

Esclarecimento quanto a presença de impurezas em medicamentos para hipertensão arterial

A Anvisa e as autoridades sanitárias internacionais estão avaliando os medicamentos contra a hipertensão arterial com princípios ativos do tipo “sartanas”, como a losartana, valsartana, candesartana, olmesartana e irbersartana.

Esses medicamentos são comumente utilizados para tratar pacientes com pressão alta, para auxiliar na prevenção de ataques cardíacos e derrame.

Em meados de 2018 a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), identificou a presença da impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) no princípio ativo valsartana produzido pela empresa chinesa Zhejiang Huahai Pharmaceuticals. A Agência europeia iniciou então uma análise criteriosa de todas as “sartanas” e com isso detectou também outras impurezas da mesma classe, chamadas nitrosaminas (como N-nitrosodiethylamine (NDEA), N-Nitrosodiisopropylamine (NDIPA) and N-Nitrosomethyl-n-butylamine (NMBA) em diversos outros fabricantes de insumos.

A identificação dessas impurezas ocorreu de forma inesperada e pode estar relacionada à forma como a substância ativa (o insumo) é fabricada. Por isso, a Anvisa passou a investigar o caso no intuito de identificar se os medicamentos no mercado poderiam estar contaminados.

Somos expostos a pequenas quantidades de nitrosaminas diariamente, pois elas estão presentes nos alimentos, na água, e na comida, por exemplo, em carnes processadas e defumadas. Elas também podem ser encontradas naturalmente em vegetais frescos. Essas pequenas quantidades são aceitáveis e não oferecem risco, mas não deveriam estar presentes em medicamentos.

As impurezas encontradas nas “sartanas” são classificadas como prováveis ou potenciais carcinogênicos para seres humanos, o que significa que a exposição a longo prazo pode aumentar o risco de se desenvolver câncer, ou seja, **não há risco de saúde imediato associado ao uso dos medicamentos à base das “sartanas” contendo essas impurezas.**

Riscos

Apesar das novas informações sobre a presença de nitrosaminas em medicamentos, a Anvisa reitera que os medicamentos contendo “sartanas” são seguros e eficazes no controle do tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca, reduzindo significativamente o risco de derrame e infarto.

As autoridades europeias calcularam que o risco de câncer associado ao consumo contínuo do medicamento é de 0,00017%, ou seja, a cada 6000 pessoas que tomaram o medicamento contaminado na dose máxima, todos os dias, por 5 (cinco) anos seguidos, 1 (uma) delas poderá desenvolver câncer por causa dessa contaminação.

Segundo o INCA (Instituto Nacional do Câncer), a cada ano temos 600 mil casos de câncer no Brasil, ou seja 0,003% da população desenvolve algum tipo de câncer por ano no Brasil. Portanto, o risco de câncer devido a outros fatores é muito maior do que o risco de câncer pela ingestão de medicamentos contaminados.

Nossa preocupação é com a contaminação de medicamentos, porque estes não devem trazer risco adicional aos pacientes que os consomem. Uma vez que esses medicamentos devem ser tomados diariamente, e muitas vezes, pelo resto da vida do paciente.

Os pacientes que tomam medicamentos contendo “sartanas” devem:

1. continuar tomando seu medicamento, a menos que tenha sido aconselhado a parar pelo seu médico;
2. consultar a lista de produtos recolhidos disponível no [link](#) e, por meio do número de lote, e caso o medicamento de uso esteja entre eles:
 - a. Não interromper o tratamento;
 - b. Converse com o farmacêutico; e
 - c. Procure seu médico.
3. há no mercado outros medicamentos equivalentes terapêuticos, com os mesmos princípios ativos e concentração que são intercambiáveis a um medicamento que teve o lote recolhido.

4. Somente troque de medicamento quando já tiver o novo em mãos, pois a interrupção do tratamento da hipertensão pode produzir malefícios instantâneos, inclusive risco de morte por derrame, ataques cardíacos e insuficiência renal.

