

021/CNFV/DFV/DNFD  
11 de febrero del 2019

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD.**

*Lisbeth Tristán de Brea*  
De: **Mgtra. LISBETH TRISTAN DE BREA**

Directora Nacional de Farmacia y Drogas. Ministerio de Salud.



### NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

## **EMPRESAS REVISARAN PROCESOS DE FABRICACIÓN PARA EVITAR PRESENCIA DE IMPUREZAS DE NITROSAMINA EN BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II "SARTANES"**

El Centro Nacional de Farmacovigilancia de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas del Ministerio De Salud, dándole seguimiento a las Alertas y Notas Informativas emitidas por Autoridades Regulatorias Internacionales en Materia se Medicamentos, considera pertinente comunicarles la siguiente información:

#### **Antecedentes.**

En julio de 2018, la Agencia Europea de Medicamentos detectó la presencia de dos impurezas nitrogenadas en el principio activo **Valsartán** fabricado por la Compañía Zhejiang Huahai Pharmaceuticals (N-nitrosodimetilamina (NDMA) y nitrosodietilamina (NDEA)). Según la Organización Mundial de la Salud, estos compuestos nitrogenados se clasifican como probables carcinógenos humanos.

Posteriormente, la Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos, publicó la medida de retiro voluntario de 22 lotes de la materia prima **Irbesartán** fabricada por Aurobindo Pharma Limited, debido a la presencia de nitrosodietilamina (NDEA).

La Agencia Europea de Medicamentos identificó la presencia de nitrosodietilamina (NDEA) en otra sustancia activa (**Losartán**) elaborada por Hetero Labs en la India. Como resultado de la detección de esta impureza, las Autoridades Alemanas, ampliaron la revisión de impurezas a otros antagonistas de los receptores de angiotensina, también conocido como "Sartanes": candesartán, irbesartán, losartán y olmesartán.

En una publicación de 1 de febrero del año en curso, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha comunicado que las compañías que fabrican medicamentos para la presión arterial conocidos como antagonistas de los receptores de angiotensina "sartanes", revisaran los procesos de fabricación para evitar la presencia de impurezas de nitrosamina.

Las compañías tendrán un periodo de transición para realizar los cambios necesarios, durante los cuales se aplicarán límites temporales de estas impurezas. Después de este periodo, las empresas deberán demostrar que sus productos no tienen niveles cuantificables de estas impurezas antes que puedan utilizarse en la Unión Europea.

Estas medidas se han tomado siguiendo la revisión de la EMA sobre NDMA (N-nitrosodimetilamina) y NDEA(N-nitrosodietilamina), que son clasificados como probable carcinógenos humanos (sustancias que podrían causar cáncer) y se han detectado en algunos "sartanes". Para la mayoría de los sartanes, las impurezas no se encontraron o estaban presentes en niveles muy bajos.

La revisión estimó un posible mayor riesgo de cáncer con estas impurezas, llegando a la conclusión que si 100,000 pacientes tomaban valsartán de Zhejiang Huahai Pharmaceutical (donde se encontraban los niveles más altos de impurezas) todos los días durante 6 años a la dosis más alta, podrían haber 22 casos adicionales de cáncer causado por NDMA durante toda la vida de esos 100,000 pacientes. La NDEA en estos medicamentos podría llevar a 8 casos de cáncer adicionales en 100,000 pacientes tomando el medicamento a la dosis más alta todos los días por 4 años. Los 6 y 4 años descritos en este



texto, se refieren a la duración del tiempo en que se cree que NDMA y NDEA estuvieron presentes en el valsartán de Zhejiang Huahai.

Es importante resaltar que antes de junio de 2018, NDMA y NDEA no estaban entre las impurezas identificadas en los sartanes, por lo que no se detectaba mediante pruebas rutinarias. Ahora se sabe que estas impurezas pueden formarse durante la producción de los sartanes que contienen en su estructura un anillo específico conocido como anillo de tetrazol bajo determinadas condiciones (disolventes, reactivos y otras materias primas). Además es posible que haya impurezas presentes en algunos sartanes debido a que los fabricantes han usado inadvertidamente equipos o reactivos contaminados en el proceso de fabricación.

### **Periodo de transición**

Para realizar los cambios necesarios en sus procesos de fabricación las compañías contarán con un periodo de transición de dos años durante el cual se ha establecido temporalmente límites estrictos para estas impurezas en línea con las guías actuales.

