

## Informe CIME

### Impurezas encontradas en antagonistas de los receptores de angiotensina II

Mariana Caffaratti

Av. Medina Allende y Haya de la Torre - 2do piso, Edificio Ciencias 2 - Facultad de Ciencias Químicas  
Universidad Nacional de Córdoba - Ciudad Universitaria - CP 5000 - Córdoba (Argentina)

Correo electrónico: [cimecord@fcq.unc.edu.ar](mailto:cimecord@fcq.unc.edu.ar)

Teléfonos: (0351) 5353885 o 5353865 (int. 53359)

Informe solicitado por el **Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Córdoba (CFC)** en el marco del convenio específico de cooperación entre la FCQ-UNC y el CFC.



Este informe fue elaborado considerando la preocupación, por parte de pacientes y profesionales de la salud, debido a la presencia de impurezas en medicamentos pertenecientes al grupo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II).

### Introducción

Desde julio del 2018, en varios países, se retiraron del mercado medicamentos pertenecientes al grupo de los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II) debido a la presencia de impurezas que previamente no habían sido detectadas. Esta problemática ha generado cierta preocupación por parte de pacientes y profesionales de la salud, por lo que se ha elaborado este informe con las preguntas más frecuentes sobre el tema.

### ¿Qué son los antagonistas de los receptores de angiotensina II?

Los antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA-II), también conocidos como “sartanes”, son fármacos que actúan bloqueando los receptores de la angiotensina II, una hormona que contrae los vasos sanguíneos y hace que aumente la presión arterial.

Los ARA-II son medicamentos de amplio consumo, sobre todo en el tratamiento de la hipertensión arterial, la insuficiencia cardíaca y la insuficiencia renal crónica.<sup>1,2</sup>

Pertenecen a este grupo los siguientes fármacos: candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.<sup>1,3</sup>

### ¿Cuáles fueron las impurezas detectadas?

Las impurezas en los ARA II son **N-Nitrosodimetilamina (NDMA)** y **N-Nitrosodietilamina (NDEA)**, clasificadas como probables carcinógenos en humanos. Y, más recientemente, se

ha identificado una tercera impureza, el ácido **N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA)**, también con potencial carcinogénico.

Dichas impurezas no estaban identificadas en este grupo de medicamentos y, por lo tanto, no se detectaban en los ensayos de rutina.<sup>1-3</sup>

### ¿Cómo se generaron estas impurezas?

Las impurezas se generaron en el curso de los procesos de manufactura, en dos fábricas, en China y en India.<sup>1</sup>

Estas impurezas se pueden formar durante la fabricación de fármacos que contienen un anillo tetrazol en su estructura, como es el caso de los ARA II.<sup>2</sup>

También es posible que las impurezas estuvieran presentes en ciertos ARA II, por la utilización durante el proceso de fabricación de equipos o reactivos contaminados y por un incorrecto seguimiento de las buenas prácticas de fabricación.<sup>2,3</sup>

### ¿Qué medidas tomaron las agencias sanitarias al respecto?

- **Agencia Europea de Medicamentos (EMA)**

En julio de 2018, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA inició un proceso de revisión, que comenzó con valsartán y luego se extendió a todos los ARA II.

Esta agencia informó, en enero de 2019, que los fabricantes de ARA II deberán revisar sus procesos de fabricación y establecer ensayos que permitan detectar cantidades mínimas de nitrosaminas. Para realizar los cambios necesarios en sus procesos de fabricación, las compañías contarán con un periodo de transición de dos años. Tras este periodo, los fabricantes deberán demostrar que los medicamentos no tienen niveles cuantificables de estas impurezas antes de que puedan utilizarse en la Unión Europea.<sup>2,4</sup>

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

En julio de 2018, la AEMPS retiró del mercado de España, varios medicamentos que contenían valsartán, tras la detección de impurezas. Y en enero de 2019 retiró medicamentos que contenían irbesartán, por el mismo motivo.<sup>5,6</sup>

- **Food and Drug Administration (FDA)**

La FDA anunció en julio de 2018, el retiro voluntario del mercado de varios medicamentos que contenían valsartán, tras la detección de N-nitrosodimetilamina (NDMA).<sup>7</sup>

Posteriormente, en enero de 2019, la FDA informó la retirada de un número elevado de productos que contenían ARA II, ya que se había identificado la presencia de dos probables carcinógenos en los medicamentos a base de valsartán, irbesartán y losartán. Respecto a candesartán y olmesartán, la FDA ha comenzado a examinarlos.<sup>3</sup>

En abril de 2019, la FDA publicó una lista de 40 especialidades medicinales que contienen ARA II libres de nitrosaminas. Previo a su publicación, se realizaron evaluaciones en los productos incluidos a fin de establecer que son libres de impurezas.<sup>8</sup>

- **Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)**

En Julio de 2018, la ANMAT publicó una alerta por retiro preventivo de algunos lotes de productos que contenían el ingrediente farmacéutico valsartán. Esta alerta se realizó en

base a un análisis de la evidencia científica disponible, bajo los principios de precaución e incertidumbre de dicho ingrediente farmacéutico activo, elaborado por el fabricante Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. Ltd en China.

