

VOTO Nº 94/2024/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.933454/2023-12

Expediente nº [0683580/24-8](#)

Analisa a solicitação, em caráter excepcional, da empresa Zambon, para o esgotamento de estoque até o final da validade do medicamento Dividol, tendo em vista o risco de desabastecimento, como exceção aos prazos estabelecidos pela RDC nº 827, de 24 de novembro de 2023, que regulamentou a inserção da substância **viminol** na lista A1 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES (Sujeitas à Notificação de Receita "A") da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **NOTA TÉCNICA Nº**

123/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2894812) aponta risco de desabastecimento. **NOTA TÉCNICA Nº**

89/2024/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (2914871) recomenda considerar o pedido de esgotamento com sugestões. Entende-se que os benefícios superam os riscos para a aprovação do esgotamento de estoque do produto DIVIDOL, em termos análogos ao **VOTO Nº 91/2024/SEI/DIRE5/ANVISA (2953883)**.
Posição da relatora: FAVORÁVEL

Área responsável: GPCON

Relator: Danitza Buvinich

RELATÓRIO

Trata-se de avaliação da solicitação da empresa Zambon, CNPJ nº 61.100.004/0001-36, para o esgotamento das unidades do medicamento DIVIDOL (viminol), com as artes de rotulagem vigentes e aprovadas em seu registro inicial, até o final do prazo de validade, como exceção ao prazo de 06 (seis) a

partir da vigência RDC nº 827, de 24 de novembro de 2023 (1º de dezembro de 2023) após o qual deverá haver recolhimento, em todo território nacional, das unidades cujas bulas e embalagens não estejam em conformidade com essa Resolução.

A RDC nº 827/2023 regulamentou a inserção da substância **viminol** na lista A1 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES (Sujeitas à Notificação de Receita "A") da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

Tal alteração se baseou nas análises das áreas técnicas da Anvisa com foco no risco, conforme sintetizado a seguir.

Por meio do Memorando nº 6/2023/SEI/GFARM/GGMON/DIRE5/ANVISA, a Gerência de Farmacovigilância informou a Gerência de Produtos Controlados sobre novos relatos de uso indevido do medicamento viminol. As notificações se referiam a casos de "Abuso de droga ou medicamento", "Superdosagem intencional", "Dependência" e "Tentativa de suicídio". Os casos detalhados poderiam ser verificados na planilha SEI 2504155, mas sugeria, em apertada síntese, a reavaliação quanto à inclusão da substância na Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998.

A área de produtos controlados, por sua vez, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 179/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (2520125) procedeu ao referido exame, tendo concluído pela necessidade da atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, considerando ser o hidroxibenzoato de viminol uma substância dotada de intensa atividade analgésica por via oral, diferindo da morfina em sua estrutura molecular, origem sintética e sua utilidade após administração oral, porém, com mecanismos de dependência semelhantes, sendo aplicável controle mais restrito, por meio da inserção da substância **viminol** na lista A1 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES (Sujeitas à Notificação de Receita "A") da Portaria SVS/MS nº. 344/98 e suas atualizações.

Assim, com base nos dados apresentados pela farmacovigilância e como o viminol e os seus análogos são classificados como agonistas de receptores opioides, com propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina apontou-se para a necessidade de aplicação de controle mais restrito, por meio da inserção da substância **viminol** na lista A1 - LISTA DAS SUBSTÂNCIAS ENTORPECENTES (Sujeitas à Notificação de Receita "A") da Portaria SVS/MS nº. 344/98 e suas

atualizações.

Tal sugestão foi apreciada pelo Colegiado nos termos da relatoria da Quinta Diretoria, por meio do Voto nº 183/2023/SEI/DIRE5/Anvisa, materializado na RDC nº 827, de 24 de novembro de 2023.

A RDC nº 827/2023 estabeleceu o prazo de 30 (trinta) dias, contados a partir de sua vigência, 1º de dezembro de 2023, para que os estabelecimentos que trabalhem com a substância viminol, seus sais, éteres, ésteres e isômeros, ou com medicamento que os contenham, efetuem as alterações necessárias ao cumprimento da Portaria SVS/MS n.º 344/98.

Além disso, a referida Resolução estabeleceu o prazo de 06 (seis) meses para o esgotamento de estoque de produtos acabados à base das substâncias mencionadas fabricados antes da sua vigência. Esgotado esse o prazo as empresas detentoras devem recolher, em todo território nacional, os medicamentos cujas bulas e embalagens não estejam em conformidade com a Portaria SVS/MS n.º 344/98, ou seja, ainda com tarja vermelha.