### **Límites temporales para las impurezas NDMA y NDEA**

Medicamento	Dosis máxima diaria (mg/día)	Ingesta aceptable de NDMA (ng/día)*	Ingesta aceptable de NDMA (ppm)	Ingesta aceptable de NDEA (ng/día)	Ingesta aceptable de NDEA (ppm)
Valsartán	320	96	0.3	26.5	0.082
Losartán	150	96	0.640	26.5	0.177
Irbesartán	300	96	0.32	26.5	0.088
Olmesartán	40	96	2.4	26.5	0.663
Candesartán	32	96	3.0	26.5	0.82

Los límites están basados en la ingesta diaria admitida para cada una de las impurezas derivados de estudios en animales: 96,0 nanogramos para NDMA y 26,5 nanogramos para NDEA. Cuando se dividen estos niveles entre la dosis máxima diaria para cada una de las sustancias activas estudiadas se obtienen los límites en partes por millón.

Tras este periodo, los fabricantes deberán demostrar que los medicamentos no tienen niveles cuantificables de estas impurezas, descartando aquellos productos que contengan incluso niveles menores de NDEA o NDMA (<0.03 partes por millón) evitando su uso en la Unión Europea.

La EMA continuara investigando la presencia de impurezas de nitrosamina en medicamentos, incluidas otras impurezas como la N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA), la N-nitrosodiisopropilamina (DIPNA) y el ácido N-nitroso-N-metilaminobutírico (NMBA).

Las recomendaciones de EMA para NDMA y NDEA se enviarán a la comisión europea para una decisión legalmente vinculante, y el informe con más detalles sobre la revisión. También se consideran las lecciones que se pueden aprender de esta revisión para mejorar la forma en que se identifique y manejen las impurezas en los medicamentos.

Las recomendaciones realizadas por la EMA sobre las impurezas NDMA y NDEA se enviarán a la Comisión Europea que será quien tome la decisión formal.

### **Situación en Panamá**

En Panamá se encuentran registrados diferentes productos farmacéuticos que contienen en su formulación irbesartán, losartán, valsartán, olmesartán y candesartán sólo o en combinación.

### **Acciones realizadas por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:**

- ❖ Mediante las circulares 0158/CNFV/DFV/DNFD-2018, 0161/CNFV/DFV/DNFD-2018, 0162/CNFV/DFV/DNFD-2018, 0163/CNFV/DFV/DNFD-2018 y 0164/CNFV/DFV/DNFD-2018 de noviembre de 2018, se le solicitó a los laboratorios fabricantes de irbesartán, losartán, olmesartán, candesartán y Telmisartán, una certificación de procedencia de la materia prima empleada, así como la determinación de la no afectación de la materia prima por las impurezas NDEA y NDMA.
- ❖ A través de la Resolución N° 127 de 11 de febrero de 2019, se le reitera a las agencias distribuidoras, importadoras y fabricantes que informen sobre la procedencia de la materia prima para fabricar los productos con los principios activos: valsartán, irbesartán, losartán, candesartán y olmesartán. También se le ordena a estas instancias presentar las evidencias que demuestren que estos principios activos se encuentran libres de las impurezas nitrogenadas o cumplen con los límites internacionalmente establecidos.
- ❖ Comunicación de diversas notas de seguridad referente a los antagonistas de los receptores de angiotensina y la presencia de impurezas nitrogenadas. Ver anexo N° 1.



- ❖ En estos momentos, nos encontramos evaluando las evidencias analíticas presentadas por los laboratorios fabricantes de antagonistas de los receptores de angiotensina, a fin de tomar las medidas regulatorias correspondientes.

**Información para Pacientes:**

- ❖ No deje de tomar sus medicamentos, sin antes consultar a su médico.
- ❖ Una vez finalicemos la evaluación de las evidencias analíticas presentadas por los laboratorios fabricantes, estaremos actualizando este tema.
- ❖ Si tiene alguna consulta, no dude en contactarnos a los teléfonos: 512-9162, 512-9404 y al correo electrónico [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

**Información para profesionales de salud:**

- ❖ Ahora se sabe que el NMDA y NDEA pueden formarse durante la producción de los sartanes que contienen en su estructura el anillo de tetrazol bajo determinadas condiciones (disolventes, reactivos y otras materias primas). Debido a que la estructura de Telmisartán no posee este anillo, no se asocia a la formación de estas impurezas.
- ❖ Una vez finalicemos la evaluación de las evidencias analíticas presentadas por los laboratorios fabricantes, estaremos actualizando este tema.
- ❖ Si tiene alguna consulta, no dude en contactarnos a los teléfonos: 512-9162, 512-9404 y al correo electrónico [fvigilancia@minsa.gob.pa](mailto:fvigilancia@minsa.gob.pa).

