

## NOTA TÉCNICA nº 335 /2013/GGMED/ANVISA

**Assunto:** Ampliação do Prazo de Validade do medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*), cápsula gelatinosa dura de 75mg, de 4 anos (mantido entre 15°C e 30°C) para 7 anos (desde que mantido abaixo de 25°C).

Cuida-se de expediente da empresa PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A, protocolizado por intermédio de Carta, que submete para avaliação desta Agência dados técnicos que possam suportar a ampliação do prazo de validade do medicamento TAMIFLU® ( fosfato de oseltamivir ).

No documento protocolizado consta que a iniciativa da empresa titular do registro em questão decorre de solicitação do Ministério da Saúde.

Acompanham a Carta protocolizada um conjunto de documentos e estudos técnicos que possibilitam a avaliação por parte desta GGMED.

Inobstante não seja o meio utilizado pela empresa – Carta – o idôneo para análise de implementações de pós-registro, há que se considerar o interesse de saúde pública que motivou a iniciativa – solicitação do Ministério da Saúde, de modo que, pelas competências e atribuições desta Agência, mais detidamente os princípios e diretrizes que inspiram sua atuação sistêmica no contexto da garantia constitucional do acesso à saúde, consoante definido pelo art. 196, da CRFB, Lei 8.080, de 1990, Lei nº 9.782; de 1999 e o Regimento Interno desta autarquia especial, passa-se à análise do conjunto dos dados técnicos apresentados.

### 1) Do pedido

A empresa PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A, submeteu, por meio do expediente nº 0707675/13-4, de 26/08/2013, em forma de carta, dados disponíveis acerca dos estudos de estabilidade do medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*), cápsula gelatinosa dura, na concentração de 75mg, para avaliação desta Anvisa como suporte prévio ao peticionamento da ampliação do prazo de validade do medicamento de 4 anos, quando submetido a temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), para 7 anos, desde que mantido em temperatura abaixo de 25°C.

A empresa informou que o medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*) cápsula de 30mg, 45mg e 75mg está aprovado com 84 meses de validade em vários países, dentre eles os EUA. Entretanto, em face das particularidades climáticas e regulatórias brasileiras e com o intuito de atender à solicitação do Ministério da Saúde, a empresa submeteu previamente para avaliação desta Anvisa os dados que subsidiaram a aprovação da ampliação do prazo de validade do medicamento por outras autoridades sanitárias internacionais. Concomitantemente à ampliação do prazo de validade, a requerente propôs a alteração nos cuidados de conservação, assim

definidos: a) “Conservar em temperatura ambiente entre 15 e 30°C”, e, b) “Conservar em temperatura abaixo de 25°C”.

## 2) Da motivação

De acordo com a justificativa apresentada pela empresa, a solicitação de ampliação do prazo de validade do medicamento de 4 para 7 anos, nas condições supracitadas, tem o objetivo de atender ao pedido do Ministério da Saúde, conforme ofício 2216/2013/SCTIE/MS de 09/08/2013. De acordo com o referido ofício, a solicitação é motivada pela atual condição do registro sanitário do produto na *Food and Drug Administration* (FDA). A ampliação do prazo de validade do medicamento será fundamental para o planejamento de longo prazo do Governo Brasileiro visando ao suprimento do *fosfato de oseltamivir* cápsula (TAMIFLU®) na rede pública de saúde, conforme informado pelo Ministério da Saúde.

## 3) Aprovação do prazo de validade de 7 anos nos EUA

A aprovação da ampliação do prazo de validade do medicamento pela autoridade americana se baseou na avaliação e tratamento estatísticos de dados de estudos de estabilidade conduzidos com o medicamento TAMIFLU® nas condições de temperatura e umidade de zona II (25°C/60%UR), acompanhados de um programa de retestes de lotes comerciais, iniciados em 2009 e que se estenderão até 2020

O documento identificado como Ro 064-0796/F06/F05/V35, de 29.04.2009, apresentado pela empresa, descreve um resumo contendo o racional dos impactos na qualidade e as medidas tomadas em face da ampliação do prazo de validade do medicamento TAMIFLU® 30mg, 45mg e 75mg de 5 para 7 anos, solicitada à empresa ROCHE pela FDA. A agência americana, todavia, aprovou a alteração, em decorrência do risco de pandemia da Gripe H1N1, mas exclusivamente para o estoque de TAMIFLU® destinado ao governo americano. Observa-se, que o prazo de validade do medicamento anteriormente aprovado nos EUA era de 5 anos.

