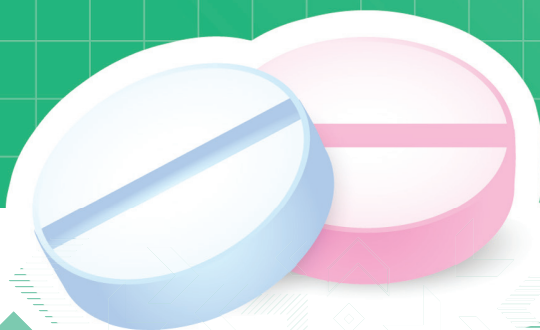


Boletim de Farmacovigilância



VOLUME 9



**PREFEITURA
BELO HORIZONTE**

GOVERNANDO PARA QUEM PRECISA



Boletim de Farmacovigilância

Volume 9

Março de 2020

Elaboração

Ana Emília de Oliveira Ahouagi
Bruna Maia Rodrigues
Debora Gontijo Braga
Renata Mascarenhas Bernardes

Projeto Gráfico

Produção Visual - Assessoria de Comunicação Social
Secretaria Municipal de Saúde

Belo Horizonte
2020

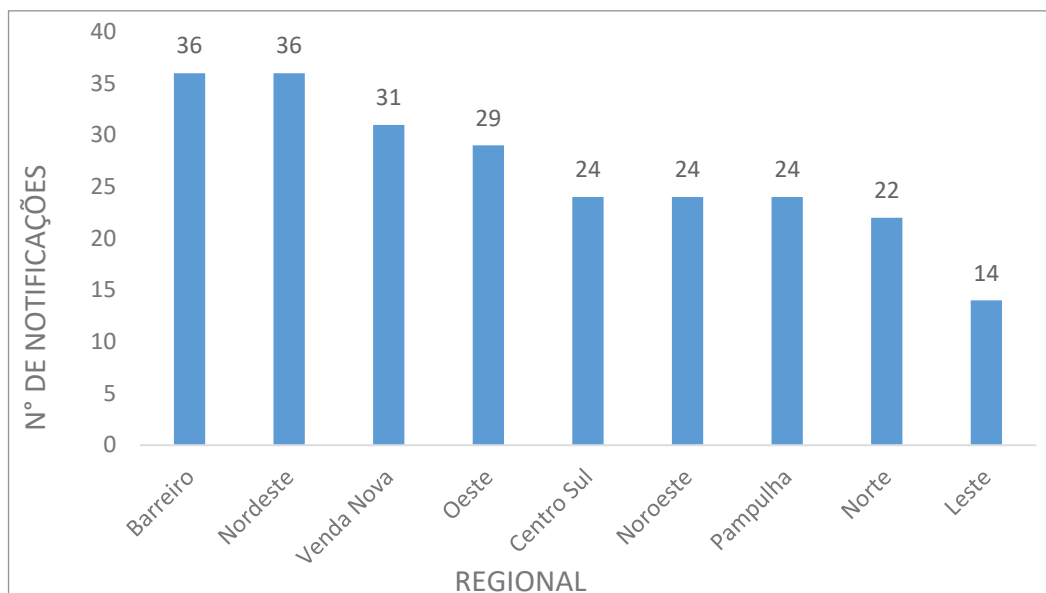
A 9ª edição do Boletim de Farmacovigilância da Secretaria Municipal de Saúde de Belo Horizonte (SMSA-BH) apresenta os principais resultados do programa de notificação de desvios de qualidade em medicamentos, no 2º semestre de 2019. Aborda, também, inspeção sanitária realizada em indústria farmacêutica envolvida em desvios técnicos identificados por notificadores da SMSA-BH e o recente recall de lotes do medicamento Ranitidina, recomendado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

RESULTADOS DO PROGRAMA DE NOTIFICAÇÕES – 2º SEMESTRE/2019

No período de julho a dezembro de 2019, foram identificados e notificados à ANVISA, por meio do Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (portal NOTIVISA), **240** desvios de qualidade em medicamentos fornecidos à SMSA-BH. A seguir, serão apresentadas informações sobre as notificações e principais queixas relatadas pelos notificadores da SMSA-BH.

