G CONSELLERIA
O SALUT
I DIRECCIÓ GENERAL
B PLANIFICACIÓ,
/ AVALUACIÓ I FARMÀCIA

Asunto/assumpte: PRESENCIA DE NITROSAMINAS EN LOS MEDICAMENTOS DENOMINADOS "SARTANES". CONCLUSIÓN DE LA REVISIÓN DE LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Ref.: NI07/19

Us tramet, adjunta, la Nota Informativa de l'Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, referent a "la conclusió de la revisió de la Agencia Europea de medicamentos. Presencia de nitrosaminas en los medicamentos denominados "sartanes". "

Se adjunta la Nota Informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, referente a la conclusió de la revisió de la Agencia Europea de medicamentos. Presencia de nitrosaminas en los medicamentos denominados "sartanes"

Palma, 11 de febrer de 2019

El director general de Planificació, Avaluació i Farmàcia – Benito Pròsper Gutiérrez
p.d.(resolució 10/03/2016)
La cap de servei de Control de Medicaments i Productes Sanitaris
María de los Ángeles Rojo Arias

Servei de Control de Medicaments i Productes Sanitaris

Carrer de Jesús, 38 a, 07010, Palma
Tel.: 971 17 73 83 Fax.: 971 17 63 94
farmacia@dgfarmacia.caib.es
Web: http://controldelmedicament.caib.es

PREMI BALEAR D'EXCEL·LÈNCIA EN LA GESTIÓ 2010
PREMI DE PLATA

Nota informativa

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS

PRESENCIA DE NITROSAMINAS EN LOS MEDICAMENTOS DENOMINADOS "SARTANES". CONCLUSIÓN DE LA REVISIÓN DE LA AGENCIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS

Fecha de publicación: 8 de febrero de 2019

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD
Referencia: MUH, 4/2019

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha concluido el arbitraje realizado por la presencia de nitrosaminas en los medicamentos del grupo de los "sartanes" incluyendo candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán. Los laboratorios fabricantes de principios activos incluidos en el arbitraje deberán revisar sus procesos de fabricación para evitar la presencia de nitrosaminas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha ido informando desde julio del año pasado de la retirada del mercado de diferentes medicamentos del grupo de los "sartanes" por la presencia de impurezas que previamente no habían sido detectadas. Este problema dio lugar al inicio de un procedimiento de revisión, denominado arbitraje, en el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA que ha concluido la semana pasada.

La revisión ha afectado a los medicamentos que tienen como principio activo candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán, todos ellos pertenecientes a una clase de medicamentos llamados sartanes (también conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II). Estos medicamentos se utilizan para tratar a pacientes con hipertensión arterial y pacientes con enfermedad cardíaca o renal. Actúan bloqueando la acción de la angiotensina II, una hormona que contrae los vasos sanguíneos y hace que aumente la presión arterial.

Las impurezas detectadas son N-Nitrosodimetilamina (NDMA) y N-Nitrosodietilamina (NDEA) y previamente no estaban identificadas en este grupo de medicamentos y, por lo tanto, no se detectaban en los ensayos de

Fuente: AEMPS. Se autoriza la reproducción total o parcial del contenido de esta información, siempre que se cite expresamente su origen.
La AEMPS pone a su disposición un servicio gratuito de suscripción a sus contenidos en la web: www.aemps.gob.es en la sección "listas de correo".

rutina. Sin embargo, están clasificadas como probablemente carcinógenas en humanos.

La revisión del CHMP comenzó el 5 de julio de 2018 solo para valsartán, pero el 20 de septiembre de 2018 se extendió para incluir el resto de sartanes ya que estas impurezas se pueden formar durante la fabricación de aquellos medicamentos que contienen un anillo específico en su estructura, conocido como anillo tetrazol bajo determinadas condiciones (disolventes, reactivos y otros materiales de partida). Además, es también posible que las impurezas estuvieran presentes en ciertos sartanes por la utilización durante el proceso de fabricación de equipos o reactivos contaminados.

Ahora, los fabricantes de sartanes deberán revisar sus procesos de fabricación y establecer ensayos que permitan detectar cantidades mínimas de estas nitrosaminas. 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.

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 (Tabla 1).

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 UE.

Tabla 1. Límites temporales para las impurezas NDMA y NDEA

	NDMA		NDEA	
Sustancia activa (dosis máx. diaria)	**Ingesta Diaria Admisible (ng)**	**Límite (ppm)**	**Ingesta Diaria Admisible (ng)**	**Límite (ppm)**
Candesartan (32 mg)	96,0	**3,000**	26,5	**0,820**
Irbesartan (300 mg)	96,0	**0,320**	26,5	**0,088**
Losartan (150 mg)	96,0	**0,640**	26,5	**0,177**
Olmesartan (40 mg)	96,0	**2,400**	26,5	**0,663**
Valsartan (320 mg)	96,0	**0,300**	26,5	**0,082**

La EMA y las autoridades nacionales van a continuar investigando la presencia de nitrosaminas en los medicamentos, incluyendo otras impurezas como la N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA), la N-nitrosodiisopropilamina (DIPNA) y el ácido N-nitroso-N-metilaminobutírico (NMBA).