Además, se añadió un listado con todos los lotes de productos que se retiraron del mercado en ese momento, aclarando que el problema se limita a una impureza potencialmente citotóxica hallada en la materia prima proveniente de este fabricante.<sup>9</sup>

### **¿Todos los ARA II están afectados?**

No todos los productos que contienen valsartán, irbesartán o losartán han sido retirados. Solo se retiraron aquellos lotes donde se encontraron impurezas.

Respecto a candesartán y olmesartán, la FDA ha comenzado a examinarlos. Todavía no está claro si los fabricantes también utilizaron un procedimiento de síntesis que implica un riesgo de introducir impurezas genotóxicas en productos que contienen olmesartán o candesartán; dado que las estructuras químicas de estos dos fármacos también contienen tetrazoles.<sup>1,3</sup>

La tarea de determinar qué productos podrían estar afectados por métodos inseguros de síntesis de tetrazoles es muy complicada, y deberá ser de escala global.<sup>3</sup>

### **¿Cuál sería el posible riesgo para los pacientes?**

Teniendo en cuenta los resultados de las últimas pruebas sobre el principio activo valsartán que contiene NDMA de Zhejiang Huahai, la EMA comunicó que el riesgo de cáncer a lo largo de la vida se considera bajo, y lo estimó en el orden de 1 en 5000, para un paciente adulto que haya tomado un medicamento de valsartán afectado a la dosis más alta (320 mg) todos los días de julio de 2012 a julio de 2018.

La evaluación de riesgos de la EMA, se basa en los niveles promedio de NDMA en la sustancia activa producida por Zhejiang Huahai desde 2012 (cuando la compañía cambió su proceso de fabricación) y en el supuesto de que todo el NDMA se transfiere al producto final.<sup>10,11</sup>

Por su parte, los funcionarios de la FDA creen que los pacientes en EEUU han estado ingiriendo ARA II que contenían impurezas carcinógenas durante unos cuatro años. Además, estimaron que puede haber un caso adicional de cáncer por cada 8000 pacientes que tomaron diariamente la dosis más alta de valsartán con NDMA, durante los cuatro años enteros.<sup>1,3</sup>

Los pacientes que están bajo tratamiento con dosis más bajas o durante periodos de tiempo más cortos tendrían un riesgo menor.<sup>3,10,11</sup>

Es importante tener en cuenta que no existe un riesgo inmediato para los pacientes. Por lo que, aquellos pacientes que estén tomando los medicamentos afectados, no deben modificar su tratamiento sin antes consultar a su médico o farmacéutico.<sup>3</sup>

### **¿Cómo impacta este problema en los pacientes, profesionales y sistemas de salud?**

Se estima que solo en el año 2016, en Estados Unidos se realizaron más de 61 millones de prescripciones de valsartán, irbesartán, o losartán. Y se ha informado que, desde julio de 2018, una tercera parte de todas las retiradas de medicamentos en ese país, han sido de

ARA II. Aunque no todos los productos que contienen valsartán, irbesartán o losartán han sido retirados, estas medidas han tenido un impacto importante. Entre tanto, algunos fabricantes de valsartán, irbesartán o losartán no afectados por este problema han aprovechado para aumentar los precios de sus productos.

La responsabilidad de la respuesta a esta crisis ha recaído en médicos clínicos, farmacéuticos y sistemas de salud, la mayoría de los cuales carecen de la infraestructura o los recursos necesarios para responder rápidamente a las preocupaciones de los pacientes.

Mientras tanto, el médico clínico que cambia el fármaco ARA II de un paciente, se enfrenta al reto de seleccionar una dosis equipotente de una formulación diferente, o de un fármaco diferente, a menudo sin disponer de la información necesaria de estudios de comparación directa entre estos fármacos. Para evitar la hiperpotasemia, la hipotensión, la hipertensión insuficientemente tratada y las posibles interacciones farmacológicas, serán necesarias más solicitudes de análisis, comunicaciones con el paciente o más visitas para comprobar y eventualmente revisar la dosificación del nuevo producto.

Dado que los retiros de los productos contaminados se han producido lentamente en un período de varios meses, algunos médicos han modificado el tratamiento con el primer fármaco retirado (valsartán), a otro que fue retirado posteriormente (irbesartán o losartán). Las repetidas modificaciones del tratamiento han afectado todavía más la confianza de los pacientes en su médico, su institución sanitaria, la cadena de suministro de medicamentos o todos ellos.

Esta problemática ha puesto de manifiesto varias cuestiones, como la preparación de los sistemas de salud para responder al retiro de medicamentos, y la confianza en los laboratorios fabricantes y distribuidores de medicamentos, además de poner en relieve, la regulación de la fabricación de medicamentos en el mercado global.<sup>1</sup>

### **¿Qué ocurre actualmente en Argentina respecto a los ARA II?**

Desde el retiro de lotes de productos que contenían valsartán en julio de 2018, la autoridad sanitaria ANMAT no ha emitido hasta el momento ningún comunicado oficial, respecto a otros ARA II comercializados en Argentina.