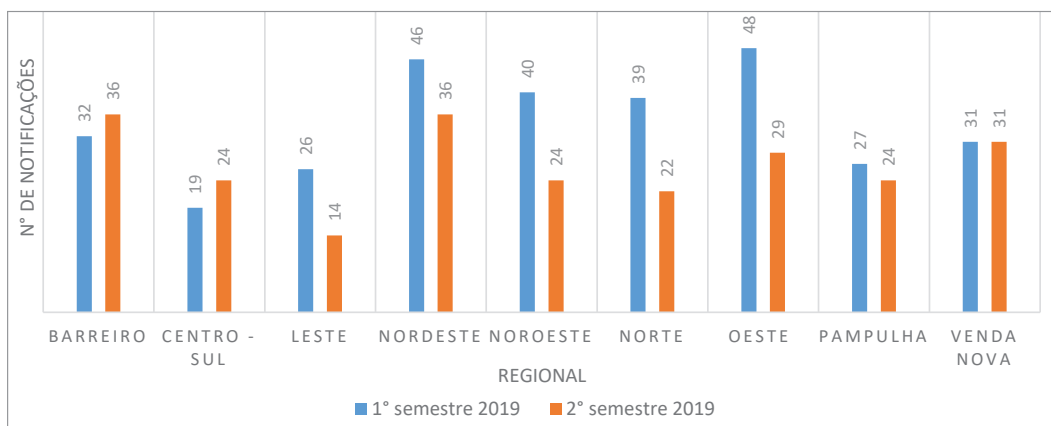
As unidades notificadoras das regionais Barreiro e Nordeste informaram o maior número de desvios de qualidade no período: 36 cada. O número de notificações realizadas por Regional pode ser consultado no gráfico 1.

Gráfico 1 - Distribuição das notificações realizadas no 2º semestre de 2019 de acordo com a Regional



Em relação aos dados do primeiro semestre de 2019, quando foram registradas 308 notificações, houve uma queda de 7,8 % nos registros. O gráfico 2 apresenta um comparativo entre o quantitativo de notificações realizadas pelas Regionais, nos 1º e 2º semestres de 2019:

Gráfico 2 - Distribuição das notificações realizadas nos 1º e 2º semestre de 2019 de acordo com a Regional



Observa-se que as Regionais Barreiro e Centro-Sul apresentaram um crescimento no número de notificações, Venda Nova manteve o mesmo número e as demais apresentaram decréscimo de registros no 2º semestre, comparativamente ao 1º semestre de 2019.

Destacamos aqui a necessidade de todos os profissionais envolvidos no processo de notificação estarem continuamente sensibilizados sobre a importância de sua participação, favorecendo a redução da subnotificação em prol da segurança no uso dos medicamentos.

Na análise dos notificadores, verificou-se que as Unidades de Atenção Primária foram responsáveis pelo maior número de registros, totalizando 128 notificações (53,35%). Em seguida, apresentam-se as Farmácias Regionais, que realizaram 104 notificações (43,35%). As Unidades de Urgência e Atenção Secundária foram responsáveis, respectivamente, por 1 (0,4%) e 7 (2,9%) notificações.

O quadro 1 traz o detalhamento dos desvios registrados com maior frequência, entre as 240 notificações, conforme classificação da natureza do desvio.

Quadro 1 - Principais desvios de qualidade notificados de acordo com sua natureza

Natureza do desvio	Descrição do desvio	Nº de notificações realizadas
Alteração no medicamento	Comprimido partido/esfarelado e selagem íntegra	31
Integridade da embalagem	Vazamento da selagem/tampa da embalagem primária devido à falha no processo de produção	30
Alterações de conteúdo	Blíster com bolha vazia e selagem íntegra	25
Rotulagem	Rótulo ilegível ou ausente	13

As notificações envolveram 79 medicamentos diferentes. A distribuição do número total de notificações por medicamento padronizado na Relação Municipal de Medicamentos de Belo Horizonte (REMUME-BH) pode ser consultada no ANEXO deste boletim.

O quadro 2 apresenta os medicamentos com maior número de notificações e descrição dos desvios técnicos relatados.

