

## **VOTO Nº 181/2024/SEI/DIRE3/ANVISA**

Processo nº 25000.005455/92-34

RENOVAÇÃO DE REGISTRO. FORMA FARMACÊUTICA PÓ PARA SUSPENSÃO ORAL. PERFIL DE DISSOLUÇÃO. CONTROLE DE QUALIDADE INADEQUADO PARA O IFA. AUSÊNCIA DE CONTROLE DE SOLVENTES RESIDUAIS. AUSÊNCIA DE CONTROLE DE IMPUREZAS RELACIONADAS. AUSÊNCIA DE PERFIL DE DISSOLUÇÃO.

Voto por **CONHECER** do recurso e, no mérito, **DAR PROVIMENTO PARCIAL**, retornando à área técnica para análise.

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos  
Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

### **1. RELATÓRIO**

Trata-se de recurso interposto pela empresa FUNDAÇÃO PARA O REMÉDIO POPULAR - FURP contra a decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos - GGREC na 20ª Sessão de Julgamento Ordinária - SJO, realizada em 19/7/2023, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER do recurso interposto sob o expediente nº 0241354/15-0 e NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição da relatoria descrita no Voto nº 59/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA.

Em 18/03/2014, a empresa submeteu à Anvisa petição para a Renovação de Registro do Medicamento FURP - Amoxicilina, a qual foi analisada, sendo emitida a notificação de exigência de expediente nº 0935598/14-7. Por meio do Ofício nº 1009460141 foi concedida a prorrogação de prazo para cumprimento por mais 60 dias.

Em 09/3/2015, foi publicado no Diário Oficial da União (DOU) nº 45 o indeferimento da referida petição por meio da Resolução Específica (RE) nº 707, de 06/3/2015.

Em 09/3/05, foi expedido o ofício eletrônico nº 0119594158, informando os motivos de indeferimento, o qual foi lido pela recorrente nessa mesma data.

Em 18/3/2015, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a mencionada decisão de indeferimento por meio do expediente nº 0241354/15-0.

Em 23/3/2015, foi emitido despacho de não retratação pela Gerência de Avaliação de Tecnologia de Pós-Registro de Medicamentos Sintéticos, se manifestando pela manutenção do indeferimento da petição de Renovação de Registro.

Em 19/7/2023, na 20ª SJO, foi decidido, por unanimidade, conhecer e negar provimento ao recurso interposto sob o expediente nº 0241354/15-0, nos termos do voto nº 059/2023/CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme Aresto nº 1.579 no DOU nº 137, de 20/7/2023.

Em 26/7/2023, a Coordenação Processante (CPROC/GGREC) enviou para recorrente o ofício eletrônico nº 0766885236, contendo os motivos que ensejaram o não provimento do recurso, o qual foi acessado em 27/7/2023.

Em 28/8/2023, sob o expediente nº 0910178/23-2, a recorrente interpôs recurso administrativo contra a decisão de não provimento ao recurso administrativo interposto em 1ª instância.

Já em 24/11/2023 foi protocolado aditamento ao recurso de 2ª instância sob expediente 1320228/23-2.

## **2. ANÁLISE**

### **2.1. DO JUÍZO QUANTO À ADMISSIBILIDADE**

Nos termos do art. 6º da Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 266/2019, são pressupostos objetivos de admissibilidade dos recursos a previsão legal, a observância das formalidades legais e a tempestividade, e pressupostos subjetivos de admissibilidade a legitimidade e o interesse jurídico.

Quanto à tempestividade, dispõe o art. 8º da RDC nº 266/2019, que o recurso poderá ser interposto no prazo de 30 (trinta) dias, contados da intimação do interessado. Portanto,

considerando que a Recorrente tomou conhecimento da decisão em **27/7/2023**, por meio do Ofício nº 0766885236, e que protocolou o presente recurso em **28/8/2023**, conclui-se que o recurso em tela é tempestivo.

Além disso, verificam-se as demais condições para prosseguimento do feito, visto que o recurso tem previsão legal, foi interposto perante o órgão competente, a Anvisa, por pessoa legitimada, não tendo havido o exaurimento da esfera administrativa e estando presente, por fim, o interesse jurídico.

Portanto, constata-se que foram preenchidos todos os pressupostos para o prosseguimento do pleito, conforme disposto no art. 6º da RDC nº 266/2019, razão pela qual o presente recurso administrativo merece ser CONHECIDO, procedendo à análise do mérito.

## 2.2. DO MÉRITO

O medicamento FURP-AMOXICILINA é registrado na Anvisa nas formas farmacêuticas pó para suspensão oral e cápsula dura. A empresa protocolou petição de renovação de registro do medicamento e, após análise inicial, a área técnica encaminhou notificação de exigência. A empresa não apresentou os dados solicitados na exigência em tempo hábil, sendo a renovação de registro do medicamento indeferida.

