

VOTO Nº 68/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.904477/2024-92
Expediente nº 0406650/24-1

Analisa solicitação de esgotamento de estoque do medicamento nistatina 25000UI/g, creme vaginal, M.S. 1.2019.0122

Requerente: Greenpharma
Química e Farmacêutica Ltda CNPJ nº 33.408.105/0001-33

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de pedido da empresa Greenpharma Química e Farmacêutica Ltda CNPJ nº 33.408.105/0001-33 para esgotamento de estoque de Material de Embalagem do Produto Nistatina apresentações com 1(um) aplicador e 50 (cinquenta) aplicadores.

Nos termos apresentados pela empresa, Solicitação de Prazo de Esgotamento de Estoque (SEI nº 2809289), **em janeiro de 2002**, foi concedido o registro sanitário do medicamento genérico NISTATINA com a apresentações de 1(um) aplicador e 50 (cinquenta) aplicadores. A Anvisa solicitou que fossem protocoladas mudanças relacionadas ao número de acessórios, de forma a incluir os acessórios em número suficiente para o tratamento completo.

A empresa informa que possui diversos Contratos com órgãos públicos para fornecimento da NISTATINA com 50 (cinquenta) aplicadores (canal HOSPITALAR), sendo certo que tem obrigação de cumprir os Contratos e entregar o produto tal como foi contratado. A autorização ora requerida, que será utilizada para atender os contratos que já foram celebrados, será para fabricação e escoamento, até Agosto de 2024, de 249.994 (duzentas e quarenta e nove mil, novecentas e noventa e quatro) unidades da NISTATINA genérico com 1(um) aplicador, as quais serão entregues ao canal FARMA, e 2.530.438 (dois milhões, quinhentas e trinta mil e quatrocentas e trinta e oito) unidades da NISTATINA genérico com 50 (cinquenta) aplicadores, as quais serão entregues ao canal HOSPITALAR para atendimento dos Contratos já celebrados.

Desse modo, a empresa, neste mesmo pleito, lista casos que julga serem semelhantes ao formulado e que foram deliberados favoravelmente pela Diretoria Colegiada.

É o breve relatório.

2. **Análise**

A Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) e a Gerência Geral de Inspeção e Fiscalização de Produtos sujeitos à Vigilância Sanitária (GGFIS) foram instadas a se manifestarem frente ao pedido apresentado pela Greepharma.

Na Nota Técnica 70 (2832427), a Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos GIMED/GGFIS, avaliou o o risco de desabastecimento do medicamento **Nistatina 25.000 U.I./G CREM VAG**, para auxiliar na decisão. Em sua conclusão considerou que é IMPROVÁVEL que haja desabastecimento de mercado com BAIXO RISCO DE IMPACTO PARA A SAÚDE PÚBLICA pela indisponibilidade do medicamento **Nistatina 25.000 U.I./G CREM VAG** do laboratório Greenpharma Química e Farmacêutica Ltda.

A Coordenação de Pós-Registro de Medicamentos de Menor Complexidade CPMEC/GQMED/GGMED emitiu sua manifestação por meio da Nota Técnica 2 (2860948).

Primeiramente, informou que a Anvisa tem recebido inúmeras demandas da sociedade, em especial das pacientes do sexo feminino, acerca dos medicamentos para uso vaginal que contemplam apenas um único aplicador em suas embalagens, alegando dificuldade na assepsia do acessório, questionando a validade sanitária da disponibilização de acessório único para doses múltiplas e a possibilidade de reinfecção em função da ausência de acessórios suficientes para todas as doses requeridas pelo tratamento.

Em abril/2020 esta área indeferiu uma petição de um medicamento em bisnaga, forma farmacêutica creme, via de administração vaginal, solicitando a inclusão de nova apresentação comercial com apenas 1 aplicador. A justificativa da empresa para tal solicitação questionou a assimetria verificada no mercado, com medicamentos contendo um único aplicador e seu medicamento contendo 14 aplicadores, impulsionando a concorrência desleal nas licitações.

Deste modo, a área técnica considerando as Resoluções de Diretoria Colegiada: RDC 48/2009; a RDC 753/2022 (antiga RDC 200/2017); a RDC 73/2016, bem como a falta de isonomia entre os medicamentos na forma farmacêutica creme, via de administração vaginal, contendo nistatina, realizou levantamento por meio do banco de dados Datavisa e localizou vários medicamentos que tinham apresentações em creme vaginal com acessório único e apresentação com acessórios nas quantidades adequadas para o tratamento completo.

