

PRESENCIA DE NITROSAMINAS EN LOS MEDICAMENTOS DENOMINADOS “SARTANES”.

La Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos del CECMED durante el año 2018 estuvo dando seguimiento a notas informativas emitidas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en las que se anunciaba acerca de la detección de N-Nitrosodimetilamina (NDMA), impureza probablemente carcinogénica, en el principio activo valsartán fabricado por Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. (Ltd (BS 1) Channan Site, RC-317016 (China), como consecuencia de esta detección, fueron retirados lotes de medicamentos afectados y se inició a nivel europeo un procedimiento de arbitraje y revisión de todos los medicamentos que contenían este principio activo

En esta ocasión la AEMPS ha ido informando que 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 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.

**Unidad de Información y Vigilancia de Medicamentos.
Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos. (CECMED)**

| Sustancia activa (dosis máx. diaria) | NDMA | | NDEA | |
|---|----------------------------------|--------------|----------------------------------|--------------|
| | 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).

Disponible en:

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-MUH_4-2019-arbitraje-sartanes.htm

La Habana, 18 de febrero de 2019