De acordo com o parecer de indeferimento da renovação do registro, a motivação se deu pelos seguintes itens

1. A empresa **não cumpriu** o item 3 da exigência exarada, pois não foi enviado o laudo analítico emitido pela fabricante do medicamento contendo os resultados de **solventes residuais**, nem validação do método realizada pela empresa fabricante do medicamento, não cumprindo adequadamente o item I.2.2.2 da Resolução RDC 17, de 05 de março de 2007 e, consequentemente, Artigo 1º da RDC 134, de 29 de maio de 2003.

2. De maneira semelhante, a empresa **não cumpriu** o item 4 da exigência exarada, pois não foi enviado o laudo analítico emitido pela fabricante do medicamento contendo os resultados **das impurezas** N-pivaloylamoxicillin e Dimer of Amoxicilloic acid and Amoxiciloic acid, nem validação do método realizada pela empresa fabricante do medicamento, não cumprindo adequadamente o item I.2.2.2 da Resolução RDC 17, de 05 de março de 2007 e, consequentemente, Artigo 1º da RDC 134, de 29 de maio de 2003.

Cabe ressaltar que o controle de solventes residuais e de impurezas no fármaco é de fundamental importância

devido ao já conhecido potencial de alguns destes compostos em causar problemas para a saúde. Nota-se ainda que a empresa fabricante do medicamento não pode se isentar totalmente da análise sob a justificativa de que ela é realizada pelo fabricante do fármaco, uma vez que a responsabilidade da detentora do registro assegurar a qualidade de seu produto, e a análise de produtos acabados tal como é realizada não permite a detecção de solventes residuais.

3. A empresa **não cumpriu** o item 8 da exigência exarada, uma vez que não enviou perfil de dissolução comparativo entre o medicamento teste e o referênci, não cumprindo o item 1.2.3.3 da Resolução RDC 17, de 05 de março de 2007 e, conseqüentemente, Artigo 1º da RDC 134, de 29 de maio de 2003.

Após a prorrogação de prazo para cumprimento da exigência, a empresa protocolizou, em 23/12/2014, cronogramas para cumprimento dos itens 3 e 4, referentes ao Controle de Qualidade do Fármaco, e para o item 8, referente ao Perfil de Dissolução Comparativo.

A empresa alegou que, para obtenção dos dados exigidos, seria necessário a aquisição de produtos e contratação de serviços relacionados à execução dos estudos. De acordo com as justificativas apresentadas, considerando as particularidades de uma empresa pública, havia a expectativa de que fosse garantida a flexibilização quanto à aplicação de normas, uma vez que não existe uma legislação realmente isonômica que aborde todas as condições da empresa de forma igualitária.

Dentre as dificuldades encontradas, a empresa destaca a necessidade de orçamento para despesas relacionadas à compra de materiais para a realização de testes internos e contratação de serviços terceiros e prazo de cumprimento da exigência inferior ao procedimento de licitação. Ademais, a empresa ressalta que, quando iniciou os processos de compras, constatou que não existiam empresas que comercializavam as impurezas N-pivaloylamoxicillin e Dimer of Amoxiciloic acid and Amoxiloic acid, necessárias à execução do teste de validação de substâncias relacionadas e, diante dessa situação, a fabricante do fármaco cedeu à FURP tais materiais. Contudo, conforme informado, houve a demora da matriz da fabricante em disponibilizá-las para o cumprimento da exigência.

Quanto ao perfil de dissolução comparativo, a empresa esclarece que, devido à indisponibilidade de recurso orçamentário para o ano de 2014, não foi possível concluir o processo de contratação desse serviço com um laboratório REBLAS. Dessa forma, o estudo não pôde ser executado antes do

término do prazo para o cumprimento da exigência. A empresa ressaltou que a contratação do centro executor deve respeitar o processo de licitação, conforme dispõe o artigo 14 da Lei nº 8666/93 (trecho abaixo), mas como a FURP não possuía verba à época, não houve andamento:

Art. 14. Nenhuma compra será feita sem a adequada caracterização de seu objeto e indicação dos recursos orçamentários para seu pagamento, sob pena de nulidade do ato e responsabilidade de quem lhe tiver dado causa.

Em 28/09/2015 a empresa apresentou um aditamento contendo resultados dos estudos com os dados solicitados na exigência técnica. No referido aditamento foi feita a seguinte anotação pela área técnica: “A empresa protocolou este aditamento ao cumprimento da exigência de expediente 0935598/14-7, no entanto como ele foi protocolado em data posterior à análise do cumprimento e publicação da decisão, ele não foi levado em consideração durante a análise.”

