

0093/CNFV/DFV/DNFD
12 de noviembre de 2018

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**



De: **MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



DIRECCIÓN NACIONAL DE

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS (EMA) HA EXTENDIDO LA REVISIÓN DE IMPUREZAS NITROGENADAS A OTROS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA "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 DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) está ampliando la revisión de impurezas en el principio activo valsartán después de la detección de muy bajos niveles de otro compuesto nitrogenado denominado N-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, incluirán en esta revisión a otros cuatro antagonistas de los receptores de angiotensina, también conocido como "sartanes": candesartán, irbesartán, losartán y olmesartán.

Al igual que valsartán, estos principios activos tienen en su estructura un anillo específico (tetrazol) cuya síntesis podría potencialmente conducir a la formación de impurezas nitrogenadas como la NDEA. Otros medicamentos de la clase de los antagonistas de los receptores de angiotensina que no tienen este anillo no están incluidos en esta revisión.

Tanto la NDEA como un compuesto relacionado, N-nitrosodimetilamina (NDMA), se clasifican como probables carcinógenos humanos. La forma en que estas impurezas llegaron a estar presentes durante la fabricación de sartanes aún no se ha establecido completamente y se está evaluando en esta revisión.

Según las cantidades mínimas de NDEA observadas hasta ahora en un lote de losartán de Hetero Labs, no existe un riesgo inmediato para los pacientes.

El 28 de septiembre del año en curso, la EMA en un comunicado de prensa publicó los resultados de una inspección realizada por las Autoridades de la Unión Europea al Laboratorio Zhejiang Huahai, debido a la identificación de una impureza nitrogenada (NDMA) presente en el principio activo valsartán. En esta inspección se encontró que Zhejiang Huahai no cumplió con las buenas prácticas de fabricación (GMP) en la fabricación de valsartán en el sitio de Chuannan en Linhai, China.

Como resultado, se emitió una declaración de incumplimiento para la fabricación de valsartán y el sitio ya no está autorizado para producir valsartán (y sus productos intermedios) para medicamentos de la Unión Europea. Esto significa que los titulares de autorizaciones de comercialización en la Unión Europea tienen prohibido usar valsartán de este sitio para la producción de medicamentos.

Esta acción se produce después de la retirada del producto y la subsiguiente suspensión del CEP (certificado de cumplimiento con las normas europeas para pruebas de calidad) de la compañía para el valsartán en julio de 2018.

La última inspección, se centró en la fabricación de valsartán y se completó en septiembre de 2018, donde se detectó varios puntos débiles en Zhejiang Huahai, incluidas deficiencias en la forma en que la compañía investigó la presencia de NDMA y otra impureza N-nitrosodietilamina (NDEA) en su valsartán.

El estatus de incumplimiento, solo aplica para la fabricación de valsartán.

Este Laboratorio también ha sido inspeccionado recientemente por la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), que emitió una alerta de importación que impidió que todos los principios activos producidos por el Laboratorio Zhejiang Huahai (Chuannan) y todos los medicamentos que contienen esos principios activos ingresen a los Estados Unidos.

La EMA y las Autoridades Nacionales de la Unión Europea ahora están considerando activamente toda la evidencia disponible, incluidos los resultados de las inspecciones europeas y estadounidenses, como parte del proceso en curso de evaluación del sitio de fabricación de Zhejiang Huahai. Esto determinará qué otras acciones pueden ser requeridas para otras sustancias activas producidas por este Laboratorio.

El 15 de octubre del presente año, la EMA informa que las Autoridades de la Unión Europea están colocando a la compañía China Zhejiang Huahai bajo una mayor supervisión luego de las inspecciones europeas y estadounidenses, que revelaron debilidades en la gestión de la calidad en el sitio de Chuannan en Linhai, China.

Las Autoridades monitorearán las medidas correctivas implementadas por la compañía regularmente y aumentarán la frecuencia de las inspecciones al sitio. Además, los Titulares de Autorización de Comercialización de medicamentos de la Unión Europea deberán realizar pruebas adicionales a todos los principios activos suministrados por Zhejiang Huahai.

En este comunicado, la EMA identificó bajos niveles de NDEA en un tercer sartán (irbesartán) manufacturado por otra compañía en India (Aurobindo Pharma). El 8 de octubre, la Dirección Europea de Calidad de Medicamentos y Atención Sanitaria, le suspende a Aurobindo Pharma el CEP, lo que detiene el suministro de Irbesartán de esta compañía a la Unión Europea.

Acciones a realizar por la Dirección nacional de Farmacia y Drogas:

- ❖ Comunicar esta información a través de la página web del Ministerio de Salud y solicitar a los laboratorios farmacéuticos que comercializan productos que contienen Irbesartán, Losartán, Candesartán, Olmesartán y Telmisartán en Panamá una certificación de la procedencia de la materia prima y la determinación de la no afectación de la materia prima por la impureza NDEA y NDMA.

Una vez contemos con mayor información sobre los proveedores de la materia prima empleadas, actualizaremos este tema.

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/documents/press-release/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines_en.pdf>Consulta: 12/11/2018
2. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En línea <<https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-inspection-finds-zhejiang-huahai-site-non-compliant-manufacture-valsartan-ema-national>>Consulta: 12/11/2018
3. Agencia Europea de Medicamentos (EMA). En línea <<https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-authorities-take-further-action-ongoing-review-sartans-zhejiang-huahai-placed-under-increased>>Consulta: 12/11/2018

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-----MD