

Para:

▪ Dirección General de Salud Pública	▪ Dirección Nacional de Provisión de Servicios de Salud
▪ Dirección de Medicamentos e Insumos para la Salud	▪ Dirección Nacional de Promoción de la Salud
▪ Dirección Nacional de Servicios Ejecutivo de los Servicios y Prestación en Servicio en Salud/CSS	▪ Dirección Nacional de los Servicios de la Salud
▪ Dirección Médica del Hospital Santo Tomás	▪ Dirección Médica del Hospital del Niño
▪ Dirección Médica del Instituto Oncológico Nacional	▪ Dirección Médica del Complejo Hospitalario Metropolitano Dr. A. A. M. de la Caja de Seguro Social
▪ Presidencia de la Comisión de Medicamentos /CSS	▪ Presidencia de la Comisión de Medicamentos de Panamá/MINSA
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Los Santos	▪ Almacén Nacional de Medicamentos e Insumos Sanitarios
▪ Dirección de Farmacias a Nivel Nacional de la CSS	▪ Jefatura de Farmacia del CHMDAAM
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de San Miguelito	▪ Dirección Médica de la Región Metropolitana de Salud
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Herrera	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Chiriquí
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Panamá Este	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Colón
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Ngöbe Bugle	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Darién
▪ Dirección Médica de la Región de Panamá Oeste	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Guna Yala
▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Bocas del Toro	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Coclé
▪ Dirección Médica del Hospital Nacional	▪ Dirección Médica de la Región de Salud de Veraguas
▪ Dirección Médica del Hospital Santa Fe	▪ Dirección Médica del Hospital de Río Abajo
▪ Dirección Médica Del Centro Médico Paitilla	▪ Dirección Médica del Hospital San Fernando
▪ Gerente de Farmacia El Machetazo	▪ Dirección Médica del Hospital Punta Pacífica
▪ Gerente Farmacia El Javillo	▪ Gerente de Farmacia Riba Smith
▪ Gerente de Farmacia Revilla	▪ Gerente de Farmacia Arrocha
▪ Gerente de Farmacia Metro	▪ Gerente de Farmacia del Super 99
▪ Decanato de la Facultad de Odontología de la Universidad de Panamá	▪ Decanato de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Panamá
▪ Decanato de la Facultad de Medicina de la Universidad de Panamá	▪ Decanato de la Facultad de Enfermería de la Universidad de Panamá

De: *Lisbeth Tristán de Brea*
MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

Asunto: Nota de Seguridad de Medicamento

Fecha: 13 de marzo de 2019

Adjunto la nota de seguridad 026/CNFV/DFV/DNFD de 11 de marzo de 2019, titulada: **RETIRO VOLUNTARIO DEL MERCADO INTERNACIONAL DE ALGUNOS LOTES DE ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA NO COMERCIALIZADOS EN PANAMÁ**”.

Le solicitamos haga extensiva esta nota de seguridad de medicamentos a otros profesionales de la salud.

Atentamente,
LTB/jdl/md

0026/CNFV/DFV/DNFD
11 de marzo de 2019

Para: PROFESIONALES DE LA SALUD Y PACIENTES

Mistau de Brea
De: **MAGISTRA LISBETH TRISTÁN DE BREA**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas

NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

RETIRO VOLUNTARIO DEL MERCADO INTERNACIONAL DE ALGUNOS LOTES DE ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA NO COMERCIALIZADOS EN PANAMÁ

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 DE MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

Dando seguimiento al tema de las impurezas nitrogenadas, las Agencias Reguladoras de Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), España (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS), Reino Unido (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency, MHRA) y Canadá (Health Canada) han publicado el retiro voluntario de varios lotes de los antagonistas de receptores de angiotensina II (Valsartán, Losartán e Irbesartán solo o en combinación), debido a la detección de trazas de impurezas de nitrosaminas por encima de la ingesta diaria aceptable establecida por la FDA y EMA (Cuadro n°1).