Medidas adotadas pela Anvisa para a fabricação, distribuição e uso dos medicamentos antagonistas de receptores da angiotensia II

A Anvisa reconhece que a questão pode causar estresse aos brasileiros que usam esses importantes medicamentos. A Agência tem trabalhado com indústrias e parceiros reguladores internacionais para determinar a causa raiz do problema e para verificar as ações apropriadas a serem tomadas, evitando que isso aconteça novamente.

A Anvisa vem tomando várias medidas para mitigar os riscos para os brasileiros, tais como:

- Fiscalização de todas as empresas fabricantes de medicamentos contendo “sartanas” disponíveis no mercado brasileiro. Até o momento foram avaliadas 29 empresas e 111 medicamentos comercializados em 2018;
- Avaliação dos processos de qualificação dos fornecedores para os medicamentos à base de “sartanas” vendidos no Brasil;
- Determinação da realização de testes para os medicamentos que tenham fabricantes de insumos farmacêuticos ativos com possível formação de nitrosaminas durante a sua síntese química;
- Incentivo a utilização de boas práticas de fabricação para o insumo farmacêutico ativo que evitem a contaminação com nitrosaminas;
- Interdições pontuais de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos até que se comprove, mediante a realização de testes, a possibilidade de utilização dos mesmos;
- Recolhimento voluntário de alguns lotes de medicamentos por parte das empresas, conforme consta no [link](#); e
- Suspensão da importação, manipulação, comercialização e uso dos insumos fabricados pelas empresas listadas abaixo:

Insumo	Fabricante	País de Origem	Data da
--------	------------	----------------	---------

			resolução
Valsartana	Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd	China	19/07/2018, 02/08/2019
Valsartana	Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co. Ltd	China	24/08/2018
Valsartana	Hetero Labs Limited	Índia	24/08/2018
Valsartana	Zhejiang Changming Pharmaceutical Co., Ltd	China	01/09/2018
Valsartana	Macleods Pharmaceuticals Limited*	Índia	22/10/2018
Valsartana	Jubilant Generics Limited*	Índia	22/10/2018
Valsartana	Mylan Laboratories Limited	Índia	22/10/2018, 26/11/2018
Valsartana	Alembic Pharmaceuticals Limited*	Índia	22/10/2018
Irbesartana	Aurobindo Pharma Limited	Índia	20/10/2018
Valsartana	Signa S.A.	Índia	31/12/2018
Valsartana	Aurobindo Pharma Limited	Índia	01/02/2019
Irbesartana	Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd	China	01/02/2019
Losartana	Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd.	China	21/02/2019
Losartana	Hetero Labs Limited	Índia	25/02/2019

*Na rota de síntese utilizando intermediário proveniente da Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd.

Futuro

A Anvisa continua atuando com firmeza para garantir que as pessoas que precisam das “sartanas” não fiquem sem esses medicamentos tão importantes, e para que todas as “sartanas” disponíveis no Brasil estejam livres de nitrosaminas.

A agência usará os limites provisórios, internacionalmente estabelecidos, para determinar que os fabricantes realizem um recolhimento voluntário se os testes de laboratório confirmarem a presença de nitrosaminas no medicamento.

A Anvisa estabelecerá novo regulamento sobre o tema, determinando a realização dos controles das impurezas para os medicamentos já registrados, bem como para os novos registros. Será determinado um prazo de adequação para as empresas farmacêuticas e importadoras ajustarem os seus fornecedores de insumo farmacêutico ativo, de forma que a síntese dessas substâncias não forme impurezas do tipo nitrosamina.

Na reunião da Diretoria Colegiada da Anvisa, ROP 012/2019, a ser realizada em 14 de maio de 2019, será pautada a nova proposta Resolução da Diretoria Colegiada que tratará das diretrizes para a investigação, controle e eliminação de nitrosaminas em medicamentos da classe dos antagonistas de receptor de angiotensina II, as “sartanas”.

E, por fim, a Anvisa continua a trabalhar em estreita colaboração com parceiros reguladores internacionais, incluindo a Agência de Medicamentos e Alimentos dos Estados Unidos da América (FDA) e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), para compartilhar informações e coordenar esforços em inspeções, avaliações de risco e comunicações públicas. Continuaremos agindo e atualizando os brasileiros caso novos riscos sejam identificados para produtos no mercado brasileiro.