Como condição para a aprovação da ampliação do prazo de validade de 5 para 7 anos pelo FDA, foi necessário, paralelamente, reduzir o limite mínimo da faixa de teor de *fosfato de oseltamivir* de 93.5% para 90.0% e ampliar os limites máximos dos produtos de degradação do medicamento (Ro 64-0952: de Máx. 0.2% para Máx. 0.5%; Ro 64-0802: de Máx. 1% para Máx. 2.0% e total de produtos de degradação para Máx. 3.0%), além do teste de dissolução em 20 minutos (Q=70%). Os limites de especificação para impurezas e produtos de degradação foram suportados por testes de qualificação toxicológica. Adicionalmente, se estabeleceu que o medicamento teria que ser mantido em temperatura inferior a 25°C. Incluíram-se ainda, informações sobre possíveis sinais de fragilidade da cápsula ou outras alterações físicas, mas que não afetariam a qualidade do produto.

## 4) Dados de estabilidade apresentados pela empresa para avaliação da Anvisa

A requerente submeteu para avaliação desta Anvisa o documento Ro-0796/V35, de 06/04/2009, contendo os dados dos estudos de estabilidade do medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*) cápsula de 75mg, em sua embalagem primária (Triplex: PVC/PE/PVDC), até 60 meses (5 anos), conduzidos nas condições de zona IV (30°C/75%UR) e até 72 meses, conduzidos nas condições de zona II (25°C/60%UR). Estes estudos foram referentes aos lotes nº B001, B002 e B003 fabricados, respectivamente, em Out/06, Nov/06 e

Dez/06, pela empresa CATALENT, Schorndorf, Alemanha, e, lotes F001, F002 e F003 e F004. Fabricados, respectivamente, em Out/05, Nov/05, Dez/05 e Mar/06, pela empresa CENEXI SAS – Fontenay, Bois – França.

Os parâmetros físicos, físico-químicos e biológicos monitorados no estudo de estabilidade de longa duração (60 meses) do medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*) cápsula 75mg foram: aspecto (cor da cápsula corpo cinza e tampa amarela; cor do pó: branco a branco amarelado), Teor (93,5 a 105% ou 70,125mg a 78,75mg), quantificação de produtos de degradação (RO 64-0802: Max 1%, RO 64-0952: Max. 0,2%, RO 6661: Max. 0,3%, outros: Max. 0,2%, total de outros: Max. 1,5% e total de todos: Max. 1,5%), dissolução (Q=70% após 20 minutos), e, limites microbianos (conformidade com a Ph Eur 5,1,4, cat 3ª).

#### **5) Da análise técnica dos dados apresentados**

Todos os resultados obtidos no estudo de estabilidade de TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*) cápsula 75mg, atenderam aos limites de especificações estabelecidos. Os resultados de teor de fosfato de oseltamivir durante o período de estabilidade se manteve dentro da especificação, variando entre 97,0% e 100,9% (limite de especificação: 93,5 a 105%). Não houve alteração da aparência das cápsulas durante o estudo de estabilidade. Os valores do teste de dissolução se mantiveram acima de 83% e o total de produtos de degradação atingiram o máximo de 0,58% (limite de especificação: 1,5%), sendo que o principal produto de degradação Ro 64-0952 alcançou o valor máximo de 0,15% (limite de especificação: 0,2%). O produto de degradação Ro 64-6661 e o total de produtos de degradação não identificados, alcançou 0,09% e < 0,05% (limite de especificação: 1,5%). O metabólito Ro-0802 aumentou de 0,05% para 0,35% (limite de especificação: 1%).

