

NOTA INFORMATIVA Nº 1/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.907000/2019-00

Interessado: DIRE4

Assunto: **Anvisa recomenda controle de nitrosaminas por parte dos fabricantes de medicamentos**

Anvisa recomenda controle de nitrosaminas por parte dos fabricantes de medicamentos

Em 2018, nitrosaminas, classificadas como um provável agente cancerígeno humano, foram encontradas em vários medicamentos para pressão arterial conhecidos como "sartanas", levando a recolhimento de vários produtos em vários países. A investigação da Anvisa apontou níveis inaceitáveis de nitrosaminas, tendo sido determinado o recolhimento de vários lotes de medicamentos, proibição de importação de alguns desses insumos e a publicação da RDC 283/2019, que estabeleceu regras para investigação, controle e eliminação de nitrosaminas. A medida regulatória se aplica a empresas fabricantes, importadoras e fracionadoras de insumos farmacêuticos; empresas fabricantes e importadoras de medicamentos; e farmácias de manipulação, medida equivalente à adotada pelas autoridades sanitárias do Canadá, Europa e dos Estados Unidos.

Em setembro de 2019, após a detecção de impurezas chamadas N-nitrosodimetilamina (NDMA), do tipo nitrosamina, a Anvisa suspendeu a importação, uso e comercialização do insumo farmacêutico ranitidina fabricada pela Saraca Laboratories Limited, localizado na Índia. Medidas similares foram adotadas por outras autoridades estrangeiras, como FDA, EMA e Health Canada. Após essa suspensão, outras proibições de importações e uso de cloridrato de ranitidina foram feitas pela Anvisa, totalizando 6 produtores do insumo. Recolhimentos voluntários de medicamentos estão em curso no Brasil, além da interdição de diversos lotes de medicamentos que não apresentaram dados sobre a presença das nitrosaminas.

Diante desse novo achado e considerando a experiência adquirida com sartanas, pelo princípio da precaução, a Anvisa vem adotar medida proativa em relação a outras classes de medicamentos.

A Agência recomenda fortemente que os titulares de registro de medicamentos contendo substâncias ativas sintetizadas quimicamente reavaliem as rotas de sínteses dos seus princípios ativos, revisem seus medicamentos quanto à possível presença de nitrosaminas e testem todos os produtos quanto a esse risco.

Espera-se que essas revisões sejam amplas e considerem todos os aspectos do processo de fabricação do IFA e do medicamento. Os princípios descritos na diretriz M7 (R1) do ICH são recomendados para serem usados para determinar uma ingestão aceitável, não devendo que os produtos que excedam estes limites para uma impureza individual, ou que contenham tanto o NDMA como o NDEA, em qualquer limite. Espera-se que os detentores de registro concluam esta revisão no prazo de 6 meses.

Se forem detectadas nitrosaminas em qualquer um de seus medicamentos, os titulares de registro deverão informar a Anvisa imediatamente, de acordo com o preconizado na Resolução RDC 55/2005, para que sejam tomadas as medidas regulatórias apropriadas.

É importante ressaltar que fabricantes de medicamentos são responsáveis por garantir que seus produtos sejam fabricados de acordo com os regulamentos sanitários vigentes. Consequentemente, eles são responsáveis por garantir que a qualidade de cada lote de seu produto acabado seja totalmente satisfatória, incluindo a qualidade de substâncias ativas e outros ingredientes.

Pode-se citar, a título de exemplo, que de acordo com o preconizado na Resolução RDC 301/2019, a rastreabilidade da cadeia de suprimento deve ser estabelecida e os riscos associados devem ser formalmente avaliados e verificados

periodicamente, desde as matérias-primas até o medicamento acabado, devendo ser tomadas medidas adequadas para reduzir os riscos à qualidade do insumo farmacêutico ativo.

Sobre as Nitrosaminas

As nitrosaminas se referem a moléculas contendo grupo nitroso funcional. São impurezas classificadas como prováveis cancerígenos humanos, com base nos resultados de testes em animais, o que significa que a exposição a longo prazo acima de certos níveis pode aumentar o risco de câncer. Eles estão presentes em alguns alimentos e suplementos de água potável, no entanto a sua presença em medicamentos é considerada inaceitável.

Por meio das investigações em curso, concluiu-se a possibilidade de formação de impureza de nitrosamina é ampla, como por exemplo, a presença simultânea de nitritos e aminas na síntese do insumo farmacêutico ativo e a presença nitritos ou aminas como contaminantes não intencionais de materiais de partida, reagentes e solventes.

Embora não se espere que as nitrosaminas se formem durante a fabricação da grande maioria dos medicamentos que contêm substâncias ativas sintetizadas quimicamente, é importante que todas as empresas que ainda não o tenham adotado, tomem medidas de precaução adequadas.

Recomendações aos pacientes

Os pacientes são aconselhados a continuar usando seus medicamentos normalmente, a menos que sua descontinuação tenha sido aconselhada por seu médico ou farmacêutico, levando em consideração as recomendações nas informações do produto.

Os riscos de interromper abruptamente as sartanas (como acidente vascular cerebral) superam em muito o risco associado à continuação dos medicamentos com essas impurezas.

Por fim, a Anvisa continuará atuando para evitar nitrosaminas nos medicamentos e atuará com os parceiros internacionais para proteger a saúde dos pacientes, com adoção de medidas efetivas para impedir que essas impurezas estejam presentes nos medicamentos.