

**VOTO Nº 147/2023/SEI/DIRE5/ANVISA**

Processo nº 25351.922753/2023-13

Expediente nº 0862213/23-1

Analisa o pedido da empresa **UMICORE BRASIL LTDA**, de autorização para importação, em caráter excepcional, de 4 (quatro) kits do produto **Cyanokit** (hidroxocobalamina) 5 g, fabricado por Merck Sante S.A.S e relacionados à LI nº 23/2001418-9, de 10/07/2023, para uso próprio nos primeiros socorros em casos de confirmação de intoxicação por Cianeto.

Considerando que i) o presente pedido de importação diz respeito ao mesmo produto, do mesmo fabricante, para a mesma finalidade e sob as mesmas condições de importação de outros aprovados pela Dicol; ii) que o produto é registrado junto ao FDA e EMA; iii) que o Cyanokit consta na IN nº 1/2014, e em coerência com decisões anteriores desse Colegiado que aprovou a importação de Cyanokit (hidroxocobalamina, solução injetável, 5g) por empresa de mineração, em pequena quantidade, para uso exclusivo no tratamento dos trabalhadores da mineradora nos casos de suspeita ou contaminação de intoxicação por cianeto, em ambulatório médico; iv) que os produtos disponíveis no mercado brasileiro com o princípio ativo hidroxocobalamina não possuem forma farmacêutica, concentração e indicação aprovada compatíveis com o medicamento objeto do pleito e que permitam concluir que se tratam de medicamentos intercambiáveis; **avalia-se precedente o pedido da empresa requerente.**

Posição do Relator: **FAVORÁVEL.**

Área responsável: Gerência-Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados

Relator: **Daniel Meirelles Fernandes Pereira**

**1. Relatório**

Trata-se de pedido da UMICORE BRASIL LTDA (CNPJ: 96.206.313/0009-27 - situada à Av. São Jerônimo, número 5000, Morada do Sol, Americana - SP, CEP: 13470310), recebido em 10/07/2023, de autorização para importação, em caráter excepcional, para uso próprio, de 4 (quatro) kits do produto Cyanokit (hidroxocobalamina) 5 g, fabricado por Merck Sante S.A.S (situada à Rue Du Pressoir Vert, 2, 45400, Semoy, Loiret, França) e relacionado à LI nº 23/2001418-9, de 10/07/2023.

Para tanto, foram apresentados os seguintes documentos:

- I - Ofício pedido de excepcionalidade (2474321);
- II - Relatório Médico (2474322);
- III - Licença Sanitária (2474323);
- IV - Bula do medicamento (2474324);
- V - Documento de introdução no mercado comissão Européia (2474325);
- VI - Licença de Importação (2474326);
- VII - Procuração (2474327); e
- VIII - Certidão de Regularidade de Inscrição de Pessoa Jurídica - CREMESP (2474328).

Em 25/07/2023, foi exarado o Ofício Nº 225/2023/SEI/DIRE5/ANVISA (2494414), solicitando a apresentação de evidências adicionais que comprovem o registro do produto no país de origem ou no país em que seja comercializado; além de informações sobre Licença de Funcionamento da empresa e de Autorização de Funcionamento (AFE) para importar medicamentos.

Em 15/08/2023 foi foram aportados ao processo: I) Formulário de Solicitação de Atos de Vigilância Sanitária (2532582); II) Carta com esclarecimentos acerca da Autorização de funcionamento (2532583); III) Ofício de autorização e excepcionalidade anterior (2532584); e IV) Declaração de Registro no País de Origem (2532631).

Este é o relatório, passo à análise.

## 2. **Análise**

No Brasil, as importações de bens e produtos sujeitos ao controle sanitário são reguladas pela Resolução - RDC nº 81, de 2008, a qual determina no Capítulo II - Disposições Gerais de Importação, que somente será autorizada a importação de bens e produtos sob vigilância sanitária que atendam às exigências sanitárias de que trata a norma e outros regulamentos técnicos, no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Anvisa.