#### **6) Dos requerimentos legais para a ampliação do prazo de validade**

De acordo com o Art. 13 da Resolução RDC nº 48/2009 e Resolução RE nº 01/2005, que dispõe sobre o Guia para realização de Estabilidade de medicamentos, o prazo de validade do medicamento, na forma farmacêutica sólida, acondicionado em embalagem não impermeável, como é o caso em análise, deverá ser determinado com base em um estudo de estabilidade de longa duração conduzido em condições de temperatura e umidade definidas para a zona IV, isto é, temperatura de  $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$  e umidade de  $75\% \pm 5\% \text{UR}$ .

Como descrito no Art. 103 da resolução RDC nº 48/2009, a ampliação do prazo de validade ou alteração dos cuidados de conservação do medicamento, deve ser acompanhada do relatório de estudo de estabilidade de longa duração referente a 3(três) lotes do medicamento, conduzido nas condições preconizadas pela Resolução RE nº 01/2005.

#### **7) Das conclusões da análise técnica com base nos dados apresentados**

Os dados disponíveis acerca dos estudos de estabilidade do medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*), cápsula gelatinosa dura, na concentração de 75mg, submetidos pela empresa PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A para avaliação desta Anvisa, suportam a ampliação do prazo de validade do medicamento fabricado na Alemanha e na França, de 4 para 5 anos, quando mantido em temperatura ambiente (entre  $15^{\circ}\text{C}$  e  $30^{\circ}\text{C}$ ), conforme preconizado pela Resolução RE nº 01/2005.

Acerca do medicamento TAMIFLU<sup>®</sup> (*fosfato de oseltamivir*), cápsula gelatinosa dura, nas concentrações de 30mg e 45mg, a requerente não apresentou os dados de estabilidade, de modo que não podem merecer a mesma conclusão a que se chegou para a concentração de 75mg.

#### 8) Da proposta de encaminhamento sanitário

Resta demonstrado que do ponto de vista técnico há possibilidade de ampliação do prazo de validade do medicamento TAMIFLU<sup>®</sup> (*fosfato de oseltamivir*), cápsula gelatinosa dura, na concentração de 75mg, fabricado na Alemanha e na França, de 4 para 5 anos, quando mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), conforme preconizado pela Resolução RE nº 01/2005..

Do ponto de vista formal, entretanto, há limites de atuação desta Agência, pelas razões que seguem: o expediente protocolizado pela empresa interessada não atende aos requisitos procedimentais para tanto; não houve recolhimento da taxa correspondente ao ato administrativo sanitário; e, não há pedido expresso por parte do titular do registro sanitário para alteração pós-registro do medicamento em cotejo.

Se os limites à atuação desta Anvisa, antes mencionados, não autorizam a alteração pós-registro não formulada adequadamente pela titular do registro sanitário, há que se considerar que circundam a hipótese razões de interesse público, decorrente do dever Estatal de garantia da saúde pública por intermédio de ações que previnam ou minimizem os riscos de agravos à saúde do cidadão.

Assim, do Estado, em sua multifacetada personalidade, são exigidas respostas e soluções que à vista dos elementos concretos de realidade preservem em sua ação os fins, princípios e garantias que cada situação requer, como salvaguarda dos valores elegidos pela ordem jurídica como essenciais para a dignidade da pessoa humana.

No caso concreto, o Ministério da Saúde tem à sua disposição para ações de saúde pública determinado quantitativo do medicamento aqui analisado, cuja validade está condicionada pelo registro concedido no Brasil nos termos da Lei nº 6.360, de 1976.

Os quantitativos e estoques do Ministério da Saúde para ações de saúde pública foram adquiridos sob o influxo das mesmas razões que fundamentaram a ampliação do prazo de validade pelo FDA – risco de pandemia de Gripe pelo Vírus H1N1 –, uma vez que, como é público e notório, tal ameaça também se fez no Brasil, de maneira que, em condição de risco extremo, não havia como se planejar e executar ações com estimativas e dados mais exatos.

Passado o risco de pandemia e sendo o enfrentamento do agravo à saúde agora sazonal e mensurável, o Ministério da Saúde poderá programar e planejar suas ações quanto aos estoques de segurança, inclusive se valendo de outras alternativas para o cumprimento de sua missão institucional, como p.ex.: produção pública ( Farmanguinhos está em processo de conclusão de testes de bioequivalência para suportar seu pedido de retomada da produção do fosfato de oseltamivir de 75 mg, consoante registro sanitário concedido pela Anvisa ).