Quadro 2 - Medicamentos com maior número de notificações de desvio de qualidade no 2º semestre de 2019 e descrição dos desvios relatados

Medicamento	Nº de notificações	Desvio relatados
Ácido fólico 0,2 mg/ml, solução oral	13	- Falha/Falta de acessórios ou dispositivos para administração (7). - Líquidos/semisólidos - vazamento na selagem/tampa devido à falha no processo de produção, embalagem secundária estava lacrada (5). - Líquidos - recipiente com conteúdo inferior devido à falha no processo de envase, embalagem íntegra (1).
Cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%), solução nasal, spray	10	- Líquidos/semisólidos - vazamento na selagem/tampa devido à falha no processo de produção, embalagem secundária estava lacrada (5). - Falha/Falta de acessórios ou dispositivos para administração (3). - Alterações de conteúdo (1). - Rotulagem ilegível ou ausente (1).
Fluconazol 150 mg, cápsula	9	- Conteúdo incompleto e a embalagem estava lacrada pelo fabricante/fornecedor/transportador (4). - Conteúdo superior ao informado no rótulo e a embalagem secundária estava lacrada pelo fabricante (2). - Sólidos - blíster com bolha vazia e selagem íntegra (2). - Sólidos - cápsula se desintegrando e selagem íntegra (1).
Glibenclamida 5 mg, comprimido	9	- Sólidos - comprimido partido/esfarelado e selagem íntegra (4). - Sólidos - mais de um comprimido por bolha (2). - Integridade da embalagem (2). - Sólidos - blíster com bolha vazia e selagem íntegra (1).
Loratadina 1 mg/ml, xarope	9	- Líquidos/semisólidos - vazamento na selagem/tampa devido à falha no processo de produção, embalagem secundária estava lacrada (8). - Rotulagem ilegível ou ausente (1).
Ranitidina 150 mg, comprimido	8	- Sólidos - mais de um comprimido por bolha (3). - Sólidos - comprimido prensado fora da bolha (2). - Integridade da embalagem (2). - Rotulagem ilegível ou ausente (1).

Quanto à classificação de risco sanitário, a maioria dos desvios (56%) foi classificada como Risco Sanitário II (médio risco). Os desvios classificados como Risco Sanitário III (baixo risco) totalizaram 46%. Não houve ocorrência de desvio com classe de Risco Sanitário I (alto risco).

Em consulta realizada no portal NOTIVISA, em 6/2/2020, verificou-se que a maioria dos relatos que foram submetidos à ANVISA ainda está em processamento e, de acordo com a gravidade do caso, foi desencadeado o processo investigativo, conforme pode ser observado no quadro abaixo:

Quadro 3 - Status das notificações no NOTIVISA em 6/2/2020

Status da notificação	Quantidade de notificações
Em agrupamento	236
Em investigação	2
Em análise	1
Concluída	1

ANÁLISE FINANCEIRA E RETORNO DE FORNECEDORES

Foram perdidas 5.119 unidades com desvio de qualidade, correspondendo a um valor financeiro de R\$ 1.425,97. No total, 23 fornecedores foram notificados, entre os quais, 14 realizaram reposições de itens. Foram repostas 11.637 unidades, devido à impossibilidade de fracionamento de embalagens, com valor financeiro igual a R\$ 1.422,55.

NOTIFICAÇÕES NO NOTIVISA DEFLAGRAM INSPEÇÃO DA ANVISA EM INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A inspeção sanitária constitui atividade essencial exercida pelo Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS). Essa atividade possui o objetivo principal de verificar e fazer cumprir os requisitos de Boas Práticas e demais determinações previstas na legislação sanitária vigente, de forma a coibir práticas que possam apresentar riscos à saúde individual e coletiva⁽¹⁾.

A análise dos status das notificações realizadas pelos notificadores da SMSA-BH no NOTIVISA, durante o ano de 2019, aponta 18 queixas técnicas com investigação concluída após inspeção da ANVISA. Todas elas se referiam ao mesmo medicamento e empresa fabricante.

De acordo com as informações disponíveis nos históricos das notificações no NOTIVISA, foram avaliadas as Boas Práticas de Fabricação (BPF) de medicamentos para as linhas de sólidos e líquidos não estéreis da empresa. Como resultado, observaram 45 não conformidades, associadas a diversas áreas como Garantia da Qualidade, Produção, Controle de Qualidade, Utilidades, Validação, Transporte, entre outros. Constatou-se assim que a empresa apresenta deficiências relevantes em relação ao cumprimento das BPF.

Como consequência, a ANVISA determinou em Resolução Específica a adoção de medida preventiva em relação à indústria, com interdição cautelar de lotes e suspensão da fabricação do medicamento.