Ratificando a descrição da área técnica, esclareço que documentos adicionais apresentados em sede recursal, mesmo sendo os necessários para aferição da regularidade das petições, não serão considerados para eventual revisão da decisão de indeferimento, com respaldo da RDC nº 266/2019, que dispõe sobre os procedimentos relativos à interposição de recursos administrativos em face das decisões da Anvisa, particularmente em seu art. 12:

Art. 12. Somente será admitida a juntada de provas documentais, em sede de recurso administrativo perante a Anvisa, nos seguintes casos:

I - quando as provas de que trata o caput deste artigo se referirem a fato ou a direito superveniente; ou

II - quando as provas de que trata o caput deste artigo se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidas aos autos.

Como se observa, a RDC nº 266/2019, em seu art. 12, permite a juntada de provas documentais desde que tais provas se refiram a fato ou a direito superveniente ou quando as provas se destinarem a contrapor fatos ou razões posteriormente trazidos nos autos. Além disso, nos Pareceres Cons. Nº 105/2013/PFANVISA/PGF/AGU/00039/2017/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU e 35/2018/CCONS/PFANVISA /PGF/AGU, emitidos pela Procuradoria Federal junto à ANVISA, está pacificado o entendimento que somente deve ser admitida em fase recursal a juntada de documentos que não eram imprescindíveis ao pedido inicial, mas que veiculariam informações adicionais ou esclarecimentos acerca

da documentação apresentada, o que não corresponde ao caso em questão.

Na fase recursal não cabe a análise técnica de documentos que já foram objeto de exigência técnica e não foram enviados em fase de cumprimento, em flagrante inobservância ao inciso I do art. 7º da RDC nº 204/2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da Anvisa, de modo que, o não cumprimento da exigência técnica, na forma da referida Resolução, acarreta o indeferimento da petição, nos termos do seu art.11:

Art. 7 º Quando formulada exigência, o notificado poderá:

I - cumpri-la integralmente no prazo consignado, em ato único, apresentando o que tenha sido solicitado pela área técnica competente da ANVISA;

(...)

Art. 11 O não cumprimento da exigência técnica, na forma desta Resolução, acarretará o indeferimento da petição, inicial ou não, e sua publicação pela autoridade competente da ANVISA no Diário Oficial da União, na forma do Regimento.

Cumprido esclarecer que, de acordo com a RDC nº 134 DE 29 DE MAIO DE 2003, que dispunha sobre a adequação dos medicamentos já registrados até então, por ocasião da primeira renovação de registro após a publicação desta resolução, todos os detentores de registro de medicamentos deveriam enviar relatórios de produção, controle de qualidade tais quais descritos nos regulamentos específicos. Os requisitos necessários para a renovação estavam descritos, à época, na RDC Nº 17, DE 02 DE MARÇO DE 2007, que dispunha sobre o registro de medicamentos similares. Tendo em vista que o registro do medicamento FURP-AMOXICILINA foi publicado em 22/09/1994, a RDC 134/203 se aplicava e, dessa forma, desde então já estavam estabelecidos os requisitos que a empresa deveria cumprir para garantir a qualidade do medicamento FURP-AMOXICILINA.

Fato é que houve descumprimento dos requisitos necessários, solicitados na exigência da área técnica, para atestar a qualidade do medicamento. O controle de solventes residuais e de impurezas no fármaco é de fundamental importância devido ao já conhecido potencial de alguns destes compostos em causar problemas para a saúde. Ademais, a apresentação do perfil de dissolução comparativo é parte importante do conjunto de provas

necessárias para a comprovação da qualidade do produto, uma vez que será usado posteriormente no caso de diversas alterações pós-registro, conforme estabelecido na RDC 73/2016.

Ocorre que, conforme descrito na notificação da referida exigência, os itens relativos a controle de qualidade de fármaco se referiam ao fabricante Aurobindo, específico para a forma farmacêutica pó para suspensão oral.

**CONTROLE DE QUALIDADE DO FÁRMACO - FABRICANTE AUROBINDO:** nos laudos de controle de qualidade do fármaco enviados (tanto o do fabricante do fármaco quanto o da FURP) não consta o teste de solventes residuais. Considerando que o este fabricante utiliza em seu processo os solventes diclorometano, piridina, N,N-dimetilacetamida, álcool isopropílico, trietilamina, acetato de N-butila, enviar laudo da FURP com resultados desses solventes residuais e validação do método analítico utilizado.

**CONTROLE DE QUALIDADE DO FÁRMACO - FABRICANTE AUROBINDO:** o fabricante afirma, em seu DMF, que existe possibilidade da presença das impurezas mencionadas na EP e mais duas impurezas internas: N-pivaloylamoxicillin e Dimer of Amoxicilloic acid and Amoxiciloic acid. Porém, não consta nos laudos enviados (fabricante do fármaco e FURP) o controle de impurezas. Enviar laudo da FURP com resultados de impurezas para o fármaco deste fabricante e, caso não seja utilizado método farmacopeico, validação.