Cuadro N° 1: Lotes de sartanes retirados del mercado internacional, pero que no se comercializan en Panamá

Agencia	Nombre comercial	Laboratorio fabricante	N° de lotes afectados	Impureza detectada	Proveedor de la MP	Enlace de información
FDA (Estados Unidos)	Losartán Potásico Tabletas USP	Torrent Pharmaceuticals Limited	10	NDEA	Hetero Labs Ltd	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm629261.htm
	Losartán Potásico Tabletas USP	Torrent Pharmaceuticals Limited	60	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm629693.htm
	Losartán Potásico/ Hidroclorotiazida Tabletas USP	Torrent Pharmaceuticals Limited	54	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm629693.htm
	Losartán Potásico 100 mg/ Hidroclorotiazida 25 mg Tabletas USP	Macleods Pharmaceuticals Limited	1	NDEA	Hetero Labs Ltd	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm631880.htm
	Losartán Potásico 25, 50 y 100 mg tabletas USP	Camber Pharmaceuticals	87	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm632395.htm
	Irbesartán	Prinston Pharmaceuticals, Inc	1	NDEA	Zhejiang Huahai Pharmaceutica ls	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm629627.htm
	Irbesartán/ Hidroclorotiazida Tabletas	Prinston Pharmaceuticals, Inc	7	NDEA	Zhejiang Huahai Pharmaceutica ls	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm629627.htm
	Amlodipina/ Valsartán Tabletas	Mylan Pharmaceuticals	26	NDEA	Mylan Laboratories Ltd	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm627647.htm
	Valsartán Tabletas	Mylan Pharmaceuticals	51	NDEA	Mylan Laboratories Ltd	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm627647.htm
	Valsartán/ Hidroclorotiazida	Mylan Pharmaceuticals	27	NDEA	Mylan Laboratories Ltd	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm627647.htm

FDA (Estados Unidos)	Valsartán Tabletas Valsartán/ Hidroclorotiazida	Aurobindo Pharma	80	NDEA	Aurobindo	https://www.fda.gov/safety/recalls/ucm629213.htm
	Amlodipina/ Valsartán Tabletas Valsartán Tabletas USP 160 mg	American Health Packaging	1	NDEA	Aurobindo Pharma	https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm632924.htm
AEMPS (España)	Irbesartán Mabo 75 mg comprimidos recubiertos	Mabo pharma, S. A.	1	N- nitrosaminas	Zhejiang Huahai Pharmaceutica ls	https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-ICM-CONT-01-2019-retirada-irbesartan.htm
	Irbesartán Mabo 300 mg comprimidos recubiertos	Mabo pharma, S. A.	1	N- nitrosaminas	Zhejiang Huahai Pharmaceutica ls	https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-ICM-CONT-01-2019-retirada-irbesartan.htm
	Irbesartán Sandoz 150 mg comprimidos EFG	Sandoz Farmacéutica, S. A.	1	N- nitrosaminas	Zhejiang Huahai Pharmaceutica ls	https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-ICM-CONT-01-2019-retirada-irbesartan.htm
	Irbesartán Sandoz 300 mg comprimidos EFG	Sandoz Farmacéutica, S. A.	1	N- nitrosaminas	Zhejiang Huahai Pharmaceutica ls	https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-ICM-CONT-01-2019-retirada-irbesartan.htm
	Irbesartán Stada 300 mg comprimidos EFG	Laboratorios Stada, S. L.	3	N- nitrosaminas	Zhejiang Huahai Pharmaceutica ls	https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/NI-ICM-CONT-01-2019-retirada-irbesartan.htm
MHRA (Reino Unido)	Irbesartán 150 mg comprimidos recubiertos	Macleods Parma UK, LTD	1	NDEA	No indica	https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-macleods-pharma-uk-limited-irbesartan-150mg-film-coated-tablets-pl-34771-0079-mdr-94-06-18
	Irbesartán 300 mg comprimidos recubiertos	Macleods Parma UK, LTD	2	NDEA	No indica	https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-macleods-pharma-uk-limited-irbesartan-150mg-film-coated-tablets-pl-34771-0079-mdr-94-06-18
	Irbesartán 300 mg comprimidos recubiertos	Actavis Pharma UK Ltd	2	NDEA	No indica	https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-actavis-group-ptc-ehf-irbesartan-300mg-film-coated-tablets-pl-30306-0108-and-irbesartan-hydrochlorothiazide-300-25mg-film-coated-tablets-pl-30306-0267-mdr-94-06-18
	Irbesartán/ Hidroclorotiazida 300/25 mg comprimidos recubiertos	Actavis Pharma UK Ltd	2	NDEA	No indica	https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-actavis-group-ptc-ehf-irbesartan-300mg-film-coated-tablets-pl-30306-0108-and-irbesartan-hydrochlorothiazide-300-25mg-film-coated-tablets-pl-30306-0267-mdr-94-06-18
Health Canada	Teva- Losartan/HCTZ 50/12.5 mg	Teva Canada	2	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php
	Apo-Losartan 25, 50 y 100 mg	Apotex Inc	10	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php
	Apo-	Apotex Inc	5	NMBA	Hetero Labs	https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php