Em abril/2020 foi enviado ofício para as empresas detentoras do registro desses medicamentos, solicitando protocolo de mudança 7.k, de modo a incluir os acessórios em número suficiente para o tratamento completo, caso só existissem apresentações válidas com 1 acessório por bisnaga e/ou protocolo de cancelamento de registro de apresentação a pedido, para a situação onde existiam apresentações válidas com um acessório por bisnaga e apresentações válidas com acessórios suficientes para o tratamento completo. Foi dado prazo de 150 dias para o saneamento do registro e a informação de que a área iria cancelar as apresentações contendo 1 acessório por bisnaga, sem prévio aviso.

Em novembro/2020 foi cadastrado o processo SEI 25351.935948/2020-81, contendo a resposta da empresa Greenpharma ao ofício enviado (Anexo SEI 1218044). Neste documento foram apresentados argumentos para que houvesse reconsideração da decisão do ofício, de modo a manter o registro sanitário do seu medicamento tal como está atualmente, com um único aplicador.

É importante esclarecer que todas as empresas oficiadas regularizaram o registro do medicamento ou cancelaram o registro, à exceção da empresa Greenpharma. A empresa protocolou carta em resposta ao ofício, em 30/04/2020, questionando a determinação da GQMED, gerência que enviou o primeiro ofício (Ofício nº 1341026201).

Em consulta à lista de preços CMED disponibilizada em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>, os medicamentos contendo nistatina, na forma farmacêutica creme, via de administração vaginal, contemplam aplicadores múltiplos em suas apresentações e apresentam preço fábrica (PF) e preço máximo ao consumidor (PMC) próximos, mesmo contendo 14 aplicadores. Com relação ao custo, as empresas que fabricam e comercializam produtos de mesma natureza (para infecções ginecológicas) tiveram o mesmo ônus e se adequaram devidamente.

Em fevereiro/2021, a CPMEC emitiu o Ofício nº 0480297217 apresentando sua avaliação frente a argumentação apresentada pela empresa e aos documentos submetidos no protocolo nº 202010290038PR, não acatando os argumentos apresentados. Após o recebimento do referido ofício pela empresa em 08/02/2021, foi protocolado o recurso administrativo, expediente nº 0952648/21-0, em 10/03/2021.

Em 07/05/2021, esta Segunda Diretoria juntamente com a CPMEC atendeu pedido de realização de audiência com a empresa em que foram esclarecidos os trâmites administrativos em relação ao recurso administrativo.

A Gerência-Geral de Recursos Administrativos GGREC julgou o recurso administrativo, expediente nº 0952648/21-0 e decidiu por não conhecer do recurso por ausência de cabimento, conforme Aresto nº 1456, de **15 de setembro de 2021**.

Recorrente: GREENPHARMA QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA.

CNPJ: 33.408.105/0001-33

Número do Processo: 25351.026321/01-11

Expediente: 0952648/21-0

Decisão: A Gerência-Geral de Recursos decidiu, por unanimidade, NÃO CONHECER DO RECURSO por AUSÊNCIA DE CABIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 200/2021 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Contudo, **em 18/08/2021**, a empresa já havia protocolado a petição de Mudança relacionada ao acessório, expediente nº 3245892/21-4, apresentando como justificativa que solicitava **adicionar** o acessório aplicador ginecológico **nas apresentações farma e hospitalar**, nas quantidades compatíveis ao número de administrações do produto nistatina 25.000 U.I./G, motivada pelo atendimento a processos licitatórios que exige essa apresentação comercial (caixa com 14 aplicadores) bem como na dispensação em farmácia quando alguns consumidores optam por esta apresentação. O **deferimento** dessa **petição foi publicado em DOU na data de 06/09/2021**, sob a Resolução RE nº 3.401, de 02/09/2021.

De maneira atípica, a empresa impetrou recurso administrativo, Expediente: 3857006/21-8, contra o **deferimento** da petição de mudança de acessório, que mudou a descrição das apresentações de 1 aplicador e 50 aplicadores para **14** aplicadores e **700** aplicadores, a empresa protocolou o recurso administrativo, expediente nº 3857006/21-8, invocando o efeito suspensivo deste para que se retorne a descrição das apresentações para 1 e 50 aplicadores, até decisão finalística desta Agência. **Em 14/07/2022 foi publicado o Aresto nº 1.512, de 13 de julho de 2022**, com decisão de conhecer do recurso e negar-lhe provimento, seguindo o Voto nº 47/2022 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA do relator.

Em 16/08/2022 a empresa protocolou o Expediente nº 4562722/22-3, 70497 - Recurso Administrativo - 2ª instância recursal, cujo Aresto nº 1.577, de 29 de junho de 2023 publicizou a deliberação da Diretoria Colegiada que, por unanimidade, **CONHECEU E NEGOU PROVIMENTO** ao recurso restando mantida, finalmente, a mudança relacionada ao acessório, contemplando o deferimento das apresentações com 14 e 700 aplicadores.