**DOCUMENTAÇÃO DO FÁRMACO - FABRICANTE DERETIL:** o fabricante utiliza processo enzimático para a síntese de amoxicilina, sem uso de solventes orgânicos. Porém, após a síntese, utiliza como purificação o método de cristalização. Esclarecer como é feita esta cristalização, se somente em meio aquoso ou se é utilizado algum solvente orgânico.

De acordo com o parecer de avaliação da renovação de registro, o item relativo ao fabricante Deretil, específico para a apresentação cápsula gelatinosa dura, foi respondido. Adicionalmente, a empresa apresentou o perfil de dissolução comparativo entre o medicamento FURP-AMOXICILINA (cápsulas, lote 2008 1770) e o medicamento de referência AMOXIL (cápsulas, lote C7005077), aprovado a partir da análise do estudo nº. RF005/2009, realizados pelo Centro de Equivalência Farmacêutica Equifarma – EQFAR 045.

De acordo com o referido parecer houve o indeferimento da petição para as seguintes apresentações:

**50 MG/ML PO SUS OR CX 50 FR VD AMB X 150 ML + COP (EMB HOSP) Número de registro: 1.1039.0130.007-8**

50 MG/ML PO SUS OR CX 50 FR VD AMB X 60 ML + COP (EMB. HOSP) Número de registro: 1.1039.0130.008-6

500 MG CAP GEL DURA CX 50 BL AL PLAS INC X 7 + COP (EMB HOSP) Número de registro: 1.1039.0130.009-4

50 MG/ML PO SUS OR PACK 30 FR VD AMB X 150 ML + COP (EMB HOSP) Número de registro: 1.1039.0130.010-8

50 MG/ML PO SUS OR PACK 50 FR VD AMB X 60 ML + COP (EMB. HOSP) Número de registro: 1.1039.0130.011-6

50 MG/ML PO SUS OR PACK 50 FR VD AMB X 150 ML + COP (EMB. HOSP) Número de registro: 1.1039.0130.012-4

50 MG/ML PO SUS OR CX 30 FR VD AMB X 150 ML + COP (EMB HOSP) Número de registro: 1.1039.0130.013-2

A empresa solicitou reunião com esta Terceira Diretoria no intuito de expor novamente as dificuldades inerentes a fundações públicas, no que concerne a aquisição de bens e contratação de serviços, e ressaltou, para além dessas dificuldades, o fato de os motivos de indeferimento da petição de renovação de registro do medicamento FURP-AMOXICILINA contemplarem apenas a forma farmacêutica pó para suspensão oral.

No voto do recurso em primeira instância e no despacho da GGREC, as justificativas para não retratação giram em torno da apresentação de documentação técnica em fase recursal, que fere os dispositivos que versam sobre a adequada e tempestiva instrução processual destinada à Anvisa. Conforme esclarecido, as exigências feitas para a empresa na análise da renovação de registro constavam na legislação vigente à época da análise e não foram apresentados em tempo hábil, não havendo justificativas suficientes para reversão da decisão de indeferimento da renovação de registro do medicamento FURP-AMOXICILINA suspensão oral.

Faz-se necessário, no entanto, avaliar se o indeferimento do processo de registro do medicamento FURP-AMOXICILINA cabe realmente a ambas formas farmacêuticas.

Dessa forma, considerando que o medicamento FURP-AMOXICILINA tem registro nas formas farmacêuticas pó para suspensão oral e cápsula, considerando que, na petição de renovação de registro do medicamento, foram apresentados dados relativos a ambas formas farmacêuticas e considerando que os itens constantes no indeferimento da petição de renovação de registro do medicamento FURP-AMOXICILINA se referiam apenas à forma farmacêutica pó para suspensão oral,

considero necessário o retorno do processo para análise pela área técnica, no intuito de verificar a adequação da documentação encaminhada para o medicamento em cápsula dura e, sendo o caso, proceder com o deferimento da renovação de registro relativa apenas essa forma farmacêutica, permanecendo o indeferimento das apresentações em pó para suspensão.

### 3. **VOTO**

Ante o exposto, **VOTO** por **CONHECER** o recurso e **DAR PROVIMENTO PARCIAL**, retornando o processo para a área técnica no intuito de avaliar a adequação da documentação encaminhada para o medicamento FURP-AMOXICILINA em cápsula dura e, sendo o caso, proceder com o deferimento da renovação relativa a essa forma farmacêutica, permanecendo o indeferimento das apresentações em pó para suspensão.

É o entendimento que submeto à apreciação e deliberação desta Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 24/07/2024, às 17:13, 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 **3082201** e o código CRC **6C7B6753**.

**Referência:** Processo nº  
25351.904068/2024-96

SEI nº 3082201