

VOTO Nº 117/2024/SEI/DIRE5/ANVISA

Processo nº 25351.802755/2024-78

Expediente nº 0751771/24-4

Analisa solicitação para autorização para importação, em caráter excepcional, do medicamento Diazóxido, cápsulas, na concentração 25mg, fabricado pelo laboratório EXOTIC PHARMA; PLOT NO 92/1, G.I.D.C. ESTATE, GODHRA; número 0, complemento 389 001; cidade: GODHRA DIST; estado: PANCHMAHAL; INDIA, referente à LI nº 24/1515020-9.

Requerente: Hospital Infantil Albert Sabin.

Considerando que: i) foi apresentada justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento; ii) foi caracterizada a situação de indisponibilidade do produto no mercado nacional; iii) que a requerente declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto junto a unidade de saúde vinculada; iv) que foram apresentados os documentos preconizados no art. 4º da RDC nº 488/2021; e, vi) na importação em caráter excepcional de produto sem registro, é de responsabilidade do importador garantir a eficácia, segurança e qualidade do produto, inclusive o monitoramento do seu uso; entende-se que os critérios da RDC nº 488, de 2021 foram atendidos.

Posição: Favorável

Área responsável: Gerência Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF/DIRE5)

Relator: Frederico Augusto de Abreu Fernandes

1. Relatório

Trata-se de análise do pleito da Secretaria de Saúde

do Estado do Ceará, protocolado em 07/05/2024, por meio do qual o Hospital Infantil Albert Sabin, inscrito no CNPJ nº07.954.571/0001-04, estabelecido na Av. Almirante Barroso, nº 600, Praia de Iracema, Fortaleza-CE, requer a autorização, em caráter excepcional, para importação do medicamento Diazóxido, cápsulas, na concentração 25mg, fabricado pelo laboratório EXOTIC PHARMA; PLOT NO 92/1, G.I.D.C. ESTATE, GODHRA; número 0, complemento 389 001; cidade: GODHRA DIST; estado: PANCHMAHAL; INDIA, referente à LI nº 24/1515020-9, de 03 de maio de 2024, não se destinando à revenda ou comércio, nos termos da RDC nº 488, de 7 de abril de 2021.

Segundo o Hospital Infantil Albert Sabin, o tratamento medicamentoso atualmente mais utilizado para a hipoglicemia hiperinsulinêmica persistente infantil (HHPI) é o diazóxido, um agonista dos canais de K que pode ser utilizado por via oral nas doses de 6-15mg/kg/dia dividido em 3 doses como primeira opção.

Neste sentido solicita a importação, em caráter excepcional, nos termos da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 488, de 7 de abril de 2021, e apresenta os seguintes documentos:

- Ofício Termo de Referência 2949534;
- Licença de importação 2949535;
- Carta Unidade de Saúde 2949536;
- Relatório Técnico 2949537;
- Fatura comercial 2949539;
- Bula Português 2949540;
- Bula Inglês 2949541;
- Registro na origem 2949542 e
- Certificado de Análise 2949543.

Considerando as disposições estabelecidas na Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) nº 488, de 7 de abril de 2021, que regulamenta a importação de produtos não regularizados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), é relevante salientar que essa prática é aplicável somente quando há comprovada falta do produto regularizado no mercado nacional. No contexto específico do princípio ativo DIAZÓXIDO, é essencial ressaltar que há um registro válido na Anvisa para o produto similar Tensuril 15 MG/ML/Solução injetável, que está sob a responsabilidade da empresa CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.

Desta forma, foi solicitado por meio do Ofício Nº 155/2024/SEI/DIRE5/ANVISA (2954814), o encaminhamento de um documento emitido pela empresa titular do registro mencionado anteriormente, o qual ateste a incapacidade de fornecer o produto em quantidade compatível com a demanda solicitada pelo requerente.

