



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

17 de abril de 2019  
EMA/248364/2019 Rev1

## Medicamentos denominados «sartanes»: las compañías deberán revisar los procesos de fabricación para evitar la presencia de impurezas de nitrosaminas

El 31 de enero de 2019, la EMA recomendó a las compañías fabricantes de medicamentos para la tensión arterial del grupo de los «sartanes» (también conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II) que revisasen sus procesos de fabricación para evitar la presencia de impurezas de nitrosaminas.

Las compañías dispondrán de un periodo de transición para realizar cualquier cambio necesario, durante el cual se aplicarán unos límites provisionales estrictos para los niveles de estas impurezas. Transcurrido este periodo, las compañías deberán demostrar que sus productos del grupo de los «sartanes» no contienen niveles cuantificables de estas impurezas antes de que puedan utilizarse en la UE.

Estas recomendaciones están en consonancia con la revisión realizada por la EMA sobre la N-nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-nitrosodietilamina (NDEA), que se clasifican como probables carcinógenos humanos (sustancias que podrían causar cáncer) y que se han detectado en algunos medicamentos del grupo de los «sartanes».

En la inmensa mayoría de los «sartanes» no se detectaron impurezas o estaban presentes en niveles muy bajos.

En la revisión se realizó una estimación del mayor riesgo posible de cáncer atribuible a estas impurezas. Se concluyó que si 100 000 pacientes tomaran la dosis máxima del valsartán fabricado por [Zhejiang Huahai](#) (donde se identificaron los niveles más elevados de impurezas) todos los días durante 6 años, podrían aparecer 22 casos adicionales de cáncer debido a la NDMA a lo largo de la vida de esos 100 000 pacientes. La NDEA presente en estos medicamentos podría dar lugar a 8 casos más en 100 000 pacientes que tomaran la dosis máxima del medicamento todos los días durante 4 años.<sup>1</sup>

Las estimaciones se han extrapolado a partir de estudios en animales y son muy bajas en comparación con el riesgo de cáncer a lo largo de la vida en la UE (1 de cada 2).

---

<sup>1</sup> Los periodos de 6 y 4 años hacen referencia al tiempo durante el cual se cree que la NDMA y la NDEA han estado presentes en el valsartán fabricado por Zhejiang Huahai.



## Cómo llegaron las impurezas a los «sartanes»

Antes de junio de 2018, la NDMA y la NDEA no se encontraban entre las impurezas identificadas en los «sartanes» y, por tanto, su detección no formaba parte de los ensayos rutinarios.

Ahora se sabe que estas impurezas se pueden formar durante la producción de aquellos «sartanes» que contienen una estructura anular específica, conocida como anillo de tetrazol, en determinadas condiciones y al utilizar determinados disolventes, reactivos y otras materias primas. Además, es posible que algunos «sartanes» presentaran impurezas porque los fabricantes hubieran utilizado inadvertidamente equipos o reactivos contaminados en el proceso de fabricación.

A partir de ahora, las compañías deben adoptar medidas para evitar la presencia de estas impurezas y realizar ensayos rigurosos de sus productos.

## Ensayos que deberán realizarse durante y después del periodo de transición

Aunque el objetivo es la ausencia de impurezas cuantificables de nitrosaminas en los «sartanes», se han establecido unos límites provisionales para la NDMA y la NDEA en consonancia con las directrices internacionales actuales.<sup>2</sup>

No se permitirán en la UE los productos que contengan impurezas por encima de estos límites ni los productos que contengan ambas nitrosaminas en cualquier concentración.

Los límites se basan en la ingesta máxima diaria de cada impureza determinada a partir de estudios en animales: 96,0 nanogramos para la NDMA y 26,5 nanogramos para la NDEA. Al dividir estos valores por la dosis diaria máxima de cada principio activo se obtiene el límite en partes por millón (véase la tabla 1).

El periodo de transición, que tendrá 2 años de duración, permitirá a las compañías introducir los cambios necesarios en sus procesos de fabricación y establecer sistemas de ensayos que permitan detectar cantidades mínimas de estas impurezas.

Después del periodo de transición, las compañías deberán descartar la presencia de niveles aún más bajos de NDEA o NDMA en sus productos (< 0,03 partes por millón).