	Losartan/HCTZ, 50/12.5 mg				Ltd	.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php
Health Canada	Apo- Losartan/HCTZ, 100/12.5 mg	Apotex Inc	4	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php
	Apo- Losartan/HCTZ, 100/25 mg	Apotex Inc	4	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php
	Losartan 25, 50 y 100 mg	Pro Doc Limitée	10	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php
	PMS-Losartan 25, 50 y 100 mg	Pharmascience Inc	18	NMBA	Hetero Labs Ltd	https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php

Las impurezas detectadas son conocidas como N-nitrosoaminas e incluyen a los siguientes compuestos: nitrosodimetilamina (NDMA), nitrosodietilamina (NDEA) y ácido N-metilnitrosobutírico (NMBA). La NDEA y NDMA son sustancias que se encuentran naturalmente en ciertos alimentos, agua potable, contaminación del aire y procesos industriales. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer, la NDMA, NDEA y NMBA son clasificados como probables carcinógenos en humanos.

La EMA ha establecido límites temporales estrictos para estas impurezas (cuadro N°2), dando un periodo de dos años para que los laboratorios fabricantes modifiquen los procesos de fabricación, a fin que luego de este periodo, no se detecten niveles de estas impurezas.

Cuadro N° 2: Límites temporales para las impurezas NDMA y NDEA

Medicamento	Dosis máxima diaria (mg/día)	Ingesta aceptable de NDMA (ng/día)	Ingesta aceptable de NDMA (ppm)	Ingesta aceptable de NDEA (ng/día)	Ingesta aceptable de NDEA (ppm)
Valsartán	320	96	0.3	26.5	0.082
Losartán	150	96	0.640	26.5	0.177
Irbesartán	300	96	0.32	26.5	0.088
Olmesartán	40	96	2.4	26.5	0.663
Candesartán	32	96	3.0	26.5	0.82

Situación en Panamá

En Panamá se encuentran registrados diferentes productos farmacéuticos que contienen Losartán, irbesartán y valsartán como principio activo. Sin embargo, ninguno de los laboratorios fabricantes descritos en esta nota de seguridad mantiene medicamentos registrados en Panamá que contengan estos principios activos, por lo que los **pacientes no deben suspender sus tratamientos con los “sartanes”** registrados en el país.

Como parte de las medidas regulatorias implementadas por la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas en torno a este tema, se ha solicitado a los fabricantes de “sartanes” mediante la Resolución N° 127 de 11 de febrero de 2019, la procedencia de la materia prima, así como la presentación de las evidencias analíticas y de síntesis que sustenten la afirmación que los principios activos utilizados para la fabricación de sartanes en Panamá se encuentren por debajo de la concentración de impurezas aceptadas por la FDA y EMA. Es importante señalar que desde Julio de 2018, la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, ha realizado diversas comunicaciones a los profesionales de la salud y pacientes (Anexo N°1).

Fuentes de Información:

1. Food and Drug Administration (FDA). En línea ><https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm629261.htm> [Consulta: 11/03/2019]
2. Food and Drug Administration (FDA). En línea ><https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm629693.htm> [Consulta: 11/03/2019]
3. Food and Drug Administration (FDA). En línea ><https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm631880.htm> [Consulta: 11/03/2019]
4. Food and Drug Administration (FDA). En línea ><https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm632395.htm> [Consulta: 11/03/2019]
5. Food and Drug Administration (FDA). En línea ><https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm629627.htm> [Consulta: 11/03/2019]
6. Food and Drug Administration (FDA). En línea ><https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm627647.htm> [Consulta: 11/03/2019]
7. Food and Drug Administration (FDA). En línea ><https://www.fda.gov/safety/recalls/ucm629213.htm> [Consulta: 11/03/2019]
8. Food and Drug Administration (FDA). En línea ><https://www.fda.gov/Safety/Recalls/ucm632924.htm> [Consulta: 11/03/2019]
9. 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: 11/03/2019]
10. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). En línea ><https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-macleods-pharma-uk-limited-irbesartan-150mg-film-coated-tablets-pl-34771-0079-mdr-94-06-18>> [Consulta: 11/03/2019]
11. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA). En línea ><https://www.gov.uk/drug-device-alerts/class-2-medicines-recall-actavis-group-ptc-ehf-irbesartan-300mg-film-coated-tablets-pl-30306-0108-and-irbesartan-hydrochlorothiazide-300-25mg-film-coated-tablets-pl-30306-0267-mdr-94-06-18>> [Consulta: 11/03/2019]
12. Health Canada. En línea <<https://healthycanadians.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/hc-sc/2019/69272a-eng.php>> [Consulta: 11/03/2019]