Tais decorrências motivaram que em 21 de dezembro de 2023, irresignada, a empresa Zambom, detentora do registro do medicamento Dividol, interpusesse Recurso Administrativo (2740616) no qual pugnava pela: alteração na data de vigência da norma, a permitir às adequações para o atendimento à Portaria nº 344/1998, ou alternativamente a ampliação do prazo de apenas 30 (trinta) dias, a contar a partir da data de vigência da Resolução para efetuar as alterações necessárias ao cumprimento da Portaria nº 344/1998 (artigo 2º e parágrafo único da RDC nº 827/23); (ii) permitir o esgotamento dos medicamentos produzidos até a data de início de vigência das novas regras até o final de seu prazo de validade, excluindo-se a determinação de recolhimento do produto ou, alternativamente, a exclusão da determinação de recolhimento dos produtos após findo o prazo de 06 meses concedidos para o esgotamento de estoque dos produtos fabricados antes da vigência da Resolução; (iii) inserir adendo à Lista A1 que permita a prescrição do medicamento por receituário de controle especial com retenção de receita em duas vias (“receita branca”) ao invés do receituário amarelo, que é fornecido pelas Visas a prescritores previamente cadastrados.

Em resposta, o OFÍCIO Nº 440/2023/SEI/DIRE5/ANVISA, do dia 09 de janeiro, esclareceu à demandante que a reclassificação da substância *viminol* foi

motivada, em forma sucinta, por tratar-se de substância dotada de intensa atividade analgésica por via oral, com propriedades farmacológicas semelhantes às da morfina com mecanismos de dependência semelhantes. Corroboram, ainda, os dados de farmacovigilância que apontam para o uso indevido do medicamento à base da substância em questão, onde as notificações se referem a casos de "Abuso de droga ou medicamento", "Superdosagem intencional", "Dependência" e "Tentativa de suicídio", o que culminou na aprovação unânime pelo Colegiado, dessa Casa, de medidas de controle mais restrito. Cuidou também, o anuído pronunciamento, das regras para a transição, considerando a existência de medicamento em comercialização, à base da apontada substância. Também foi clarificado que em virtude da classificação indicada, a Gerência de Produtos Controlados da Quinta Diretoria (GPCON/DIRE5) realizou gestões no sentido de propiciar, junto aos entes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e as áreas internas a essa Anvisa, a presteza na análise dos pleitos decorrentes do reenquadramento, com alicerce na identificação do risco substancializado, em última análise, na RDC 827/2023. Acrescentou-se ainda que a articulação teria sido próspera, com pronunciamento positivo dos entes contatados, pela celeridade, considerando o grave risco identificado e a necessidade de seu manejo. Por último foi explanado ser o instrumento do Recurso Administrativo incabível contra ato normativo oriundo da Diretoria Colegiada da Anvisa, que atua com fulcro no Poder Normativo, ontológico à Anvisa, conforme a Lei n.º. 9.782 de 26 de janeiro de 1999.

No dia 05 de fevereiro de 2024, a empresa encaminhou à Anvisa, nova indicação pela excepcionalidade, acompanhada, dessa vez, de *Notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação*, no âmbito da decisão colegiada, do produto DIVIDOL (2798336) a qual, tendo em vista as competências regimentais, foi encaminhado pela DIRE5 à GGFIS/DIRE4, por meio do Despacho 174 (2814219).

Manifestou-se a GIMED/GGFIS, sobre a pedido de excepcionalidade realizado pela Zambom no que tange ao risco de desabastecimento de mercado, por meio da **NOTA TÉCNICA Nº 123/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA** (2894812).

Diante da manifestação daquela área, em suma, pelo elevado risco de desabastecimento, tendo em vista que as

negativas foram motivadas pelo risco consubstanciados pela Gerência de Produtos Controlados, foi requisitada nova apreciação pela área, a qual foi realizada por meio da **NOTA TÉCNICA Nº 89/2024/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA** a qual concluiu que, a fim de evitar o risco de desabastecimento do produto no mercado, aprovação do esgotamento do estoque dos produtos já distribuídos até o final dos respectivos prazos de validade, mereceria ser considerada.

Dado conhecimento à empresa de ambas as manifestações - da GIMED/GGFIS e GPCON/DIRE5, essa renovou seu interesse reforçando a urgência em relação a ampliação do prazo de circulação do medicamento distribuído sob os efeitos da RDC nº 827/2023, considerando a determinação atualmente vigente de recolhimento a partir de **30/05/2024**.

Findo o histórico e as argumentações da empresa, passa-se à análise.

ANÁLISE

A fim de subsidiar a análise do pleito, expõe-se as manifestações da Gerência de Produtos Controlados (GPCON) e da Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS), por meio, respectivamente, dos seguintes documentos: **NOTA TÉCNICA Nº 89/2024/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (2914871)** e da **NOTA TÉCNICA Nº 123/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2894812)**.

