



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 de abril de 2019  
EMA/248364/2019 Rev1

## Medicamentos sartan: empresas devem rever os processos de fabrico para evitar a presença de impurezas de nitrosaminas

Em 31 de janeiro de 2019, a EMA recomendou que as empresas que fabricam medicamentos sartan para a pressão arterial (também conhecidos como bloqueadores dos recetores da angiotensina II) revissem os seus processos de fabrico, de modo a não produzirem impurezas de nitrosaminas.

As empresas disporão de um período de transição para proceder às alterações necessárias, durante o qual se aplicarão limites temporários rigorosos aos níveis destas impurezas. Após este período, as empresas deverão demonstrar que os seus medicamentos sartan não têm níveis quantificáveis destas impurezas antes de poderem ser utilizados na UE.

Estas recomendações seguem a revisão da N-nitrosodimetilamina (NDMA) e da N-nitrosodietilamina (NDEA) pela EMA, que são classificadas como provavelmente carcinogéneas para o ser humano (substâncias que podem causar cancro) e que foram detetadas em alguns medicamentos sartan.

Para a grande maioria dos medicamentos sartan, ou não se encontraram impurezas ou as impurezas estavam presentes em níveis muito baixos.

A revisão estimou o risco de cancro mais elevado possível com estas impurezas. Concluiu que, se 100 000 doentes tomassem o valsartan da [Zhejiang Huahai](#) (onde se verificaram os níveis de impurezas mais elevados), todos os dias, durante 6 anos, na dose mais elevada, poderiam existir 22 casos adicionais de cancro devido a NDMA ao longo do tempo de vida desses 100 000 doentes. A NDEA nestes medicamentos pode levar a 8 casos adicionais em 100 000 doentes a tomar o medicamento na dose mais elevada, todos os dias, durante 4 anos.<sup>1</sup>

As estimativas foram extrapoladas de estudos em animais e são muito baixas quando comparadas com o risco de cancro durante o tempo vida na UE (1 em 2).

### Como as impurezas chegaram aos sartans

Antes de junho de 2018, a NDMA e a NDEA não se encontravam entre as impurezas identificadas nos medicamentos sartan, pelo que não foram detetadas pelos testes de rotina.

---

<sup>1</sup> Os 6 e 4 anos referem-se à duração do tempo que se acredita que a NDMA e a NDEA estiveram presentes no valsartan da Zhejiang Huahai.



Sabe-se agora que estas impurezas podem formar-se durante a produção de sartans que contêm uma estrutura de anel específica conhecida como anel tetrazole em determinadas condições e quando são utilizados determinados solventes, reagentes e outras matérias-primas. Além disso, é possível a presença de impurezas em alguns sartans porque os fabricantes utilizaram inadvertidamente equipamentos ou reagentes contaminados no processo de fabrico.

As empresas devem agora tomar medidas para evitar a presença destas impurezas e realizar testes rigorosos aos seus medicamentos.

### Testes durante e após o período de transição

Embora o objetivo seja não ter níveis quantificáveis de impurezas de nitrosaminas em sartans, foram estabelecidos limites provisórios para a NDMA e a NDEA, em conformidade com as diretrizes internacionais atuais.<sup>2</sup>

Não serão autorizados na UE produtos que contenham impurezas acima destes limites ou produtos que contenham ambas as nitrosaminas a qualquer nível.

Os limites baseiam-se na ingestão diária máxima para cada impureza proveniente de estudos em animais: 96,0 nanogramas para a NDMA e 26,5 nanogramas para a NDEA. A divisão destes valores pela dose diária máxima de cada substância ativa dá o limite em partes por milhão (ver Tabela 1).

O período de transição, que se prolongará por dois anos, permitirá às empresas efetuar as alterações necessárias aos seus processos de fabrico e implementar regimes de teste capazes de detetar as menores quantidades destas impurezas.

Após o período de transição, as empresas devem excluir a presença de níveis ainda mais baixos de NDEA ou NDMA nos seus produtos (<0,03 partes por milhão).

**Table 1.** Limites temporários para as impurezas de NDMA e NDEA

Substância ativa (dose diária máxima)	NDMA		NDEA	
	Ingestão máxima diária (ng)	Limite (ppm)	Ingestão máxima diária (ng)	Limite (ppm)
Candesartan (32 mg)	96,0	<b>3,000</b>	26,5	<b>0,820</b>
Irbesartan (300 mg)	96,0	<b>0,320</b>	26,5	<b>0,088</b>
Losartan (150 mg)	96,0	<b>0,640</b>	26,5	<b>0,177</b>
Olmesartan (40 mg)	96,0	<b>2,400</b>	26,5	<b>0,663</b>
Valsartan (320 mg)	96,0	<b>0,300</b>	26,5	<b>0,082</b>

### Continuação da investigação

A EMA e as autoridades nacionais continuarão a investigar a presença de impurezas de nitrosaminas nos medicamentos, incluindo outras impurezas, tais como a N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA), a N-nitrosodiisopropilamina (DIPNA) e o ácido N-nitroso-N-metilaminobutírico (NMBA).