A Secretaria de Saúde do Ceará respondeu ao ofício nº 155/2024/SEI/DIRE5/ANVISA (2954814), fornecendo os documentos: E-mail de informação de Urgência 2969508 e Documento de reportagem 2969509. Adicionalmente, no dia 21/05/2024, foram adicionados ao processo os seguintes documentos: Ofício 262024 (2975714) e Ofício em resposta ao

Este é o relatório, passa-se à análise.

3. **Análise**

A fim de subsidiar a avaliação do pleito em tela, a Gerencia Geral Medicamentos (GGMED), a Gerencia Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS) e a Gerencia Geral de Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GGPAF) se manifestaram no âmbito deste processo.

Inicialmente, a GGMED manifestou-se por meio do Despacho nº 471/2024/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (2951910), informando que, após buscas ao sistema de dados da Anvisa, foi verificado que o medicamento Diazóxido, na concentração 25 mg, fabricado pela empresa EXOTIC PHARMA - India, NÃO possui registro VÁLIDO na Anvisa. Mas foram encontrados registros válidos de outros medicamentos contendo o princípio ativo Diazóxido, segue as informações:

Tipo	Nome	Princípio Ativo	Concentração/Forma Farmacêutica	Empresa	Registro	vencimento
SIMILAR	TENSURIL	15 MG/ML/ SOLUÇÃO INJETÁVEL	DIAZÓXIDO	CRISTÁLIA PRODUTOS QUÍMICOS FARMACÊUTICOS LTDA.	102980041	10/2029

Por fim, a área conclui que a documentação apresentada neste processo é insuficiente para atestar a qualidade do medicamento pela Anvisa, uma vez que isso somente seria possível mediante a avaliação de toda documentação de qualidade exigida por meio de regulação específica para uma petição de registro e analisada dentro de prazos legais compatíveis, conforme Lei 13.411/2016.

Em atenção ao informado pela GGMED, foi solicitado novamente a manifestação da GGMED, com a finalidade de verificar o desabastecimento dos medicamentos com princípio ativo DIAZÓXIDO, nos termos da RDC 488/2021, para informar se o medicamento TENSURIL (DIAZÓXIDO) 15 MG/ML/SOLUÇÃO INJETÁVEL poderia substituir o medicamento Diazóxido, na concentração 25 mg, fabricado pela empresa EXOTIC PHARMA, conforme solicitado pelo Hospital Infantil Albert Sabin para o tratamento da Hipoglicemia Hipersulinêmica Persistente Infantil (HHPI), descrita no documento (2949537) .

Em resposta ao questionamento da Quinta Diretoria, a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (GGMED) emitiu também a Nota Técnica 18/2024/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (2953817), conforme consulta ao banco de dados da Anvisa, o medicamento registrado pela agência não tem indicação para o tratamento da Hipoglicemia Hipersulinêmica Persistente Infantil, o que caracterizaria uma situação de uso *off-label*. Foi destacado, que em consulta ao banco de dados da Anvisa realizada em 03/06/2024, a indicação terapêutica atualmente aprovada para o medicamento Tensuril (Diazóxido), da empresa Cristália - Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, na forma farmacêutica de solução injetável, na concentração de 15 mg/ml conforme [bula](#) disponível na página da agência é:

TENSURIL é uma solução injetável para uso exclusivo intravenoso indicado para o uso por curto prazo na redução emergencial da pressão arterial na hipertensão grave, não maligna e maligna, de pacientes adultos hospitalizados; na hipertensão aguda grave de crianças hospitalizadas e que necessitam de rápida e urgente diminuição da pressão diastólica. O tratamento com agentes anti-hipertensivos orais somente deve ser instituído após a estabilização da pressão arterial. O uso de TENSURIL por mais de 10 dias não é recomendado. O TENSURIL injetável não é eficaz contra a hipertensão devida ao feocromocitoma.

Em consulta realizada à GGFIS, foi informado, por meio da Nota Técnica nº 157/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (2953817), que o medicamento TENSURIL foi o único comercializado contendo o princípio ativo Diazóxido nos anos de 2022 e 2023.