### CAPÍTULO II - DISPOSIÇÕES GERAIS DE IMPORTAÇÃO

A importação de bens ou produtos sob vigilância sanitária deverá ser precedida de expressa manifestação favorável da autoridade sanitária, na forma deste Regulamento.

1. Somente será autorizada à importação, entrega ao consumo, exposição à venda ou à saúde humana a qualquer título, de bens e produtos sob vigilância sanitária, que atendam as exigências sanitárias de que trata este Regulamento e legislação sanitária pertinente.

1.1. Os bens e produtos sob vigilância sanitária, destinados ao comércio, à indústria ou consumo direto, deverão ter a importação autorizada desde que estejam regularizados formalmente perante o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária no tocante à obrigatoriedade, no que couber, de registro, notificação, cadastro, autorização de modelo, isenção de registro, ou qualquer outra forma de controle regulamentada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Ainda, quando à empresa importadora, conforme Capítulo IV da mesma normativa:

1. Somente poderão importar os bens e produtos de que tratam este Regulamento as empresas autorizadas pela ANVISA para essa atividade.

(...)

2. É vedada a importação de:

2.1. matéria-prima e de insumo farmacêuticos destinados à fabricação de medicamentos por empresa não detentora de Autorização de Funcionamento ou Autorização Especial de Funcionamento, no que couber;

A empresa UMICORE BRASIL LTDA, não possui Autorização de Funcionamento (AFE) para importar medicamentos. Portanto a solicitação para importação, em caráter excepcional, para uso próprio, de 4 (quatro) kits do produto Cyanokit (hidroxocobalamina) não encontra-se amparada pela

RDC nº 81, de 2008.

O Cyanokit trata-se de um kit composto por 01 frasco de 250ml com 5 gr de Hidroxocobalamina para injetáveis; 01 equipo de transferência de diluente; 01 equipo de infusão IV estéril; 01 cateter pediátrico, sendo que, após reconstituição, obtém-se uma solução de 25mg/mL de hidroxocobalamina, usado nos primeiros socorros nos casos de confirmação de intoxicação por cianeto.

Considerando o disposto na RDC nº 08, de 2014, os medicamentos não registrados na Anvisa, mas listados na IN nº 01, de 2014, estão autorizados a serem importados, em caráter excepcional, quando destinados unicamente a uso hospitalar ou sob prescrição médica, cuja importação esteja vinculada a uma determinada entidade hospitalar e/ou entidade civil representativa ligadas à área de saúde, para seu uso exclusivo, não se destinando à revenda ou ao comércio.

O medicamento CyanoKit está presente na IN nº 01, de 2014, entretanto, a empresa requerente UMICORE BRASIL LTDA, como mencionado, não é uma entidade hospitalar e/ou entidade civil representativa ligada à área de saúde. Tendo isto, a empresa não atende todos os requisitos da Resolução RDC nº 08, de 2014, e, para que a importação possa ser concluída, deverá haver autorização excepcional da Diretoria da Anvisa.

Salienta-se que, apesar de não ser unidade de saúde, foi aportado aos autos o Licença Sanitária, emitida pela Prefeitura Municipal de Americana, para realizar atividade médica ambulatorial restrita a consultas (2474323). A requerente também apresentou Certidão de Regularidade de Inscrição emitida pelo Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo (2474328), o qual consta que:

O CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO ESTADO DE SÃO PAULO CERTIFICA, a pedido de pessoa interessada, que revendo os assentamentos do cadastro de pessoas jurídicas deste Conselho, deles verificou constar que a empresa AMB MED DA UMICORE BRASIL LTDA FIL 0006, CNPJ/MF nº 96.206.313/0009-27, localizado na AV SAO JERONIMO 5000 - SAO JERONIMO - AMERICANA/SP acha-se registrado sob o nº. 926182 desde 22/10/1999, tendo como Diretor(a) Técnico(a) o(a) DR(A). RENATA MIRELA GABURRO TEIXEIRA - CRM/SP nº 103086. ERA, o que se continha em ditos assentamentos, os quais vão aqui, bem e fielmente transcritos, e aos quais se reporta e da fé.

