

0043/CNFV/DFV/DNFD

7 de junio de 2019

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD**

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



**NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS**

**ACTUALIZACIÓN: RETIRO VOLUNTARIO DEL MERCADO INTERNACIONAL DE ALGUNOS LOTES DE ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II NO COMERCIALIZADOS EN PANAMÁ**

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:

Dando seguimiento al tema de las impurezas nitrogenadas, las Agencias Reguladoras de Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) y Canadá (Health Canada) han publicado el retiro voluntario de varios lotes de los antagonistas de receptores de angiotensina II (Valsartán, Losartán e Irbesartán solo o en combinación), debido a la detección de trazas de impurezas de nitrosaminas por encima de la ingesta diaria aceptable establecida por la FDA y EMA.

Las impurezas detectadas son conocidas como N-nitrosoaminas e incluyen a los siguientes compuestos: nitrosodimetilamina (NDMA), nitrosodietilamina (NDEA) y ácido N-metilnitrosobutírico (NMBA). La NDEA y NDMA son sustancias que se encuentran naturalmente en ciertos alimentos, agua potable, contaminación del aire y procesos industriales. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, la NDMA, NDEA y NMBA son clasificados como probables carcinógenos en humanos.

**Food and Drug Administration (FDA)**

La FDA informó el retiro voluntario de 315 lotes de losartán potásico solo o en combinación fabricados por Torrent Pharmaceuticals Limited, Camber Pharmaceuticals, Teva Pharmaceuticals y Vivimed Life Sciences Pvt LTD. Estos laboratorios tenían como proveedor de la materia prima a Laboratorios Hetero Labs, en el cual se identificó la impureza denominada NMBA. También se comunicó el retiro 38 lotes de valsartán solo o en combinación con amlodipina fabricados por Aurobindo Pharma USA/Acetris Health, LLC, cuyo proveedor de materia prima fue Aurobindo, en el cual se identificaron niveles mayores a los establecidos de NDEA.

Con la identificación de la nueva impureza, NMBA, la FDA ha actualizado los límites temporales para la impurezas de nitrosaminas, incluyendo la NMBA (cuadro N°1).

**Cuadro N° 1: Límites temporales para la impureza NMBA**

<b>Principio activo</b>	<b>Dosis máxima diaria (mg/día)</b>	<b>Ingesta aceptable de NMBA (ng/día)*</b>	<b>Ingesta aceptable de NMBA (ppm)**</b>
Valsartán	320	96	0.3
Losartán	100	96	0.96
Irbesartán	300	96	0.32
Olmesartán	40	96	2.4
Candesartán	32	96	3.0
Telmisartán	80	96	1.2
Azilsartán	80	96	1.2
Eprosartán	800	96	0.12

\*La ingesta aceptable es una exposición diaria a compuestos tales como NDMA, NDEA o NMBA que se aproxima a un riesgo de cáncer de 1:100000 después de 70 años de exposición.

\*\*Este valor se basó en la dosis diaria máxima como se refleja en la etiqueta del producto

\*\*\*La FDA no está temporalmente objetando a losartán con NMBA por debajo de 9.82 ppm que queda en el mercado.

**Health Canada**

El Ministerio de Salud de Canadá, también ha comunicado el retiro voluntario de 2 lotes de Irbesartán 150 y 300 mg fabricados por Pro Doc Limitee, cuyo proveedor de la materia prima fue Teva API, en los cuales se identificaron niveles de NDEA mayores a los permitidos.

**European Medicines Agency (EMA)**

Por su parte, la Comisión Europea, después de considerar la opinión del Comité de Medicamentos de Uso Humano, puso de manifiesto la necesidad de modificar los términos de autorización de comercialización de los medicamentos que contienen “candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán”. Además, ha exigido que todos los laboratorios fabricantes de antagonistas de los receptores de angiotensina II, que tienen en su estructura el anillo de tetrazol, adicionen el control de NDMA y NDEA en las especificaciones de las sustancias activas.