Em casos como esse, a ANVISA, geralmente, solicita à empresa um cronograma de adequação às não conformidades identificadas ou às recomendações emitidas. A verificação do cumprimento se dá, comumente, por meio da análise documental, ou, em casos específicos, pela realização de reinspeção *in loco*⁽²⁾.

A apuração de inconformidades identificadas a partir do registro de desvios de qua-

lidade legítima o trabalho dos notificadores. Cada notificação realizada fornece informações de fundamental importância para abertura de processos investigativos pelos órgãos de vigilância sanitária e, conseqüentemente, gera resultados positivos para a garantia do uso de medicamentos seguros pela população.

LOTES DO MEDICAMENTO RANITIDINA SÃO INTERDITADOS DEVIDO À SUSPEITA DE CONTAMINAÇÃO POR NITROSAMINAS*

As nitrosaminas são substâncias formadas durante o processo produtivo de princípios ativos sintéticos e apresentam potencial cancerígeno. Em 2018, uma investigação da ANVISA apontou altos níveis dessa substância em medicamentos antagonistas dos receptores de angiotensina II, conhecidos como “sartanas”. Desde então, o órgão máximo de vigilância sanitária do país tem realizado ações para conter a presença de nitrosaminas em medicamentos. O volume 7 do Boletim de Farmacovigilância da SMSA-BH abordou as medidas adotadas pela ANVISA, que envolveram o recolhimento de vários lotes de medicamentos, proibição de importação de insumos e a publicação da RDC 283/2019, que estabeleceu regras para investigação, controle e eliminação de nitrosaminas em medicamentos.

Em setembro de 2019, após a detecção de impurezas N-nitrosodimetilamina (NDMA), do tipo nitrosamina, no insumo farmacêutico ranitidina, a ANVISA adotou medidas semelhantes às anteriormente adotadas em relação às “sartanas”. A Agência suspendeu a importação, uso e comercialização do insumo fabricado pelo laboratório indiano Saraca Laboratories Limited. Após essa suspensão, outras proibições de importações e uso de cloridrato de ranitidina foram feitas pela Anvisa, totalizando 6 produtores do insumo.

Atualmente, recolhimentos voluntários de medicamentos, por parte dos detentores dos registros, estão em curso no Brasil, além da interdição de diversos lotes de medicamentos. A ANVISA recomenda fortemente que os fabricantes reavaliem os processos de síntese de medicamentos que possam originar a formação de nitrosaminas, além de testarem todos os seus produtos em relação à presença da substância, e espera que as revisões sejam concluídas num prazo de 6 meses.

No momento, um número superior a 225 lotes já foi recolhido. Os recolhimentos voluntários são publicados no Diário Oficial da União (D.O.U.) e podem ser acompanhados no portal da ANVISA.

Em relação à utilização da ranitidina pelos pacientes, a recomendação é que o tratamento só seja interrompido após indicação médica. Do contrário, considera-se que o benefício para o quadro de saúde do paciente justifique o risco do uso do medicamento.

Nota: Devido às suspensões determinadas pela ANVISA, no momento, a ranitidina, em todas as suas apresentações farmacêuticas, está em desabastecimento na rede SUS-BH. Como alternativa terapêutica, o omeprazol encontra-se disponível nas apresentações: omeprazol 20 mg, cápsula e omeprazol sódico 40 mg, pó para solução injetável.

* Informações retiradas da Nota informativa nº 1/2020/SEI/GIMED/GGFIS/ DIRE4/ANVISA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anvisa. **Inspeção**. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/sangue/inspecao>. Acesso em 04 de fevereiro de 2020.
2. MARTINS, M. A.; GALATO, D. Irregularidades dos medicamentos comercializados no Brasil: uma análise das notificações e das medidas sanitárias de 2012 a 2017. **Vigilância Sanitária em Debate: Sociedade, Ciência & Tecnologia**, v. 6, n. 4, p. 23-33, 30 nov. 2018.
3. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Anvisa. **Nota informativa nº 1/2020/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA**. Janeiro de 2020. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/2857848/5680794/Nota+informativa++Nitrosaminas.pdf/fb31c36a-d205-4613-bef9-668eb7f19538>. Acesso em 04 de fevereiro de 2020.