A requerente esclareceu que a referida solicitação de importação não se destina à comercialização, mas ao uso exclusivo no laboratório da empresa importadora, objetivando a prevenção contra eventual contaminação de funcionários. A empresa esclareceu que, considerando que trabalha com Cianetos, faz-se indispensável que o produto Cyanokit (hidroxocobalamina) esteja disponível no Ambulatório Médico para tratamento rápido e eficaz com o objetivo de garantir o melhor serviço prestado aos colaboradores, caso, por força maior, ocorra alguma contaminação. Informou ainda que trata-se de produto que não possui registro na Anvisa, mas, que vem sendo importado anualmente pela empresa. Por meio do Relatório Médico a requerente informa que atualmente, o tratamento mais eficaz para intoxicações por Cianetos é a administração de Vitamina B12 injetável na concentração de 5 gramas, apresentação não disponível no Brasil, nos seguintes termos:

Atualmente, o tratamento mais eficaz para intoxicações por Cianetos é a administração de Vitamina B12 injetável na concentração de 05gramas. Esta apresentação não está disponível no Brasil.

(...)

Os cianetos são compostos altamente tóxicos devido à sua capacidade de inibir a enzima citocromo-oxidase, fundamental para as células consumirem o oxigênio transportado pelo sangue. O íon cianeto provoca, então, a parada da respiração celular. Com isto, a pessoa acaba morrendo por asfixia, mesmo que o seu sangue esteja saturado de oxigênio.

O início dos sintomas podem aparecer de 10 a 18 segundos, podendo ocorrer óbito em 5 a 8 minutos, dependendo das características da exposição (concentração, duração e etc). Possíveis Sintomas de Intoxicação: Dores de cabeça, vertigens, atordoamento, náuseas, convulsões, desmaios, dificuldade respiratória, parada respiratória e parada cardíaca.

O tratamento de escolha para intoxicações por Cianetos é o Cyanokit.

O Cyanokit fornece a dosagem necessária, já na apresentação para uso.

A substância ativa do Cyanokit, a hidroxocobalamina, reage com o cianeto no organismo para formar cianocobalamina, um composto não tóxico que é removido do organismo através da urina. Isto baixa os níveis de cianeto no organismo e impede que o cianeto se fixe à enzima das células denominada citocromo-oxidase, a qual é importante para proporcionar energia às células. Isto ajuda a reduzir os efeitos da intoxicação por cianeto.

Mesmo em altas dosagens, a Vitamina B12 é uma substância de toxicidade mínima.

No campo informações complementares da LI (2474326) a empresa acrescenta que: "A empresa produz o produto PGC (potassium gold cyanide - cianeto de ouro e potássio) e o produto PSC (potassium silver cyanide - cianeto de prata e potássio). Como manipula o cianeto é necessário ter o antídoto em caso de algum funcionário sofrer uma contaminação durante o processo de manipulação. Conforme determinação do médico do trabalho da empresa, (dra. Renata Teixeira CRM n. 103086) o produto Cyanokit é mais indicado para o uso ambulatorial da Empresa, por se apresentar na concentração adequada e na forma injetável.

Para adequada instrução processual a Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegado (GGPAF), manifestou-se por meio da Nota Técnica nº 94/2023/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2496433), informando que a importação requerida não atende aos critérios da RDC nº 81, de 2008. Aquela GGPAF sugere que o pleito de solicitação para autorização de importação em caráter excepcional seja avaliado pela Diretoria Colegiada da Anvisa. Ademais, informou que, caso haja a concessão da autorização para importação excepcional, o importador deve anexá-la ao dossiê da LI/LPCO correspondente no Portal Único Siscomex (PUCOMEX) e peticionar cumprimento de exigência junto à Anvisa, de modo que a área técnica responsável procederá à análise com vistas à liberação sanitária da importação.

A Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) foi consultada e se manifestou, por meio do Despacho nº 805/2023/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (2475561), informando que o produto Cyanokit (Hydroxocobalamina), na concentração 5g para infusão intravenosa, da empresa MERCK SANTE S.A.S - FRANÇA, não possui registro válido na Anvisa. Contudo, informou que em consulta à base de dados da Anvisa, foi encontrado registro válido na Anvisa de medicamento contendo o princípio ativo hidroxocobalamina na concentração 5mg/ml solução injetável, a saber:

| Nome comercial | Princípio ativo                 | Empresa                     | Registro  | Apresentação                |
|----------------|---------------------------------|-----------------------------|-----------|-----------------------------|
| BEDOZE         | CLORIDRATO DE HIDROXOCOBALAMINA | EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. | 100431458 | 5 mg/ml - Solução Injetável |

Por sua vez a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), por meio da Nota Técnica nº 274/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2490938), informou que foi identificado preço aprovado para dois medicamentos com o princípio ativo hidroxocobalamina, nos seguintes termos:

Na lista de preços da Secretaria Executiva da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - SCMED, disponibilizada no site da Anvisa no endereço: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmmed/precos>, foi identificado

preço aprovado para os medicamentos **CRONOBÊ** - 2000 MCG/ML SOL INJ CT 2 AMP VD AMB X 2,5 ML do laboratório BIOLAB SANUS FARMACÊUTICA LTDA e **BEDOZÊ** - 5 MG/ML SOL INJ IM CT 2 AMP VD AMB X 1 ML do laboratório EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A com o princípio ativo hidroxocobalamina. No entanto, a indicação do produto Cronobê é para administração intramuscular, e o medicamento objeto do pleito é para perfusão intravenosa (CADA KIT CONTEM: 1 FRASCO 250 ML DE HIDROXOCOBALAMINA LIOFILIZADA).

(...)

Em 03/07/2023, o laboratório Eurofarma Laboratórios S.A encaminhou documento informando que o registro do medicamento Bedozê foi concedido em 16/11/2022, por meio da Resolução-RE nº 3.749 de 10/11/2022,

estando válido até 11/2025, o qual está com sua comercialização ativa desde seu lançamento que ocorreu em jan/2023 2461978. Não foi identificada comercialização do medicamento no SAMMED, pois a última atualização do banco foi referente à comercialização de medicamentos no ano de 2022.

Não obstante, a GGFIS também informou que não é possível afirmar que estes produtos possam ser intercambiáveis com o medicamento objeto do pleito, devido às suas características farmacológicas.

Neste sentido, faz-se necessário esclarecer que o produto Bedoze (cloridrato de hidroxocobalamina), 5 mg/mL, solução injetável, foi registrado no Brasil em 16/11/2022, e lançado em janeiro de 2023, para a doença rara acidemia metilmalônica, com ou sem homocistinúria, que é decorrente de um erro inato do metabolismo. Portanto Bedoze não possui indicação aprovada no Brasil para tratamento da intoxicação do Cianeto.

Adicionalmente, faz-se oportuno esclarecer que, de acordo com a bula, Cyanokit é composto por 5 gramas de hidroxocobalamina em solução que deve ser diluída em 200 ml de solvente e administrado por via venosa, e a dose a ser administrada, para o tratamento da intoxicação do Cianeto, deve ser no mínimo de 5 gramas, podendo chegar a 10 gramas em alguns casos. Por outro lado, o medicamento disponível no mercado brasileiro (Bedoze) é apresentado em ampola de 1 ml contendo 5 miligramas de hidroxocobalamina e seu uso deve ser feito exclusivamente por via intramuscular. Assim, comparando as duas medicações, observa-se que apesar de se tratar da mesma substância, o Cyanokit tem a concentração 1.000 (mil) vezes superior ao do Bedoze.

Com relação ao Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF), a GGFIS informou, por meio da Nota Técnica nº 274/2023/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA 2490938, que o laboratório objeto do pleito possui CBPF válido aprovado pela Anvisa, mas somente para comprimidos e comprimidos revestidos. No entanto, foi identificado Certificado em consulta realizada na EudraGMDP database da European Medicines Agency - EMA. A requerente não apresentou Certificado no país de origem.