<sup>2</sup> Diretriz do Conselho Internacional de Harmonização dos Requisitos Técnicos para o Registo de Medicamentos para Uso Humano (ICH): M7(R1)

As autoridades da UE irão também considerar as lições que podem ser retiradas desta revisão para melhorar a forma como as impurezas nos medicamentos são identificadas e tratadas.

As recomendações da EMA relativas à NDMA e à NDEA foram enviadas para a Comissão Europeia, que emitiu decisões juridicamente vinculativas. Foi publicado no sítio web da EMA um relatório de avaliação com mais pormenores sobre a revisão.

### **Informações para os doentes**

- Existe um risco muito baixo de que as impurezas de nitrosaminas nos níveis previamente encontrados em alguns medicamentos sartan possam causar cancro no ser humano.
- Desde que estas impurezas foram observadas pela primeira vez em alguns medicamentos sartan, as autoridades reguladoras da UE têm trabalhado para proteger a saúde dos doentes. Na sequência de testes, alguns medicamentos foram recolhidos das farmácias e deixaram de ser utilizados na UE.
- A EMA está agora a tomar novas medidas para impedir a presença destas impurezas em futuros lotes de medicamentos sartan.
- Está em vigor um regime de testes rigoroso para garantir que os medicamentos sartan são aceitáveis e seguros
- Não deve deixar de tomar quaisquer medicamentos sartan sem falar com o seu médico.
- Caso tenha dúvidas sobre o seu medicamento ou sobre qualquer medicamento que tenha tomado anteriormente, fale com o seu médico ou farmacêutico. Pode também contactar a sua [autoridade nacional do medicamento](#).

### **Informações para os profissionais de saúde**

- As nitrosaminas são agentes cancerígenos potentes nos animais e agentes cancerígenos prováveis nos seres humanos.
- Estas impurezas podem formar-se durante a produção de sartans que contêm um anel tetrazole quando se reúnem determinadas condições de reação ou quando são utilizados materiais contaminados.
- Relativamente à NDMA, o passo-chave envolve a dimetilamina (DMA), que forma a impureza na presença de nitritos, geralmente em condições ácidas. Um passo semelhante – que envolve a dietilamina (DEA) – está relacionado com a presença de NDEA.
- Está em vigor um regime de testes rigoroso para garantir que os medicamentos sartan são aceitáveis e seguros.
- Caso seja necessário proceder a novas recolhas ou a outras medidas, as autoridades nacionais informá-lo-ão das medidas a tomar.
- Os fabricantes devem agora rever os seus processos de fabrico para evitar a presença de nitrosaminas.

---

## Informações adicionais acerca do medicamento

A revisão diz respeito ao candesartan, ao irbesartan, ao losartan, ao olmesartan e ao valsartan, que pertencem a uma classe de medicamentos denominados sartans (também conhecidos como antagonistas dos recetores da angiotensina II).

Estes medicamentos sartan possuem uma estrutura de anel específica (tetrazole) cuja síntese pode levar à possível formação de impurezas de nitrosaminas. Os outros medicamentos da classe que não têm este anel, tais como o azilsartan, o eprosartan e o telmisartan, não foram incluídos na revisão.

Estes medicamentos são utilizados para tratar doentes com hipertensão (pressão arterial elevada) e doentes com determinadas doenças cardíacas ou renais. Atuam bloqueando a ação da angiotensina II, uma hormona que comprime os vasos sanguíneos e provoca o aumento da pressão arterial.

## Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão dos medicamentos que contêm valsartan foi desencadeada pela Comissão Europeia em 5 de julho de 2018, nos termos do [artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE](#). Em 20 de setembro de 2018, a revisão foi alargada por forma a incluir medicamentos que contêm candesartan, irbesartan, losartan e olmesartan.

A revisão foi efetuada pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMA, responsável pelas questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer da Agência. O parecer do CHMP foi transmitido à Comissão Europeia, que emitiu decisões finais juridicamente vinculativas para os medicamentos em causa entre [2 de abril](#) e [17 de abril](#) de 2019, aplicáveis em todos os Estados-Membros da UE.