Se para o que vier a ser adquirido no futuro o planejamento é possível e exigível, para o adquirido no passado sob o risco da pandemia de Gripe pelo vírus H1N1 não há outra solução

deferente da ampliação da validade do prazo de utilização dos quantitativos hoje sobre guarda Ministerial para uso em ações de saúde pública, haja vista que existem elementos técnicos que apontam tal possibilidade para a apresentação de 75 mg.

Neste dizer, embora seja defesa a alteração do registro sanitário de titularidade da empresa PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A., pelo já indigitado acima, pode esta Agência, por razões de saúde e de interesse público, pautada por suas atribuições e competências legais, inclusive por sua inserção sistêmica no SUS e no compromisso de promoção e garantia da saúde – art. 196, da CRFB, autorizar a utilização dos estoques e quantitativos do medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*), cápsula gelatinosa dura, na concentração de 75mg, fabricado na Alemanha e na França, pelo prazo de até 5 anos, quando mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), conforme preconizado pela Resolução RE nº 01/2005.


### 9) Conclusão

Considerando os dados e elementos técnicos apresentados pela empresa PRODUTOS ROCHE QUÍMICOS E FARMACÊUTICOS S.A, que permitiram avaliação de segurança e eficácia do medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*), cápsula gelatinosa dura, na concentração de 75mg, fabricado na Alemanha e na França, pelo prazo de até 5 anos, sugerem-se as seguintes disposições:

- a) autorizar, de ofício e sem alteração do registro sanitário, o Ministério da Saúde a distribuir e dispensar em ações de saúde pública os lotes já adquiridos e em estoque do medicamento TAMIFLU® (*fosfato de oseltamivir*), cápsula gelatinosa dura, exclusivamente na concentração de 75mg, fabricado na Alemanha e na França, dentro do prazo de sessenta meses da data de fabricação, quando mantido em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), conforme preconizado pela Resolução RE nº 01/2005;
- b) a distribuição e dispensação de novos lotes que porventura venham a ser adquiridos pelo Ministério da Saúde deverão se ater ao prazo de validade constante do registro sanitário do produto ( quarenta e oito meses );
- c) não estender a autorização do item “a”, acima, aos lotes disponibilizados pelo setor privado;
- d) tratando-se de medicamento já produzido e embalado, que o Ministério da Saúde, preventivamente, etiquete as embalagens do produto mencionado no item “a”, acima, com a indicação da nova validade, preferencialmente com material que impeça a remoção acidental ou intencional; e,

e) inobstante a informação da própria empresa de que não afetam a qualidade do produto possíveis sinais de fragilidade da cápsula ou outras alterações físicas, parece aconselhável que o Ministério da Saúde elabore ferramenta de orientação à Rede Pública de Saúde quanto a este dado.

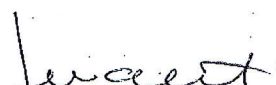
Brasília, 04 de outubro de 2013.

  
**ANTONIO CESAR SILVA MALLET**  
Gerência Geral de Medicamentos

À Secretaria da GGMed,

para envio desta Nota Técnica ao GADIP com vistas à aprovação da mesma pelo Senhor Diretor Presidente e encaminhamentos pertinentes.

Brasília, 04 de Outubro de 2013.

  
**ANTONIO CESAR SILVA MALLET**  
Gerência Geral de Medicamentos

Aprovo a Nota Técnica nº /2013/GGMED/ANVISA, nos termos em que proposta, tendo em vista as competências legais desta Agência, as razões de interesse público que exsurgem no caso concreto e os compromissos institucionais e sistêmicos da ANVISA com a promoção e garantia do direito à saúde.


Brasília, 04 de outubro de 2013.

  
**DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO**  
Diretor Presidente

À Chefia de Gabinete desta Presidência,

para as providências de comunicação da Nota Técnica nº /2013/GGMED/ANVISA ao Ministério da Saúde.

Brasília, 04 de outubro de 2013.

  
**DIRCEU BRÁS APARECIDO BARBANO**  
Diretor Presidente