Também para respaldar esta decisão, a CPMEC consultou o processo nº 25351.026321/01-11, medicamento nistatina, M.S. 1.2019.0122 e verificou o protocolo de 4 petições de 7701 - MEDICAMENTOS - Relatório de monitoramento de recolhimento, relacionadas abaixo:

			7701
		-	
5	1290186/23-	20/11/2023	MEDICAMENTOS - Relatório de monitoramento de recolhimento
			7701
		-	
7	1445926/23-	19/12/2023	MEDICAMENTOS - Relatório de monitoramento de recolhimento
			7701
		-	
	0075093/24-	10/01/2024	MEDICAMENTOS

3		19/01/2024	- Relatório de monitoramento de recolhimento
			7701
1	0192376/24-	19/02/2024	MEDICAMENTOS - Relatório de monitoramento de recolhimento

Com isso, localizaram o processo nº 25351.319921/2023-99, Assunto : 70289 - MEDICAMENTO - Irregularidade no cumprimento das boas práticas de fabricação. Este Processo consta a infração de que a empresa não cumpre com BPF, de que foi emitido Auto de Infração, Interdição da empresa e determinado o recolhimento de medicamentos do mercado, com a publicação em DOU da Resolução-RE nº 1.897, de 25 de maio de 2023, em 29/05/2023, que **proíbe a comercialização, distribuição, fabricação e uso para todos os lotes fabricados desde o seu registro:**

RESOLUÇÃO-RE Nº 1.897, DE 25 DE MAIO DE 2023

O Gerente-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 140, aliado ao art. 203, I, § 1º do Regimento Interno aprovado pela Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 585, de 10 de dezembro de 2021, e o art. 6º, da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, resolve:

- Art. 1º Adotar a(s) medida(s) preventiva(s) constante(s) no ANEXO.
Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

MARCUS AURÉLIO MIRANDA DE ARAÚJO

ANEXO

1. Empresa: GREENPHARMA QUÍMICA E FARMACÉUTICA LTDA - CNPJ: 33.408.105/0001-33

Produto - Apresentação (Lote): COLCHIN - 0,5 MG COM CT 2 ENV KRAFT X 10 (LOTES A PARTIR DE 01/01/2000); DIPIRONA SODICA - 500 MG COM CT ENV AL POLIET X 100 (EMB HOSP) (LOTE: 60122); DIPIRONA SODICA - 500 MG COM CT ENV AL POLIET X 500 (EMB HOSP) (LOTE: 60122); DIPIRONA SODICA - 500 MG COM CT 10 BL AL PLAS TRANS X 10 (LOTE: 60122); **NISTATINA** - 25.000 U.I./G CR VAG CT 50 BG AL X 60 G + 50 APLIC (LOTES A PARTIR DE 01/01/2000); **NISTATINA** - 25.000 U.I./G CR VAG CT BG AL X 60 G + APLIC (LOTES A PARTIR DE 01/01/2000); MEBENDAZOL - 20 MG/ML SUS OR CX 50 FR VD AMB X 30 ML + 50 CP MED (LOTES A PARTIR DE 01/12/2022); MEBENDAZOL - 20 MG/ML SUS OR CT FR VD AMB X 30 ML + CP MED (LOTES A PARTIR DE 01/12/2022);

Tipo de Produto: Medicamento

Expediente nº: 0522203/23-6

Assunto: 70351 - Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária

Ações de fiscalização: **Proibição** - **Comercialização**, **Distribuição**, **Fabricação**, Uso; Recolhimento

Motivação: descumprimento de boas práticas de fabricação verificado durante inspeção conduzida pelas autoridades sanitárias, contrariando o Art. 4º da Resolução 658/2022, bem como por desvio de qualidade confirmado durante inspeção, contrariando o Art. 6º da Lei 6.360/1976 e por comercializar medicamentos em desacordo com o registro, contrariando o Art. 12 da lei 6.360/76. Esta medida preventiva está fundamentada no artigo 6º da Lei 6.360/1976.

Em 02/04/24 foi realizada consulta do medicamento nistatina na aba produtos irregulares, disponibilizada no site desta Agência (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/>). O medicamento encontra-se listado e com medida cautelar suspensa (<https://consultas.anvisa.gov.br/#/dossie/25351319921202399/?parametroProduto=nistatina&tipoAssunto=1>)

Consultas / Produtos Irregulares / Produtos Irregulares

Resultado da Pesquisa

Produto (Lote)

COLCHIN - Registro: 120190075 (Lotes a partir de 01/01/2000)
 DIPIRONA SODICA - Registro: 120190125 (60122)
 MEBENDAZOL - Registro: 120190121 (Lotes a partir de 01/12/2022)
NISTATINA - Registro: 120190122 (Lotes a partir de 01/01/2000)

Empresa

GREENPHARMA QUIMICA E FARMACEUTICA LTDA

CNPJ

33.408.105/0001-33

Endereço

VPR3 QUADRA 2A, MODULOS 32/35 ANAPOLIS GO

Assunto

70289 - MEDICAMENTO - Irregularidade no cumprimento das boas práticas de fabricação