**Table 1.** Límites provisionales para las impurezas de NDMA y NDEA

| Principio activo<br>(dosis máx. diaria) | NDMA                          |              | NDEA                          |              |
|---|-------------------------------|--------------|-------------------------------|--------------|
|   | Consumo diario<br>máximo (ng) | Límite (ppm) | Consumo diario<br>máximo (ng) | Límite (ppm) |
| Candesartán (32 mg)                     | 96,0                          | <b>3,000</b> | 26,5                          | <b>0,820</b> |
| Irbesartán (300 mg)                     | 96,0                          | <b>0,320</b> | 26,5                          | <b>0,088</b> |
| Losartán (150 mg)                       | 96,0                          | <b>0,640</b> | 26,5                          | <b>0,177</b> |
| Olmesartán (40 mg)                      | 96,0                          | <b>2,400</b> | 26,5                          | <b>0,663</b> |
| Valsartán (320 mg)                      | 96,0                          | <b>0,300</b> | 26,5                          | <b>0,082</b> |

<sup>2</sup> Directriz del Consejo Internacional de Armonización de los Requisitos Técnicos para el Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH): M7(R1)

## Investigación continua

La EMA y las autoridades nacionales seguirán investigando la presencia de impurezas de nitrosaminas en los medicamentos, lo que incluirá otras impurezas como N-nitrosoetilisopropilamina (EIPNA), N-nitrosodiisopropilamina (DIPNA) y ácido N-nitroso-N-metilaminobutírico (NMBA).

Las autoridades de la UE también tendrán en cuenta lo aprendido tras esta revisión para mejorar la identificación y el tratamiento de las impurezas en los medicamentos.

Las recomendaciones de la EMA sobre la NDMA y la NDEA se enviaron a la Comisión Europea, que emitió un dictamen jurídicamente vinculante. En la página web de la EMA se ha publicado un informe de evaluación que facilita más detalles sobre la revisión.

## Información destinada a los pacientes

- Existe un riesgo muy bajo de que las impurezas de nitrosaminas en las concentraciones previamente identificadas en algunos medicamentos del grupo de los «sartanes» puedan causar cáncer en humanos.
- Desde que se observaron estas impurezas por primera vez en algunos «sartanes», las autoridades sanitarias de la UE han estado trabajando para proteger la salud de los pacientes. Después de realizar los ensayos correspondientes, algunos medicamentos han sido retirados de las farmacias y ya no se utilizan en la UE.
- La EMA está adoptando medidas adicionales para evitar la presencia de estas impurezas en futuros lotes de «sartanes».
- Se ha puesto en funcionamiento un riguroso programa de ensayos para garantizar que los medicamentos del grupo de los «sartanes» presenten un grado de seguridad aceptable.
- No debe dejar de tomar ningún medicamento del grupo de los «sartanes» sin consultar antes con su médico.
- Si tiene alguna duda acerca de su medicamento o de cualquier medicamento que haya tomado anteriormente, consulte a su médico o farmacéutico. También puede contactar con la [agencia nacional de medicamentos](#) de su país.

## Información destinada a los profesionales sanitarios

- Las nitrosaminas actúan como potentes carcinógenos para los animales y como probables carcinógenos en humanos.
- Estas impurezas pueden formarse durante la producción de aquellos «sartanes» que contienen un anillo de tetrazol cuando se cumplen determinadas condiciones reactivas o al utilizar materiales contaminados.
- En el caso de la NDMA, la etapa clave radica en la dimetilamina (DMA), que forma la impureza en presencia de nitritos, habitualmente en condiciones ácidas. Una etapa similar, en la que interviene la dietilamina (DEA), se asocia a la presencia de NDEA.
- Se ha puesto en funcionamiento un riguroso programa de ensayos para garantizar que los «sartanes» presenten un grado de seguridad aceptable.
- En caso de que sea necesario retirar más productos o adoptar otras medidas, las autoridades nacionales le informarán de las acciones que deban emprenderse.

- A partir de ahora, los fabricantes deberán revisar ahora sus procesos de fabricación para evitar la presencia de nitrosaminas.

---

### **Información adicional sobre el medicamento**

La revisión incumbe a candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán, que pertenecen a una clase de medicamentos denominados «sartanes» (también conocidos como antagonistas de los receptores de la angiotensina II).

Estos medicamentos tienen una estructura anular específica (tetrazol) cuya síntesis podría dar lugar a la formación de impurezas de nitrosaminas. En la revisión no se incluyeron otros medicamentos del mismo grupo que no contienen este anillo, como azilsartán, eprosartán y telmisartán.

Estos medicamentos se utilizan para tratar a pacientes con hipertensión (tensión arterial alta) y a pacientes con ciertas enfermedades cardíacas o renales. Actúan bloqueando la acción de la angiotensina II, una hormona que contrae los vasos sanguíneos y hace que aumente la tensión arterial.

### **Más información sobre el procedimiento**

La revisión de los medicamentos con valsartán se inició a petición de la Comisión Europea el 5 de julio de 2018 de conformidad con el [artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE](#). El 20 de septiembre de 2018 se amplió la revisión para incluir los medicamentos que contienen candesartán, irbesartán, losartán y olmesartán.

Dicha evaluación corrió a cargo del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, responsable de los aspectos relacionados con los medicamentos de uso humano, que emitió el dictamen de la Agencia. El dictamen del CHMP se remitió a la Comisión Europea, que emitió los dictámenes definitivos jurídicamente vinculantes para los medicamentos involucrados entre el [2 de abril](#) y el [17 de abril](#) de 2019, son aplicables en todos los Estados miembros de la UE.