Quanto a comprovação de registro no país de origem ou em outro em que seja comercializado, importa informar que, além de ser registrado pela *European Medicines Agency (EMA)*<sup>1</sup>, o medicamento Cyanokit 5g para infusão intravenosa encontra-se registrado perante o *U.S. Food and Drug Administration (FDA)*<sup>2</sup>, sendo sua indicação como antídoto para tratamento de intoxicação conhecida ou suspeita por cianeto, sendo a dose preconizada no adulto de 5 g e em crianças de 70 mg por quilograma de peso corporal, podendo chegar até a dose máxima de 5 g.

Cabe destacar que já houve autorização da Anvisa para a importação do CyanoKit pela empresa requerente (2532584) e também por outras empresas e para o Ministério da Saúde. Apenas para exemplificar, cito uma das aprovações mais recentes, da Diretoria Colegiada (Circuito Deliberativo - CD 853/2022), para importação, em caráter excepcional, de 1 (uma) unidade do produto Cyanokit (Hydroxocobalamin for injection) 5 G, fabricado por MERCK SANTE S.A.S - França, para a empresa FAZENDA BRASILEIRO DESENVOLVIMENTO MINERAL LTDA, nos termos do Voto nº 128/2022/SEI/DIRE5/ANVISA (1999286), no âmbito do Processo nº 25351.919441/2022-41.

Por fim, registra-se que o cloridrato de hidroxocobalamina na concentração de 5g injetável está incorporado no protocolo de tratamento de intoxicações por cianeto no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS, por meio da Portaria nº 9, de 28 de janeiro de 2016 (1140281). Dessa feita, essas empresas precisam pleitear sua aquisição para garantir do acesso a esse medicamento, que é essencial para a saúde e segurança dos trabalhadores.

Assim, considerando que i) o presente pedido de importação diz respeito ao mesmo produto, do mesmo fabricante, para a mesma finalidade e sob as mesmas condições de importação de outros aprovados pela Dicol; ii) que o produto é registrado junto ao FDA e EMA; iii) que o Cyanokit consta na IN nº 1/2014, e em coerência com decisões anteriores desse

Colegiado que aprovou a importação de Cyanokit (hidroxocobalamina, solução injetável, 5g) por empresa de mineração, em pequena quantidade, para uso exclusivo no tratamento dos trabalhadores da mineradora nos casos de suspeita ou contaminação de intoxicação por cianeto, em ambulatório médico; iv) que os produtos disponíveis no mercado brasileiro com o princípio ativo hidroxocobalamina não possuem forma farmacêutica, concentração e indicação aprovada compatíveis com o medicamento objeto do pleito e que permitam concluir que se tratam de medicamentos intercambiáveis; **avalio como procedente o pedido da empresa requerente.**

### 3. Voto

Ante o exposto, **manifesto-me FAVORAVELMENTE à solicitação da empresa UMICORE BRASIL LTDA** (CNPJ: 96.206.313/0009-27 - situada à Av. São Jerônimo, número 5000, Morada do Sol, Americana - SP, CEP: 13470310) **de autorização para importação, em caráter excepcional, para uso próprio, de 4 (quatro) kits do produto Cyanokit (hidroxocobalamina) 5 g, fabricado por Merck Sante S.A.S** (situada à Rue Du Pressoir Vert, 2, 45400, Semoy, Loiret, França) e relacionado à LI nº 23/2001418-9, de 10/07/2023, ou outra que vier a substituí-la, mantendo-se as mesmas condições do dossiê.

Destaco que o deferimento do caráter excepcional para a importação não implica dizer que o importador está isento de preencher os demais requisitos estabelecidos pela RDC nº 81/2008 para a liberação dos produtos importados.

*Encaminho o presente voto à Diretoria Colegiada da Anvisa para decisão final, por meio do Circuito Deliberativo.*



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 16/08/2023, às 17:18, 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 **2494414** e o código CRC **EA7CF4B7**.

Referência: Processo nº  
25351.922753/2023-13

SEI nº 2494414