Número do Processo

25351.319921/2023-99

Medidas Cautelares

Expediente

0522203/23-6

Assunto

70351 - Ações de Fiscalização em Vigilância Sanitária

Situação da Medida Cautelar

Suspensa

2.1. CONSIDERAÇÕES GERAIS

O medicamento nistatina creme vaginal é indicado para o tratamento de candidíase vaginal (monilíase — infecção na mucosa da vagina com lesões esbranquiçadas). Milhões de mulheres em todo o mundo sofrem de candidíase vulvovaginal, com evidências de incidência crescente, sendo um deles a terapia vaginal inadequada. Algumas mulheres nunca apresentam candidíase vulvovaginal, outras apresentam episódios pouco frequentes e uma terceira subpopulação apresenta **episódios recorrentes**, resultando em considerável morbidade e sofrimento.

Levantamentos bibliográficos recentes demonstram que 90% das infecções de Candida relacionadas ao uso de dispositivos está associada à formação de biofilmes em cateteres, sondas e outros, como aplicadores vaginais. Dentro de um biofilme os microrganismos necessitam de diferentes doses de antimicrobianos para sua inibição, portanto, este fato acaba por conferir diferentes índices de resistência à ação dos fármacos dentro de uma mesma comunidade e assim os patógenos oportunistas conseguem permanecer como agentes infectantes por longo tempo.^[1]

A empresa alega o fornecimento de instruções de higienização do dispositivo, contudo foi verificada a presença de uma Notificação de Alteração de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12, expediente nº 1499004/21-1, protocolada em 19/04/2021, ou seja, somente nesta data a bula deste medicamento se tornou pública e disponível no bulário eletrônico da Anvisa, com a seguinte orientação para a higienização do acessório:

Após a aplicação, o aplicador deve ser lavado cuidadosamente com água corrente morna, não havendo a necessidade de ser esterilizado. Para limpeza do aplicador não use água fervente.

Uma vez montado, o aplicador não é desmontável,

existem reentrâncias no êmbolo, no corpo do aplicador que podem reter resíduos passíveis de contaminação bacteriana e formação de biofilme, podendo levar nova infecção à paciente, que já se encontra acometida pela afecção que está tratando. Outro fator importante é a adversidade das condições sanitárias em que as pacientes estão expostas em nosso país. Ainda 4,8 milhões de pessoas não recebem água encanada, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)^[2] e certamente usariam o SUS para a realização de algum tratamento de saúde.

Com o apoio da CPMEC expus neste voto uma breve linha do tempo do medicamento que teve como objetivo esclarecer que, desde abril/2020, quando a empresa foi informada sobre a necessidade de adequação e desde 06/09/2021 quando foram autorizadas as apresentações com 14 e 700 aplicadores, a empresa tem ciência de que esse medicamento deve conter os aplicadores em número suficiente para o tratamento. Após passados 4 anos, a empresa não procurou esgotar seus antigos estoques e providenciar material de embalagem para a nova condição. Assim, optou por utilizar de reiterados recursos administrativos para protelar a implementação da mudança deferida.

Assim, já é hora da empresa se adequar e comercializar seus medicamentos no reto atendimento à legislação vigente e as brasileiras, sejam ou não usuárias do SUS, utilizarem medicamentos com aplicadores suficientes para o tratamento, minimizando os riscos de reinfecção.

Por fim, é importante destacar que a lista de aprovações de pedidos que a empresa informou serem semelhantes ao seu caso e deliberados pela Diretoria Colegiada se referem a produtos que foram fabricados de forma regular, **não havendo quaisquer razões sanitárias para que seu uso não fosse recomendado**, envolvem casos de transferência de titularidade de registro de produtos sujeitos à vigilância sanitária, registros cancelados ou caducos sem medida para coibir o comércio e uso, que permanecem dentro do prazo de validade estabelecido a partir da data de fabricação, podendo também envolver risco de desabastecimento.

3. Voto

Deste modo, por todo o exposto, manifesto-me de forma **CONTRÁRIA** à concessão da excepcionalidade para esgotamento de estoque de Material de Embalagem do Produto Nistatina apresentações com 1(um) aplicador e 50 (cinquenta) aplicadores.

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.

MEIRUZE SOUSA FREITAS
Segunda Diretoria da Anvisa
Diretora

[1] http://www.dominiopublico.gov.br/pesquisa/DetalheObraForm.do?select_action=&co_obra=196540

[2] <https://www.saneasonline.com.br/noticias/ibge-mostra-situacao-do-acesso-ao-saneamento-basico-nos-domicilios-brasileiros/>



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 28/05/2024, às 12:09, 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 **2885977** e o código CRC **74A3C896**.