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)**

La AEMPS, indicó que la identificación de más de una impureza de nitrosamina en algún lote de los antagonistas de los receptores de angiotensina II, implicará automáticamente el rechazo de los lotes afectados, los cuales no podrán liberarse al mercado (incluso en el caso que ambas nitrosaminas se encuentren en niveles inferiores a los indicados). Los límites establecidos serán aceptables e implicarán que el producto se encuentra dentro de especificaciones sólo si se identifica una única nitrosamina.

Aunque las medidas se centran en la NDMA y la NDEA, los principios utilizados en este procedimiento en cuanto a evaluación toxicológica, estrategia de control y cambios en los procesos de fabricación de los principios activos deben aplicarse por analogía a otras nitrosaminas.

**Situación en Panamá**

En Panamá se encuentran registrados diferentes productos farmacéuticos que contienen Losartán, irbesartán y valsartán como principio activo. Sin embargo, ninguno de los laboratorios fabricantes descritos en esta nota de seguridad mantiene medicamentos registrados en Panamá que contengan estos principios activos, por lo que los **pacientes no deben suspender sus tratamientos con los “sartanes”** registrados en el país.

Como parte de las medidas regulatorias implementadas por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas en torno a este tema, se han publicado las siguientes resoluciones con el propósito de informar los productos que pueden ser utilizados por la población panameña:

- Resolución N° 336 de 2 de mayo de 2019, a través de la cual se ordena la suspensión preventiva de uso y comercialización de una serie de productos que contienen en su formulación antagonistas de los receptores de angiotensina II, los cuales en su mayoría estaban registrados, pero no se comercializaban en Panamá.
- Resolución N° 419 de 24 de mayo de 2019, a través de la cual se publican los productos que cumplieron con la presentación de las evidencias analíticas y la cual fue satisfactoria para demostrar que los niveles de las impurezas NDMA y NDEA estaban por debajo de los límites establecidos por la FDA y EMA. También se publicaron algunos productos cuya evidencia presentada fue insuficiente.

**Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas**

- ❖ Comunicar esta información a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).
- ❖ Solicitar a los laboratorios fabricantes de los productos que contienen valsartán, irbesartán, losartán, olmesartán y candesartán como principio activo, la pruebas analíticas que demuestren la no afectación de la materia prima con la nueva nitrosamina (NMBA).

**Fuentes de Información:**

1. Food and Drug Administration (FDA). En línea> <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/legacy-pharmaceutical-packaging-llc-issues-voluntary-nationwide-recall-losartan-potassium-tablets-1>> [Consulta: 13/05/2019]
2. Food and Drug Administration (FDA). En línea> <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/legacy-pharmaceutical-packaging-llc-issues-voluntary-nationwide-recall-losartan-potassium-tablets>> [Consulta: 13/05/2019]
3. Food and Drug Administration (FDA). En línea> <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/aurobindopharma-usa-inc-initiates-voluntary-nationwide-consumer-level-recall-expansion-38-lots>> [Consulta: 13/05/2019]
4. Food and Drug Administration (FDA). En línea><https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/updated-torrent-pharmaceuticals-limited-issues-voluntary-nationwide-recall-losartan-potassium-0>> [Consulta: 13/05/2019]
5. Food and Drug Administration (FDA). En línea><https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/updated-torrent-pharmaceuticals-limited-expands-voluntary-nationwide-recall-losartan-potassium> > [Consulta: 13/05/2019]
6. Food and Drug Administration (FDA). En línea><https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/teva-pharmaceuticals-usa-inc-issues-voluntary-nationwide-recall-losartan-potassium-25-mg-and-100-mg>> [Consulta: 13/05/2019]
7. Food and Drug Administration (FDA). En línea><https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts/vivimed-life-sciences-pvt-ltd-issues-voluntary-nationwide-recall-losartan-potassium-25-mg-50-mg-and>> [Consulta: 13/05/2019]
8. Health Canada. En línea <<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69328a-eng.php>> [Consulta: 13/05/2019]
9. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En Línea><https://cima.aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verDocPRAC&CDolild=1428>>[Consulta: 13/05/2019]