

22 de abril de 2019

## Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de las Américas

### **Actualización: Impurezas tipo nitrosamina en antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II)**

Teniendo en cuenta los múltiples incidentes sucedidos en los últimos meses sobre contaminación de antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) con nitrosaminas (N-Nitrosodimetilamina - NDMA, N-Nitrosodietilamina - NDEA, Ácido N-Nitroso-N-Metil-4-aminobutírico - NMBA); la necesidad imperiosa de proteger la salud pública y al mismo tiempo de garantizar el no desabastecimiento de estos medicamentos estratégicos; y finalmente el gran volumen de información publicada al respecto; el Secretariado de la Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia a continuación resume las principales acciones y el estado actual de los incidentes relacionados a nivel de:

- la FDA de los Estados Unidos y
- la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

#### **FDA Estados Unidos**

La FDA ha concluido, a través de sus evaluaciones del riesgo que, aunque la exposición máxima posible a nitrosaminas (las cuales también son contaminantes ambientales conocidos, y se encuentran en agua y alimentos, incluyendo carnes, lácteos y vegetales) de quienes utilizan antagonistas del receptor de angiotensina II (ARA-II) parece ser menor; su presencia en medicamentos para el uso de la población es inaceptable. Desde que la primera impureza de nitrosamina se descubrió el verano pasado, la FDA ha publicado listas de productos afectados y los ha retirado del mercado; aunque, no obstante, al mismo tiempo ha identificado 40 ARA-II que no contienen ninguna impureza tipo nitrosamina conocida. La evaluación ha tenido en cuenta las pruebas de impurezas realizadas por laboratorios de la FDA, una evaluación del proceso de manufactura utilizado por múltiples fabricantes del fármaco y otra información disponible de los fabricantes y reguladores internacionales.

Se continúa trabajando de forma cercana con los fabricantes para retirar rápidamente del mercado los productos que contengan la impureza de nitrosamina a niveles mayores que los límites provisionales aceptables. Dado que el retiro de estos productos del mercado ha tenido impacto a nivel del acceso (i.e. valsartán ya se encuentra en desabastecimiento y otros productos potencialmente lo harán de igual forma), la FDA no está objetando la distribución temporal de lotes específicos de losartán que contengan impurezas sobre el límite aceptable de ingestión

provisional, por un corto periodo de tiempo. Tras una evaluación cuidadosa de los datos de seguridad y consideración de los beneficios y los riesgos a los pacientes, se ha considerado crítico que los pacientes tengan acceso a estos medicamentos mientras el losartán libre de impurezas se fabrica. Se estima que esto no significará un incremento significativo del riesgo de cáncer por el tiempo que debería tomar reabastecer el mercado de losartán libre de impurezas. La agencia espera que muchas compañías puedan fabricar losartán sin impurezas de nitrosaminas en aproximadamente seis meses. Se reitera que los riesgos (ej. accidente cerebro vascular) de discontinuar abruptamente estos medicamentos son altamente mayores que el bajo riesgo asociado a la continuación de la medicación con estas impurezas.

La FDA ha hecho público el método de cromatografía de gases/espectrometría de masas, que se encuentra utilizando al momento, que permite a fabricantes y reguladores detectar y cuantificar NDMA y NDEA en valsartán (principio activo) y en producto terminado. De igual forma, ha enviado una carta a los fabricantes y aplicantes a registro para informarles sobre factores que pueden contribuir a la formación de impurezas nitrosaminas durante el proceso de manufactura (las cuales se entiende que pueden ser generadas cuando reacciones y reactivos específicos están presentes durante la manufactura del IFA) y reiterando los pasos que deben seguir para asegurar que las impurezas no se encuentren presentes en el futuro. Adicionalmente, la carta enfatiza la posibilidad de materias primas contaminadas, incluyendo especialmente solventes y catalizadores (particularmente cuando son reusados). Los fabricantes deben determinar si las materias primas que utilizan fueron recicladas, o previamente usadas, incluso si esto no se declara por parte del proveedor. De igual forma se ha instado a los fabricantes a estar alerta y a asegurar que los materiales que reciben de sus proveedores estén libres de nitrosaminas, incluyendo cuando consideren nuevos proveedores.

Los pacientes deberán continuar tomando su medicación hasta que el farmacéutico proporcione un reemplazo o su médico proporcione una opción de tratamiento alternativa - incluso si tienen conocimiento de que su ARA-II se está retirando.

A pesar del riesgo muy bajo asociado con el uso de los ARA-II afectados, la FDA reconoce que estos medicamentos se pueden producir sin ninguna impureza de nitrosaminas y está trabajando con los fabricantes en este sentido. Se continuará priorizando la investigación en este asunto y se proporcionarán actualizaciones a consumidores, prestadores de servicios de salud e industria en beneficio de la seguridad de los pacientes.

**Fuentes:**

- **(Múltiple)** FDA updates on angiotensin II receptor blocker (ARB) recalls including valsartan, losartan and irbesartan. Online at:  
<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm613916.htm>
- Statement from FDA Commissioner Scott Gottlieb, M.D., and Janet Woodcock, M.D., director of the Center for Drug Evaluation and Research on the agency's list of known nitrosamine-free valsartan and ARB class medicines, as part of agency's ongoing efforts to resolve ongoing safety issue. Online at:  
<https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm635251.htm>