La Red Provincial de Vigilancia Farmacéutica del Colegio de Farmacéuticos de Prov. de Buenos Aires publicó, en febrero de 2019, un informe de interés sobre las especialidades medicinales que contienen irbesartán en Argentina. Luego de consultar al laboratorio Sanofi (único que comercializa especialidades medicinales que contienen valsartán en Argentina), este informó que los productos irbesartán de Sanofi en Argentina (Aprovel®, CoAprovel® y Aprovasc®) se fabrican exclusivamente con principio activo "in-house" de Sanofi y no con principios activos provistos por otras empresas farmacéuticas o proveedores. Sanofi ha confirmado a las Autoridades Europeas (EMA), FDA y otras Autoridades Sanitarias que las impurezas NDEA o NDMA no se detectan en sus productos que contienen irbesartán, elaborado con su único proceso de fabricación interno.<sup>12</sup> Sin embargo, como se mencionó anteriormente, ANMAT no ha emitido ninguna comunicación oficial al respecto.

**Agradecimientos:** a las Dras. Nuñez Montoya, Vallejo y Bollati, miembros del Comité Editorial, por la revisión del manuscrito. A la estudiante Antonella Culasso por su colaboración en la búsqueda de información.

---

**Comité Editorial** (Resolución HCD 1196/2017 FCQ-UNC)

Dras. Susana Nuñez Montoya, Mariana Vallejo, Analía Valdomero, Flavia Bollati, Natalia Ángel Villegas y Mgter. Carolina Romañuk.

---

## Bibliografía

- 1- Sistema de Información Esencial en Terapéutica y Salud (Sietes). Ref. ID 103055 Byrd JB, Chertow GM, Bhalla V. Hypertension hot potato — Anatomy of the angiotensin-receptor blocker recalls [Internet] [acceso: 23/05/19]. Disponible en: <http://www.sietes.org/buscar/cita/103055>
- 2- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Presencia de nitrosaminas en los medicamentos denominados “sartanes”. Conclusión de la revisión de la agencia europea de medicamentos [Internet] [acceso: 21/05/19]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/docs/NI-MUH\\_4-2019-arbitraje-sartanes.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/docs/NI-MUH_4-2019-arbitraje-sartanes.pdf)
- 3- Food and Drug Administration Questions and Answers: Impurities found in certain generic angiotensin II receptor blocker (ARB) products [Internet] [acceso: 23/05/19]. Disponible en: <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm626122.htm#impurities>
- 4- European Medicines Agency. Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities [Internet] [acceso: 21/05/19]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/angiotensin-ii-receptor-antagonists-sartans-containing-tetrazole-group>
- 5- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen valsartán [Internet] [acceso: 21/05/19]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI\\_ICM-CONT\\_08-2018-retirada-valsartan.htm](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_08-2018-retirada-valsartan.htm)
- 6- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Retirada de lotes de irbesartán [Internet] [acceso: 21/05/19]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-ICM-CONT-01-2019-retirada-irbesartan.htm>
- 7- Food and Drug Administration. FDA announces voluntary recall of several medicines containing valsartan following detection of an impurity [Internet] [acceso: 21/05/19]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-announces-voluntary-recall-several-medicines-containing-valsartan-following-detection-impurity>
- 8- Food and Drug Administration. FDA Statement 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 [Internet] [acceso: 23/05/19]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-statement-agencys-list-known-nitrosamine-free-valsartan-and-arb-class-medicines-part-agencys>
- 9- Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología Médica. Retiro preventivo de algunos lotes de productos que contienen el ingrediente farmacéutico activo “Valsartán” [Internet] [acceso: 21/05/19]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/retiro-preventivo-de-algunos-lotes-de-productos-que-contienen-el-ingrediente-farmacaceutico>
- 10- Red de Centros de Información de Medicamentos de Latinoamérica y el Caribe RedCIMLAC. EMA: El riesgo de NDMA del valsartán sigue siendo bajo [Internet] [acceso: 31/05/19]. Disponible en: [https://web2.redcimlac.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=2205:ema-el-riesgo-de-ndma-del-valsartan-sigue-siendo-bajo&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40](https://web2.redcimlac.org/index.php?option=com_content&view=article&id=2205:ema-el-riesgo-de-ndma-del-valsartan-sigue-siendo-bajo&catid=5:alertas-sanitarias&Itemid=40)
- 11- European Medicines Agency. Update on review of valsartan medicines. Risk from NDMA remains low, a related substance NDEA also being investigated. [Internet] [acceso: 21/05/19]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/update-review-valsartan-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/update-review-valsartan-medicines_en.pdf)

12- Red provincial de vigilancia farmacéutica, Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Córdoba. Reporte N° 214, Febrero 2019.

Este **informe** es una publicación del Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), destinado a profesionales sanitarios y público, disponible *on-line* en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/publicaciones.htm>

La información brindada por el CIME-FCQ-UNC tiene por objeto promover el uso racional del medicamento. No se suministra asesoramiento médico específico. Los artículos y notas publicados por el CIME-FCQ-UNC no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin autorización escrita previa y expresa.