Informa ainda, que de acordo com a documentação apresentada 2949535 (LI);2949540 (bula em português);2949541 (bula em inglês), o produto é fabricado pelo laboratório EXOTIC PHARMA; PLOT NO 92/1, G.I.D.C. ESTATE, GODHRA; número 0; complemento 389 001; cidade: GODHRA DIST; estado: PANCHMAHAL; INDIA. Em consulta realizada na base Inspection Classification Database Search do U.S. Food & Drug Administration - FDA e EudraGMDP database da European Medicines Agency - EMA não foram localizados CBPFs vigentes ou inspeções realizadas.

Por sua vez, a GGPAF apresentou sua manifestação por meio da Nota Técnica nº 51/2023/SEI/GCPAF/GGPAF/DIRE5/ANVISA (2357343), esclarecendo que o produto objeto do pleito em questão não está regularizado na Anvisa, de modo que a sua importação pela unidade de saúde, para seu uso exclusivo, está em desacordo com o que estabelece a RDC nº 81, de 2008 e a Lei nº 6.360, de 1976. Adicionalmente, aquela GGPAF apresentou esclarecimentos para apreciação pela Diretoria da Anvisa da solicitação para autorização de importação em caráter excepcional nos termos da Resolução RDC nº 488, de 2021:

(...) a RDC nº 488, de 2021, que dispõe sobre a importação de produtos sujeitos a vigilância sanitária por unidade de saúde, para seu uso exclusivo e que estabelece que para a importação de produtos sujeitos a vigilância sanitária deve ser apresentado comprovante da regularização do produto na Anvisa ou, no caso de produto não regularizado, autorização da Diretoria Colegiada ou da Diretoria relatora, conforme o caso, para a importação em caráter excepcional.

CAPÍTULO II

DA INSTRUÇÃO PROCESSUAL

Art. 3º O processo de importação de que trata esta Resolução deve ser instruído com os seguintes documentos:

I - comprovante da regularização do produto na Anvisa ou, no caso de produto não regularizado, autorização da Diretoria Colegiada ou da Diretoria relatora, conforme o caso, para a importação em caráter excepcional;

Portanto, para os casos em que não há o cumprimento das exigências e requisitos sanitários dispostos na legislação sanitária vigente, como a ausência de regularização do produto, os pedidos de importação em caráter excepcional são analisados e concedidos pela Diretoria Colegiada da Anvisa ou pela Diretoria relatora, conforme o caso.

A importação nos termos da RDC nº 488, de 2021, pode

ser realizada pela unidade de saúde (art. 2º), caracterizada conforme descrição das atividades econômicas dispostas no Cadastro Nacional de Pessoa Jurídica, por intermédio de operação de importação por conta e ordem de terceiro e por encomenda, e por instituições como fundações, organizações da sociedade civil de interesse público (OSCIPs), operadoras de planos de saúde, secretarias estaduais e municipais de saúde e organizações militares, desde que para uso exclusivo de uma unidade de saúde vinculada, conforme previsto no art. 1º. Importante ressaltar que, independente de qual seja o importador, conforme previsto no Anexo IV da RDC nº 488, de 2021, que traz o modelo da carta de unidade de saúde para os casos de solicitação de autorização de importação de produto não regularizado, deve ser informado o nome da unidade de saúde destinatária da importação e o nome da sua instituição vinculada, se houver. O modelo de documento traz a declaração de assunção dos compromissos da unidade de saúde quanto ao art. 6º da RDC nº 488, de 2021, e indica que deve ser assinada pelo responsável legal da unidade de saúde, exclusivamente.

Cabe esclarecer que o pleito se refere à solicitação de autorização à Diretoria Colegiada da Anvisa para importação de medicamento não regularizado na Anvisa, nos termos da RDC nº 488, de 2021, não cabendo neste momento avaliação dos documentos referentes à instrução do processo de importação, conforme Capítulo II.

Caso haja a concessão da autorização para importação em caráter excepcional, o importador deve anexá-la na aba "Documentos Anexados" da LPCO no Portal Único de Comércio Exterior, de modo que a área técnica procederá à análise com vistas à liberação sanitária da importação. Além disso, o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes do Capítulo II da Resolução RDC nº 488, de 2021, no que couber, e deve ser apresentada formalmente à Anvisa a petição para a fiscalização sanitária para importação no sistema Solicita, fazendo uso do módulo LPCO do Portal Único, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO de Comércio Exterior, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>.