ANEXO

Número de notificações de queixas técnicas realizadas no 2º semestre de 2019 por medicamento padronizado na REMUME-BH

MEDICAMENTO	Nº DE NOTIFICAÇÕES
ACICLOVIR 200 MG, COMPRIMIDO.	3
ÁCIDO ACETILSALICÍLICO 100 MG, COMPRIMIDO.	6
ÁCIDO FÓLICO 0,2 MG/ML, SOLUÇÃO ORAL, FRASCO 30 ML.	13
ÁGUA PARA INJEÇÃO, AMPOLA 10 ML.	3
ALBENDAZOL 400 MG, COMPRIMIDO MASTIGÁVEL.	1
ALENDRONATO DE SÓDIO 70 MG, COMPRIMIDO.	1
ALOPURINOL 100 MG, COMPRIMIDO.	3
AMIODARONA, CLORIDRATO 200 MG, COMPRIMIDO.	2
AMITRIPTILINA, CLORIDRATO 25 MG, COMPRIMIDO.	2
AMOXICILINA 50 MG/ML, PÓ P/ SUSPENSÃO ORAL, FRASCO 60 ML + COPO MEDIDOR.	1
AMOXICILINA 500 MG + ÁCIDO CLAVULÂNICO 125 MG, COMPRIMIDO REVESTIDO.	1
AMOXICILINA 500 MG, CÁPSULA.	2
ANLODIPINO, BESILATO 5 MG COMPRIMIDO.	5
ATENOLOL 50 MG, COMPRIMIDO.	1
AZITROMICINA 500 MG, COMPRIMIDO.	8
BUDESONIDA 50 MCG/DOSE, SUSPENSÃO AQUOSA NASAL, FRASCO.	3
CARBAMAZEPINA 200 MG, COMPRIMIDO.	4
CARBONATO DE CÁLCIO 1250 MG (CÁLCIO ELEMENTAR 500 MG) + COLECALCIFEROL 400 UI, COMPRIMIDO.	4
CARVEDILOL 3,125 MG, COMPRIMIDO.	1
CEFALEXINA, MONOHIDRATADA 50 MG/ML, PÓ P/ SUSPENSÃO ORAL, FRASCO DE 60 A 100 ML + COPO MEDIDOR.	2
CEFALEXINA, MONOHIDRATADA 500 MG, CÁPSULA.	2
CEFTRIAXONA 1000 MG, EV, INJETÁVEL, FRASCO AMPOLA + DILUENTE 10 ML.	1
CLOMIPRAMINA, CLORIDRATO 25 MG, COMPRIMIDO.	1
CLONAZEPAM 2 MG, COMPRIMIDO.	1
CLONAZEPAM 2,5 MG/ML, SOLUÇÃO ORAL, FRASCO GOTEJADOR 20 ML.	4
CLORETO DE SÓDIO 0,9 %, SOLUÇÃO INJETÁVEL, AMPOLA 10 ML.	2
CLORETO DE SÓDIO 0,9 %, SOLUÇÃO INJETÁVEL, SISTEMA FECHADO, FRASCO 500 ML.	5
CLORETO DE SÓDIO 9 MG/ML (0,9%), SOLUÇÃO NASAL, SPRAY, FRASCO 50 ML	10
CLORPROMAZINA, CLORIDRATO 100 MG, COMPRIMIDO.	1

