

## **Esclarecimento quanto à 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 irbesartana.

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 e 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 6.000 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 Instituto Nacional do Câncer (Inca), 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 com a contaminação de medicamentos é 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 tenham sido aconselhados 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. Conversar com o farmacêutico; e
  - c. Procurar 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 angiotensina 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 à 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](#).
- 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 de 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.