Ressalta-se que a autorização de importação em caráter excepcional nos termos dessa Resolução não isenta o importador de cumprir os requisitos previstos na RDC nº 81, de 2008, e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pelo Postos de Anuência da Gerência de Controle Sanitário de Produtos e Empresas em Portos, Aeroportos, Fronteiras e Recintos Alfandegados (GCPAF).

Ante ao exposto, observa-se que para os casos em que não há o cumprimento das exigências e requisitos sanitários dispostos na legislação, como a ausência de regularização do produto, os pedidos de importação em caráter excepcional devem ser analisados e concedidos pela Diretoria Colegiada da Anvisa, nos termos da RDC nº 488, de 2021, como é o caso do pleito ora em análise.

Neste sentido, verifica-se que a requerente apresentou todos os documentos, conforme exigido no artigo 4º, da RDC nº 488, de 2021. Importante destacar que o requerente declarou que assumirá todas as responsabilidades pelo uso do produto e que tem ciência que, como o produto objeto da importação não é regularizado na Anvisa, a unidade de saúde

fica responsável por avaliar o benefício-risco da utilização do medicamento em seus pacientes, incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas e as outras responsabilidades dispostas no art. 6º da RDC nº 488, de 2021.

Ademais, destaca-se que o medicamento diazóxido, cápsulas, encontra-se relacionado na IN nº 01/2014, que dispõe sobre a lista de medicamentos liberados para importação em caráter excepcional nos termos da RDC nº 8, de 28 de fevereiro de 2014, porém em concentrações superiores às solicitadas pelo requerente. Isso reforça a indicação de que a ausência de disponibilização desse medicamento no mercado brasileiro foi constatada.

É importante ressaltar as informações terapêuticas do Diazóxido 25 mg cápsulas, fornecidas pelo Hospital Infantil Albert Sabin, bem como a inviabilidade do uso do medicamento Tensuril 15 mg/ml, fabricado pelo laboratório Cristália, conforme documentação 2975715.

Em resposta ao ofício e processo supracitados, informamos que a Hipoglicemia Hiperinsulinêmica Congênita (HHC) é uma emergência no período neonatal, com grave risco de lesão neurológica irreversível e a medicação de primeira escolha para esta doença é o DIAZÓXIDO, conforme consenso médico e consenso da Sociedade Brasileira de Pediatria/Endocrinologia. No Brasil, a medicação de administração oral (Diazóxido 25mg/cp, comprimidos), ideal para controle da hipoglicemia tanto hospitalar como domiciliar, se encontra indisponível para comercialização. No momento há a disponibilidade do Diazóxido endovenoso (Tensuril 15mg/mL, laboratório Cristália), porém essa apresentação compromete o ajuste gradual de dose, como também impossibilita a alta hospitalar precoce, aumentando o risco de infecções intra hospitalares, necessidade de múltiplos acessos (inclusive acessos cirurgicos, com maior risco ao paciente), e aumento de custos hospitalares. O Diazóxido intravenoso não apresentaria condições de alta ao paciente.

A medicação DIAZÓXIDO, na apresentação oral na forma de comprimidos, tem caráter de urgência devido a manutenção de adequados níveis glicêmicos ser de vital importância em todas as idades, mas é particularmente crucial no período neonatal e na lactância.

Nesses períodos, o tecido cerebral ainda não está completamente maduro, marcado por intensa atividade metabólica e extremamente ávido por glicose, torna-se bastante sensível às reduções de níveis glicêmicos mesmo que fugazes. Dessa forma, a ocorrência de episódios repetidos de hipoglicemia nessa fase da vida pode trazer danos cerebrais, na maioria das vezes graves e irreversíveis, como retardo mental e convulsões.