DEXAMETASONA, ACETATO 1 MG/G, CREME, BISNAGA 10 G.	1
DEXCLORFENIRAMINA, MALEATO 0,4 MG/ML, SOLUÇÃO ORAL, FRASCO 100 ML + COPO MEDIDOR.	3
DIAZEPAM 5 MG/ML, INJETÁVEL, AMPOLA 2 ML.	1
DIPIRONA SÓDICA 500 MG/ML, INJETÁVEL, AMPOLA 2 ML.	3
DIPIRONA SÓDICA 500 MG/ML, SOLUÇÃO ORAL, FRASCO GOTEJADOR.	4
ENALAPRIL, MALEATO 20 MG, COMPRIMIDO.	5
ENALAPRIL, MALEATO 5 MG, COMPRIMIDO.	1
ESCOPOLAMINA, BUTILBROMETO 4 MG + DIPIRONA SÓDICA 500 MG/ML, INJETÁVEL, AMPOLA 5 ML.	2
ESPIRONOLACTONA 100 MG, COMPRIMIDO.	3
FENITOÍNA 100 MG, COMPRIMIDO SULCADO.	3
FENTANILA, CITRATO 78,5 MCG (50 MCG FENTANILA) /ML, INJETÁVEL, FRASCO AMPOLA 10 ML.	1
FLUCONAZOL 150 MG, CÁPSULA.	9
FLUOXETINA, CLORIDRATO 20 MG, CÁPSULA.	1
GLIBENCLAMIDA 5 MG, COMPRIMIDO.	9
GLICERINA 12%, SOLUÇÃO, FRASCO 500 ML + CÂNULA RETAL.	1
GLICLAZIDA 30 MG, COMPRIMIDO AÇÃO PROLONGADA.	4
GLICOSE 500 MG/ML (50 %), SOLUÇÃO HIPERTÔNICA INJETÁVEL, AMPOLA 10 ML.	2
HANSENOSTÁTICO PAUCIBACILAR ADULTO (RIFAMPICINA 300 MG E 300 MG + DAPSONA 100 MG), BLISTER CALENDÁRIO.	1
HEPARINA SÓDICA 5.000 UI/0,25 ML, SC, INJETÁVEL, AMPOLA 0,25 ML.	1
HIDROCLOROTIAZIDA 25 MG, COMPRIMIDO.	3
IPRATRÓPIO, BROMETO 0,25 MG/ML, SOLUÇÃO PARA INALAÇÃO, FRASCO 20 ML.	1
ISONIAZIDA 100 MG, COMPRIMIDO.	1
IVERMECTINA 6 MG, COMPRIMIDO.	2
LACTULOSE 667 MG/ML, XAROPE, FRASCO.	2
LEVOTIROXINA SÓDICA 100 MCG, COMPRIMIDO.	1
LEVOTIROXINA SÓDICA 25 MCG, COMPRIMIDO.	1
LORATADINA 1 MG/ML, XAROPE, FRASCO 100 ML.	9
LORATADINA 10 MG, COMPRIMIDO.	1
METFORMINA, CLORIDRATO 500 MG, COMPRIMIDO REVESTIDO.	4
METFORMINA, CLORIDRATO 850 MG, COMPRIMIDO REVESTIDO.	3
MICONAZOL, NITRATO 20 MG/G, CREME DERMATOLÓGICO, BISNAGA 28 G.	2
MICONAZOL, NITRATO 20 MG/G, CREME VAGINAL, BISNAGA 80 G + APLICADOR.	3
MIDAZOLAM 5 MG/ML, INJETÁVEL, AMPOLA 3 ML.	2
NITROFURANTOÍNA 100 MG, COMPRIMIDO SULCADO.	2

NORETISTERONA, ENANTATO 50 MG + ESTRADIOL, VALERATO 5 MG, INJETÁVEL, AMPOLA 1 ML.	6
NORFLOXACINO 400 MG, COMPRIMIDO.	6
OMEPRAZOL 20 MG, CÁPSULA.	1
PARACETAMOL 500 MG, COMPRIMIDO.	3
PREDNISOLONA, FOSFATO SÓDICO 3 MG/ML, SOLUÇÃO ORAL, FRASCO.	3
PREDNISONA 20 MG, COMPRIMIDO.	6
RANITIDINA 150 MG, COMPRIMIDO.	8
SAIS PARA REIDRATAÇÃO ORAL (OMS) PÓ, ENVELOPE 27,9 G.	2
SALBUTAMOL, SULFATO 100 MCG/JATO, AEROSSOL, FRASCO 200 DOSES.	3
SULFAMETOXAZOL 400 MG + TRIMETOPRIMA 80 MG, COMPRIMIDO.	4
SULFATO FERROSO 125 MG/ML (25 MG FERRO/ML), SOLUÇÃO ORAL, FRASCO 30 ML + DOSIFICADOR.	2
SULFATO FERROSO 40 MG FERRO ELEMENTAR, DRÁGEA.	2
SUXAMETÔNIO, CLORETO 100 MG, PÓ LIOFILIZADO, INJETÁVEL, FRASCO AMPOLA.	1
TIAMINA, CLORIDRATO 300 MG, COMPRIMIDO REVESTIDO	2
VALPROATO DE SÓDIO 57,624 MG/ML (50 MG/ML DE ÁCIDO VALPRÓICO), XAROPE, FRASCO 100 ML.	5
VALPROATO DE SÓDIO 576 MG (500 MG DE ÁCIDO VALPRÓICO), COMPRIMIDO.	1
TOTAL DE NOTIFICAÇÕES	240



INFORMAÇÕES:

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE
Av. Afonso Pena, 2.336 - Funcionários - CEP: 30130-007