Inicialmente, por se tratar do cerne motivador à apresentação da presente revisão, faz-se referência às considerações da GGFIS:

(...)

Cabe ressaltar que a fabricação de Dividol® é realizada pela Chiesi Farmacêutica Ltda., CNPJ 61.363.032/0001-46 e Autorização Especial (AE) 1.20194-4 e, mesmo quando a Zambon tiver conseguido adequar todas as atividades e obter as aprovações necessárias de atualização sanitária das unidades impactadas, assim como importar o insumo ativo viminol de acordo com o Procedimento 1 da RDC 81/2008, não será possível garantir priorização de fabricação de lotes para reposição das unidades que eventualmente tiverem que ser recolhidas, sem prévio entendimento e acordo com a

empresa parceira.

Com efeito, a empresa enfatiza que, caso mantida a determinação de recolhimento dos produtos fabricados antes da vigência da Resolução, após o decurso do prazo concedido na RDC nº 827/2023, poderá eventualmente ocasionar o desabastecimento do mercado, **considerando que o medicamento Dividol® é o único medicamento com princípio hidroxibenzoato de viminol registrado na ANVISA**, podendo prejudicar a continuidade de tratamento aos pacientes que estão adaptados ao medicamento.

Ante todo o exposto, a empresa requer, de forma excepcional, a autorização para esgotamento de todas as unidades do medicamento Dividol®, fabricadas até a data da entrada em vigor da norma (01/12/2023), com a manutenção da dispensação pelas farmácias e drogarias, até o fim de seus respectivos prazos de validade, excluindo-se, conseqüentemente, a determinação de recolhimento do produto, tendo em vista que:

- a) trata-se de medicamento de grande relevância para os pacientes que fazem uso há mais de 40 (quarenta) anos;
- b) os lotes objeto do presente pedido de excepcionalidade foram produzidos antes da vigência da Resolução RDC nº 827/2023, não representando qualquer risco sanitário, dada a sua inequívoca segurança, qualidade e eficácia, o que por si só afasta a obrigatoriedade de recolhimento, nos termos da Resolução RDC nº 625/2022 da ANVISA;
- c) risco de desabastecimento de mercado e de interrupção do tratamento dos pacientes que têm direito ao acesso à saúde, garantido na Carta Magna (artigo 196 da Constituição Federal);
- d) o exíguo prazo para a empresa se adequar às providências necessárias ao cumprimento da Portaria SVS/MS nº 344/1998, atos que não necessariamente dependem exclusivamente da petionária, como cabalmente demonstrado, o que motivou o pedido de descontinuação temporária do medicamento.

Sobre o risco de desabastecimento, enfatizou a área regimentalmente versada:

(...)

O medicamento Dividol está enquadrado na classe terapêutica N2B1 - ANALGÉSICOS NÃO NARCÓTICOS E ANTIPIRÉTICOS SOB PRESCRIÇÃO, a qual é considerada sensível para fins de análise de risco de desabastecimento devido à pandemia de Covid. Destaca-

se que Dividol não está listado na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME 2022) do Ministério da Saúde, a qual é a referência para a execução dos programas de assistência farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Em consulta ao sistema datavisa foi verificado que a empresa ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA. notificou a descontinuação temporária de fabricação/importação sob número de expediente 1464244/23-5, na data de 22/12/2023, para as apresentações: Nº 2- 70 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANSX 12 ; Nº 4- 70 MG CAP DURA CT BL AL PLAS TRANS X 36 pelas razões abaixo mencionadas:

A empresa Zambon Laboratórios Farmacêuticos informa que com a publicação da Resolução – RDC Nº 827, de 24 de novembro de 2023, a substância viminol passa a fazer parte da Lista A1 – Lista de Substâncias Entorpecentes da Portaria SVS/MS nº 344/1998, e estabelece prazos para adequação da cadeia produtiva e distribuição do produto. Com isso, considerando as adequações físicas e sanitárias junto às Vigilâncias Sanitárias de Aparecida de Goiânia e Barueri, e os fluxos e prazos para inspeção e avaliação da documentação da empresa, por parte da ANVISA e/ou Vigilância Sanitária local, a empresa não estará apta a seguir com novas fabricações do produto dentro dos próximos 6 meses. Vale ressaltar que a empresa já iniciou os trâmites necessários e protocolos iniciais, para os quais aguardamos o fluxo regulatório de aprovação. Adicionalmente, esclarecemos que os nossos fornecedores de materiais de embalagem, em especial de embalagem primária, não terão tempo hábil para fornecer novos materiais já adequado à norma, para suprir fabricações no primeiro semestre de 2024. Ainda, os estoques atuais em tarja vermelha não poderão ser utilizados, **considerando o item que requer o recolhimento de todos os lotes após 30/05/2024 (§2 do Art. 3º da RDC 827/2023), inviabilizando qualquer nova produção sem adequação a norma.**

Em suma, **explicitou a GGFIS, qualificando com base na matriz de risco adotada, que é provável o desabastecimento do mercado, com um Alto Risco de Impacto para a Saúde Pública, pela indisponibilidade do medicamento Dividol** do laboratório ZAMBON LABORATÓRIOS FARMACÊUTICOS LTDA, esclarecendo que verifica-se, sob tais condições, que encontra-se justificada a excepcionalidade - que ora se aprecia.

