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).

Na sequência por meio de carta de esclarecimentos a empresa informa a impossibilidade de cumprimento da condição referente a disponibilização da bula com as novas informações a partir da alteração pós-registro do medicamento, esclarecendo que se trata de um medicamento importado, fabricado em site terceiro e que abastece e atende a

demanda de 48 países e assim a logística para o pedido de compra, aprovação e aquisição dos novos materiais demanda um tempo acima de 10 meses, o que promoveria o desabastecimento do produto. Neste sentido, a empresa apresenta as medidas de contenção e mitigação do risco no sentido de disponibilizar as informações corretas para o uso seguro do medicamento.

Assim a empresa Aspen Pharma apresentou as seguintes medidas de mitigação de risco, em contrapartida à condição de alteração da bula do medicamento de forma imediata:

1. Elaboração de Comunicado aos Profissionais de Saúde (2358572), contemplando as seguintes informações: Possibilidade de alteração no perfil farmacocinético do produto decorrente de uma mudança pós-registro e orientação aos profissionais de saúde para verificar, em conjunto com o monitoramento já previsto em bula, a necessidade de ajuste de dose para os pacientes; Frase de alerta: 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; Informação de que a bula atualizada se encontra no bulário eletrônico Anvisa; Orientações para notificação dos possíveis eventos adversos.

2. Ampla divulgação do Comunicado aos Profissionais de Saúde pelas principais Sociedades e Associações, conforme carta compromisso (2358571): Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular (ABHH); Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE); e Sociedade Brasileira de Farmacêuticos em Oncologia (SOBRAFO).

3. Disponibilização de folheto com a bula do paciente atualizada, junto a cada embalagem do medicamento (2358570).

4. Venda do produto pela Aspen Pharma aos distribuidores mediante a assinatura do termo de compromisso de entrega do folheto com a bula do paciente atualizada (2358569).

5. Publicação do Comunicado aos Profissionais de Saúde na página da Aspen Pharma (2358572).

2. Análise

O recorte para esta análise é quanto ao impacto da solicitação da empresa de impossibilidade de cumprimento da condição imposta no Voto N° 63/2023/SEI/DIRE2/ANVISA, referente à alteração imediata da bula do medicamento.

Reforço que a solicitação foi novamente submetida as áreas técnicas da Gerência Geral de Medicamentos que se posicionou por meio da NOTA TÉCNICA N° 90/2023/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA, na qual destaco:

"Entendemos que é possível a aprovação do pedido, tendo em vista que a aprovação da alteração do excipiente impacta apenas na informação do prazo de validade. A descrição do excipiente permanecerá a mesma na bula e a alteração de prazo de validade em tela objetiva uma ampliação do prazo atualmente empregado de 36 meses para 48 meses. Portanto, **não haveria o risco da utilização do medicamento com prazo de validade expirado.**

Além disso, o pedido de utilização da bula atual se aplica apenas à **bula do paciente** veiculada na embalagem do medicamento. **A bula do profissional de saúde, assim como a bula do paciente do bulário eletrônico da Anvisa estarão devidamente atualizadas.**

Ainda, cabe destacar que conforme art. 24 da RDC 47/2009, a empresa teria o prazo para a submissão da alteração no texto de bula de **até 90 dias** da aprovação do pós-registro:

Art. 24. As alterações nos textos de bulas provenientes de petições de pós-registro ou renovação de registro, conforme normas específicas, dos medicamentos que não possuem Bula Padrão, devem ser submetidas eletronicamente à Anvisa, conforme instruções do Guia de Submissão Eletrônica de Bulas, em até 90 (noventa) dias após aprovação da área competente.(grifo nosso)

Portanto, tendo em vista o exposto, apesar do Voto estabelecer a imediata alteração da bula, o **uso da bula atualmente registrada não traria riscos ao paciente e evitaria o risco de desabastecimento de medicamento único de mercado** indicado para o tratamento de leucemia aguda. Além disso, entendemos que as medidas de comunicação citadas pela empresa poderiam mitigar o risco do uso inadequado do medicamento pelos profissionais de saúde".

Vale ainda repisar que o medicamento Purinethol (mercaptopurina) desta empresa já foi objeto de excepcionalidades avaliadas pela Diretoria Colegiada por meio do Voto Nº 81/2022/SEI/DIRE2/ANVISA e do Voto Nº 216/2022/SEI/DIRE2/ANVISA (processo SEI 25351.906184/2022-88). As autorizações excepcionais foram pela aprovação de liberação de lotes importados específicos em condição diferente do regularizado na ANVISA, considerando o alto risco de desabastecimento. Portanto o medicamento com a nova formulação vem sendo comercializado no Brasil desde então.

Neste sentido corroboro com o entendimento que nesse contexto, a disponibilização da bula no medicamento que será importado, sem a exigida alteração de forma imediata, evita o desabastecimento de medicamento tão importante para a saúde pública e não traz riscos ao paciente em relação ao uso do medicamento, assim como, entendo que as medidas de comunicação citadas pela empresa são adequadas para mitigar o risco do uso inadequado do medicamento pelos profissionais de saúde.

Por fim, ainda informo que após a definição pela Diretoria Colegiada, foi publicada em 14/04/2023 a petição de alteração pós-registro sob o assunto 10993 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança maior de excipiente para formas farmacêuticas sólidas e em decorrência desta alteração, a empresa protocolou em 12/05/2023 a petição sob o assunto 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula , cumprindo assim o preconizado nas normas vigentes.

3. Voto

Diante do exposto, Voto pela Aprovação da solicitação da empresa Aspen Pharma Indústria Farmacêutica Ltda, das medidas de mitigação de risco apresentadas neste processo, em contrapartida a não alteração imediata da bula do medicamento, até o prazo de 31 de dezembro de 2023.

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

Por fim solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 19/06/2023, às 13:34, 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.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site

<https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **2434436** e o código



CRC F6129A5E.

Referência: Processo nº 25351.937184/2022-20

SEI nº 2434436