Informa ainda o Hospital Infantil Albert Sabin, que o medicamento objeto de importação é de apresentação oral (DIAZÓXIDO 25mg COMPRIMIDOS), indisponível para comercialização no Brasil. O produto de mesmo princípio ativo disponível no Brasil pelo laboratório Cristália é uma solução injetável, ou seja, destinada à aplicação intravenosa onde ocorre maior exposição do paciente, além da concentração ser diferente da apresentação oral. A forma sólida em comprimidos permite um início de ação mais gradual, o que é desejável, especificamente, para esse fármaco onde se deseja reduzir picos de concentração plasmática e emular ao máximo possível a homeostase do

metabolismo da glicose.

Assim, conforme estabelecido pelo §2 do artigo 4º da RDC 488, de 07 de abril de 2021, no que diz respeito a medicamentos, a falta mencionada no §1º deste artigo deve ser relacionada a um produto com o mesmo princípio ativo, concentração e forma farmacêutica regularizados no mercado nacional.

Portanto, considerando que: i) foi apresentada justificativa técnica sobre a importância clínica do medicamento; ii) foi caracterizada a situação de indisponibilidade do produto no mercado nacional; iii) que a requerente declara assumir todas as responsabilidades pelo uso do produto junto a unidade de saúde vinculada; iv) que foram apresentados os documentos preconizados no art. 4º da RDC nº 488/2021; e, vi) na importação em caráter excepcional de produto sem registro, é de responsabilidade do importador garantir a eficácia, segurança e qualidade do produto, inclusive o monitoramento do seu uso; entende-se que os critérios da RDC nº 488, de 2021 foram atendidos.

Não obstante, ressalta-se que a autorização de importação em caráter excepcional, nos termos dessa Resolução RDC nº 488, de 2021, não isenta o importador de cumprir os requisitos previstos na RDC nº 81, de 2008, e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de importação pela área técnica de Portos, Aeroportos e Fronteiras.

Ressalta-se, ainda que, caso haja a concessão da autorização para importação em caráter excepcional, o importador deve anexá-la na aba "Documentos Anexados" da LPCO no Portal Único de Comércio Exterior, de modo que a área técnica procederá à análise com vistas à liberação sanitária da importação. Além disso, o processo de importação deve ser instruído com os documentos constantes do Capítulo II da Resolução RDC nº 488, de 2021, no que couber, e deve ser apresentada formalmente à Anvisa a petição para a fiscalização sanitária para importação no sistema Solicita, fazendo uso do módulo LPCO do Portal Único, conforme instruções dispostas na Cartilha do Peticionamento de Licença de Importação por meio de LPCO de Comércio Exterior, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/centraisdeconteudo/publicacoes/portos-aeroportos-e-fronteiras>.

Destaco, por fim, que, como o medicamento objeto da importação não é regularizado na Anvisa, não é possível atestar a sua qualidade, segurança e eficácia, ficando a instituição importadora responsável por avaliar a relação benefício-risco da utilização do medicamento em seus pacientes, incluindo o monitoramento de quaisquer eventos adversos ou queixas técnicas.

5. **Voto**

Ante o exposto, **VOTO FAVORAVELMENTE** à autorização, em caráter excepcional, para a importação requerida pela Secretaria de Saúde do Estado do Ceará, por meio do Hospital Infantil Albert Sabin, inscrita no CNPJ nº07.954.571/0001-04, para autorização, em caráter excepcional, para importação do medicamento Diazóxido, na concentração 25mg, cápsulas, fabricado pelo laboratório EXOTIC

PHARMA; PLOT NO 92/1, G.I.D.C. ESTATE, GODHRA; número 0, complemento 389 001; cidade: GODHRA DIST; estado: PANCHMAHAL; INDIA, referente à LI nº 24/1515020-9, de 03 de maio de 2024, ou outra que vier substituir, nas mesmas condições deste voto.

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



Documento assinado eletronicamente por **Frederico Augusto de Abreu Fernandes, Diretor(a) Substituto(a)**, em 07/06/2024, às 00:34, 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 **2998762** e o código CRC **919E694A**.

Referência: Processo nº
25351.802755/2024-78

SEI nº 2998762