Por sua vez, a GPCON teceu considerações a respeito

do risco de desabastecimento de mercado, concluindo pela viabilidade da apreciação que ora se faz, apontando que **embora o esgotamento do estoque do medicamento no mercado até o final dos prazos de validade do produto não seja o cenário ideal, de acordo com as motivações descritas na NOTA TÉCNICA Nº 282/2023/SEI/GPCON/DIRE5/ANVISA (2707054), a situação de risco de desabastecimento parece não ofertar outra opção que não avaliar a possibilidade de aprovação do pedido excepcional em tela.**

Ao considerar a possível excepcionalidade, aqui em análise, a GPCON recomendou que *"(...) a fim de assegurar a correta dispensação do produto em embalagem divergente do tipo de receituário (embalagem sem a tarja preta e as frases de alerta, como "Atenção: pode causar dependência física ou psíquica) por um prazo prolongado, sugerimos que, caso o procedimento excepcional seja aprovado pela Diretoria Colegiada, que a empresa implemente medidas para a minimização dos riscos associados, como por exemplo um plano de comunicação junto aos conselhos profissionais dos prescritores e aos estabelecimentos dispensadores, orientando sobre o tipo de receituário exigido, a fim de evitar erros, bem como prestando as informações das frases de alerta ausentes na embalagem e outras orientações necessárias."*

Tendo em vista o acima exposto, com a ocorrência de fato superveniente - o risco de desabastecimento, conforme a análise da GGFIS, sendo o medicamento em tela único no mercado com o princípio ativo, o que representaria risco para a saúde pública, com impacto para os tratamentos em andamento, a aprovação do esgotamento do estoque do produto na embalagem aprovada no registro, até o final dos respectivos prazos de validade, de forma excepcional, merece ser considerada.

Compreendendo que a dispensação com o receituário amarelo - mais restrito, já realizada, mitiga o risco, é razoável, diante do risco de desabastecimento, permitir que a produção em embalagem, sem a alteração de tarja, nos termos da RDC nº 827, de 24 de novembro de 2023, ocorra até 1º de dezembro de 2024, podendo haver o seu escoamento até o final da validade dos medicamentos produzidos sob essas condições.

E ainda, a fim de assegurar a correta dispensação do produto em embalagem divergente do tipo de receituário

(embalagem sem a tarja preta e as frases de alerta, como "Atenção: pode causar dependência física ou psíquica") por um prazo prolongado, sugerimos, caso o procedimento excepcional seja aprovado pela Diretoria Colegiada, que a empresa implemente medidas para a minimização dos riscos associados, como por exemplo, um plano de comunicação junto aos conselhos profissionais dos prescritores e aos estabelecimentos dispensadores, orientando sobre o tipo de receituário exigido, a fim de evitar erros, bem como prestando as informações das frases de alerta ausentes na embalagem e outras orientações necessárias.

Por fim, diante de toda argumentação técnica apresentada, entende-se que os benefícios superam os riscos para a aprovação do esgotamento de estoque do produto DIVIDOL, nos termos referendados. Acrescenta-se que tal decisão está alinhada com os princípios da razoabilidade e proporcionalidade da administração pública e a missão institucional da Anvisa em promover e proteger a saúde da população, também presente na recente decisão sobre o manejo de medicamentos controlados, aos quais foi imposta, após reavaliação de risco, categoria mais restritiva, implicando também em alterações de bula e rotulagem, nos mesmos termos do **VOTO Nº 91/2024/SEI/DIRE5/ANVISA (2953883)**.

VOTO

Diante do exposto, **VOTO** de forma **FAVORÁVEL** à concessão da excepcionalidade solicitada pela empresa Zambon, para permitir até 1º de dezembro de 2024, a fabricação do medicamento DIVIDOL na embalagem com tarja vermelha, e esgotamento do estoque com as artes vigentes e aprovadas em seu registro inicial, até o final dos respectivos prazos de validade.

A empresa deverá adotar todas as medidas de mitigação de risco sanitário propostas.

É o voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Danitza Passamai Rojas Buvnich, Diretor(a) Substituto(a)**, em 23/05/2024, às 18:04, 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 **2970880** e o código CRC **BA1CF01A**.

Referência: Processo nº
25351.933454/2023-12

SEI nº 2970880