

002/CNFV/DFV/DNFD

21 de enero de 2019

Para: **PROFESIONALES DE LA SALUD.**

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

Directora Nacional de Farmacia y Drogas. Ministerio de Salud.



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RETIRO DEL MERCADO INTERNACIONAL DE ALGUNOS LOTES DE IRBESARTAN

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 identifica 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.

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 nitrosodietilamina (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.

En el marco de los controles adicionales puestos en marcha para todos los medicamentos del grupo denominado "Sartanes", la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha detectado la presencia de las impurezas N-nitrosaminas en determinados lotes del principio activo Irbesartán fabricado por Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. (China), utilizados en la fabricación de medicamentos comercializados en la Unión Europea. Por ello, en España, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha ordenado la retirada del mercado de lotes de medicamentos de dos titulares de Laboratorios que se describen en el Cuadro N°1.

Cuadro N°1: Lotes de Irbesartán retirados del mercado español por parte de la Agencia Española de Medicamentos debido a la presencia de impurezas nitrogenadas:

Nombre	Laboratorio	Lote
Irbesartán/Hidroclorotiazida Aurovitas Ppain 300 mg/25 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Aurovitas Spain, S.A.U.	149918
Irbesartán Viso Farmacéutica 150 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Glenmark Arzneimittel GMBH	EIZ805A
Irbesartán Viso Farmacéutica 300 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Glenmark Arzneimittel GMBH	EIA1808A EIA1809A
Irbesartán/Hidroclorotiazida VISO Farmacéutica 150 mg/12,5 mg comprimidos recubiertos con película EFG	Glenmark Arzneimittel GMBH	EIA3801A EIA3802A EIA3803A

Por su parte, la Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido, ha solicitado el retiro preventivo de varios lotes de los Productos **Irbesartán/Hidroclorotiazida** 150/12.5 mg y 300/12.5 mg Tabletas fabricado por Actavis Group PTC EHF, debido a la posible contaminación con nitrosodietilamina (NDEA). Los lotes impactados por esta medida se describen en el Cuadro N°2.

Cuadro N°2: Lotes de Irbesartán retirados del mercado por la Agencia Reguladora de Medicamentos de Reino Unido, debido a la presencia de impurezas nitrogenadas:

Nombre	Laboratorio	Número de lote	Fecha de Expiración
Irbesartán/Hidroclorotiazida 150/12.5 mg	Actavis Group PTC EHF	150118	30/04/2020
Irbesartán/Hidroclorotiazida 300/12.5 mg		059118	31/03/2020
		099218	31/03/2020
		191418	31/05/2020

Además, el Ministerio de Salud de Canadá encontró que la Compañía Zhejiang Huahai Pharmaceutical, localizada en Linhai, China, no cumple con los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de principios activos farmacéuticos, basada en la revisión de la información proveniente de la inspección realizada por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA). En estos momentos Health Canada está evaluando el posible impacto del no cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación en el suministro y en el establecimiento de medidas para mitigar problemas de suministro o proteger la salud de la población.

Situación en Panamá:

- En Panamá se encuentran registrados diferentes productos farmacéuticos que contienen irbesartán como principio activo.
- No existen productos registrados fabricados por Glenmark Arzneimittel GMBH, Aurovitas Spain, S.A.U. o Actavis Group PTC EHF, Aurobindo Pharma Limited.
- El 6 de noviembre de 2018 a través del Comunicado 091/CNFC/DFV/DNFD se informa del retiro voluntario del mercado internacional de varios lotes de productos que contienen Irbesartan, fabricados con la materia prima de Aurobindo Pharma Limited y que este laboratorio no tiene productos registrados en el país.
- A través de la Circular N°158/CNFV/DFV/DNFD/2018 se solicita a los laboratorios fabricantes del principio activo Irbesartan, registrados en el país, que informen el proveedor de la materia prima.

Acciones de Seguimiento a realizar por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas:

- Comunicar esta información a través de la página web del Ministerio de Salud a fin de orientar a los profesionales de la salud.
- Evaluar la información que han estado suministrando los proveedores representantes de laboratorios farmacéuticos que comercializan productos que contienen irbesartán en Panamá, acerca de la fuente y certificación de la procedencia de la materia prima.
- Continuar informando sobre la información recibida de los proveedores de la materia prima empleada en la fabricación del producto.

Fuentes de Información:

1. Agencia Española de medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). En línea <<https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-ICM-CONT-01-2019-retirada-irbesartan.htm>>[Consulta: 21/01/2019]
2. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). En línea <<https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-actavis-group-ptc-ehf-recall-of-batches-of-irbesartan-hydrochlorothiazide-300-12-5mg-film-coated-tablets-and-irbesartan-hydrochlorothiazide-150-12-5mg-film-coated-tablets>>[Consulta: 21/01/2019]
3. Health canada. En línea <<http://www.healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2018/67870a-eng.php>>[Consulta: 21/01/2019]