Las autoridades de la UE también considerarán lo aprendido tras esta revisión para mejorar la identificación y tratamiento de 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. La EMA publicará en su página web un informe más detallado del arbitraje.

Referencias

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities*. Febrero de 2019. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid-presence-nitrosamine-impurities

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *Angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group*. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group

International Agency for Research Cancer, IARC, WHO. *Agents classified by the IARC Monographs*. Disponible en: http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Alertas farmacéuticas. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/alertas/medicamentosUsoHumano/home.htm

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Nota de prensa de 9 de julio de 2018. Sustitución en farmacias de los medicamentos con principio activo valsartán afectados por la alerta de la AEMPS. Disponible en: http://www.mscbs.gob.es/gabinete/notasPrensa.do?id=4346

Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Dirección General de Cartera Básica de Servicios del SNS y Farmacia. Protocolo gestión del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social ante la alerta de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de 16 de enero de 2019, de retirada de lotes de irbesartán. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/docs/protocolo-MSCBS-CGCOF-NI-ICM-CONT-01-2019-irbesartan.pdf

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Retirada de lotes de irbesartán. Nota informativa Referencia ICM (CONT), 1/2019. Enero de 2019. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-ICM-CONT-01-2019-retirada-irbesartan.htm

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Retirada del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen valsartán. Nota informativa Referencia ICM (CONT), 8/2018. Julio de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_08-2018-retirada-valsartan.htm

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Actualización de la información de los medicamentos con valsartán retirados del mercado. Nota informativa Referencia AEMPS, 13/2018. Agosto de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2018/NI-AEMPS_13-2018-valsartan.htm

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Retirada del mercado de nuevos lotes de medicamentos con valsartán. Nota informativa Referencia ICM (CONT), 10/2018. Agosto de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_10-2018-retirada-valsartan.htm

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Nueva retirada de lotes de valsartán. Nota informativa Referencia ICM (CONT), 11/2018. Octubre de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_11-2018-grupo-sartanes.htm

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Nueva retirada de lotes de valsartán. Nota informativa Referencia ICM (CONT), 18/2018. Noviembre de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_18-2018-grupo-sartanes.htm

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS [Web]. Nueva retirada de lotes de valsartán. Nota informativa Referencia ICM (CONT), 19/2018. Diciembre de 2018. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_19-2018-retirada-valsartan.htm

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *Valsartan from Mylan laboratories in India can no longer be used in EU medicines due to NDEA impurity*. Nota de prensa. Noviembre de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/valsartan-mylan-laboratories-india-can-no-longer-be-used-eu-medicines-due-ndea-impurity

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *EU inspection finds Zhejiang Huahai site non-compliant for manufacture of valsartan: EMA and national authorities considering impact on other active substances produced at the site*. Nota de prensa. Septiembre de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/eu-inspection-finds-zhejiang-huahai-site-non-compliant-manufacture-valsartan

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *Valsartan: review of impurities extended to other sartan medicines.* Nota de prensa. Septiembre de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/valsartan-review-impurities-extended-other-sartan-medicines

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *Update on review of valsartan medicines: Risk from NDMA remains low, a related substance NDEA also being investigated*. Nota de prensa. Septiembre de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/update-review-valsartan-medicines-risk-ndma-remains-low-related-substance-ndea-also-being

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *Update on medicines containing valsartan from Zhejiang Tianyu: company no longer authorised to manufacture valsartan active substance for EU medicines due to presence of NDMA*. Nota de prensa. Agosto de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/update-medicines-containing-valsartan-zhejiang-tianyu-company-no-longer-authorised-manufacture

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web*]. Update on review of recalled valsartan medicines: preliminary assessment of possible risk to patients.* Nota de prensa. Agosto de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/update-review-recalled-valsartan-medicines-preliminary-assessment-possible-risk-patients

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *Update on review of valsartan medicines following detection of impurity in active substance: assessing potential impact on patients is priority*. Nota de prensa. Julio de 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/update-review-valsartan-medicines-following-detection-impurity-active-substance-assessing-potential

Agencia Europea de Medicamentos, EMA. [Web]. *EMA reviewing medicines containing valsartan from Zhejiang Huahai following detection of an impurity: some valsartan medicines being recalled across the EU*. Nota de prensa. Julio 2018. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-reviewing-medicines-containing-valsartan-zhejiang-huahai-following-detection-impurity-some