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

**Fuentes de Información:**

1. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En línea< <https://www.ema.europa.eu/en/news/sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities>>[Consulta: 05/02/2019]

*El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.*

-----última línea-----



### Anexo N°1

#### **Notas de seguridad publicadas en la Página Web del MINSa referente a la presencia de impurezas nitrogenadas en los Antagonistas de los receptores de angiotensina II "sartanes"**

- ❖ Comunicado Ministerial de 6 de julio de 2018, donde se informa a los profesionales de la salud y los pacientes la publicación de la Alerta Farmacéutica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios referente a la detección de una impureza en los productos farmacéuticos que contienen el principio activo Valsartán.
- ❖ 048/CNFV/DFV/DNFD de 11 de julio de 2018, titulado: "retiro voluntario de todas las unidades de los productos Valsar-Denk 40, 80, 160 y 320 mg, así como Covalsar-Denk 80/12.5 mg y 320/12.5 mg".
- ❖ 049/CNFV/DFV/DNFD de 11 de julio de 2018, titulado: "Retiro voluntario de diversos lotes de los productos Amval 5/80, 5/160 y 10/160 mg, elaborados por el Laboratorio Franco Colombiano".
- ❖ 050/CNFV/DFV/DNFD de 12 de julio de 2018, titulado: "Retiro voluntario de todas las unidades de los productos Valsartán de Laboratorios Sanofi-Aventis, S. A y Genfar, S. A., de Colombia".
- ❖ 051/CNFV/DFV/DNFD de 12 de julio de 2018, titulado: "Retiro preventivo de todas las unidades de los productos Valsartán de Laboratorios Tecnoquímicas, S. A., de Colombia".
- ❖ 052/CNFV/DFV/DNFD de 12 de julio de 2018, titulado: Valsartán de Laboratorios Pharmaceutical Works Polpharma, S. A. de Polonia y BalkanPharma Dupnitsa AD, de Bulgaria no se comercializan en Panamá".
- ❖ 053/CNFV/DFV/DNFD de 13 de julio de 2018, titulado: "Los productos que contienen Valsartán de Laboratorios Chile, S. A. de Chile no se comercializan en Panamá".
- ❖ 054/CNFV/DFV/DNFD de 16 de julio de 2018, titulado: "Los productos que contienen Valsartán de Laboratorios Rowe, S. R. L, de República Dominicana no se comercializan en Panamá".
- ❖ 055/CNFV/DFV/DNFD de 16 de julio de 2018, titulado: Preguntas y respuestas relacionadas a la alerta farmacéutica de productos que contienen valsartán solo o en combinación"
- ❖ 058/CNFV/DFV/DNFD de 3 de agosto de 2018, titulado: "Actualización de la información de los medicamentos con Valsartán retirados del mercado".
- ❖ 065/CNFV/DFV/DNFD de 17 de agosto de 2018, titulado: "FDA y EMA actualizan información referente a los medicamentos con valsartán".
- ❖ 0091/CNFV/DFV/DNFD de 6 de noviembre de 2018, titulado: "FDA informa el retiro voluntario del mercado de varios lotes de los productos que contienen irbesartán fabricados con la materia prima de Aurobindo Pharma Limited".
- ❖ 0092/CNFV/DFV/DNFD de 9 de noviembre de 2018, titulado: "FDA informa el retiro voluntario del mercado de un lote de losartán potásico/hidroclorotiazida fabricado por Sandoz, debido a la detección de trazas de la impureza n-nitrosodietilamina (NDEA) encontrada en el principio activo".
- ❖ 0093/CNFV/DFV/DNFD de 12 de noviembre de 2018, titulada: "La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha extendido la revisión de impurezas nitrogenadas a otros antagonistas de los receptores de angiotensina "sartanes".
- ❖ 002/CNFV/DFV/DNFD de 21 de enero de 2019, titulada: "retiro del mercado internacional de algunos lotes de Irbesartán".
- ❖ 003/CNFV/DFV/DNFD de 22 de enero de 2019, titulada: "preguntas y respuestas relacionadas a la alerta farmacéutica de productos que contienen irbesartán solo o en combinación".