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812; PANAMÁ 0618, PANAMÁ

Teléfonos: (507) 512-9404/ 9162 y Facsímil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa

Anexo N°1

Medidas regulatorias adoptadas en Panamá referente a la presencia de impurezas nitrogenadas en los Antagonistas de los receptores de angiotensina II “sartanes”

Comunicación del riesgo:

- ❖ Comunicado Ministerial de 6 de julio de 2018, donde se informa a los profesionales de la salud y los pacientes la publicación de la Alerta Farmacéutica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios referente a la detección de una impureza en los productos farmacéuticos que contienen el principio activo Valsartán.
- ❖ 048/CNFV/DFV/DNFD de 11 de julio de 2018, titulado: “retiro voluntario de todas las unidades de los productos Valsar-Denk 40, 80, 160 y 320 mg, así como Covalsar-Denk 80/12.5 mg y 320/12.5 mg”.
- ❖ 049/CNFV/DFV/DNFD de 11 de julio de 2018, titulado: “Retiro voluntario de diversos lotes de los productos Amval 5/80, 5/160 y 10/160 mg, elaborados por el Laboratorio Franco Colombiano”.
- ❖ 050/CNFV/DFV/DNFD de 12 de julio de 2018, titulado: “Retiro voluntario de todas las unidades de los productos Valsartán de Laboratorios Sanofi-Aventis, S. A y Genfar, S. A., de Colombia”.
- ❖ 051/CNFV/DFV/DNFD de 12 de julio de 2018, titulado: “Retiro preventivo de todas las unidades de los productos Valsartán de Laboratorios Tecnoquímicas, S. A., de Colombia”.
- ❖ 052/CNFV/DFV/DNFD de 12 de julio de 2018, titulado: Valsartán de Laboratorios Pharmaceutical Works Polpharma, S. A. de Polonia y BalkanPharma Dupnitsa AD, de Bulgaria no se comercializan en Panamá”.
- ❖ 053/CNFV/DFV/DNFD de 13 de julio de 2018, titulado: “Los productos que contienen Valsartán de Laboratorios Chile, S. A. de Chile no se comercializan en Panamá”.
- ❖ 054/CNFV/DFV/DNFD de 16 de julio de 2018, titulado: “Los productos que contienen Valsartán de Laboratorios Rowe, S. R. L, de República Dominicana no se comercializan en Panamá”.
- ❖ 055/CNFV/DFV/DNFD de 16 de julio de 2018, titulado: Preguntas y respuestas relacionadas a la alerta farmacéutica de productos que contienen valsartán solo o en combinación”
- ❖ 058/CNFV/DFV/DNFD de 3 de agosto de 2018, titulado: “Actualización de la información de los medicamentos con Valsartán retirados del mercado”.
- ❖ 065/CNFV/DFV/DNFD de 17 de agosto de 2018, titulado: “FDA y EMA actualizan información referente a los medicamentos con valsartán”.
- ❖ 0091/CNFV/DFV/DNFD de 6 de noviembre de 2018, titulado: “FDA informa el retiro voluntario del mercado de varios lotes de los productos que contienen irbesartán fabricados con la materia prima de Aurobindo Pharma Limited”.
- ❖ 0092/CNFV/DFV/DNFD de 9 de noviembre de 2018, titulado: “FDA informa el retiro voluntario del mercado de un lote de losartán potásico/hidroclorotiazida fabricado por Sandoz, debido a la detección de trazas de la impureza n-nitrosodietilamina (NDEA) encontrada en el principio activo”.
- ❖ 0093/CNFV/DFV/DNFD de 12 de noviembre de 2018, titulada: “La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha extendido la revisión de impurezas nitrogenadas a otros antagonistas de los receptores de angiotensina “sartanes”.
- ❖ 002/CNFV/DFV/DNFD de 21 de enero de 2019, titulada: “retiro del mercado internacional de algunos lotes de Irbesartán”.
- ❖ 003/CNFV/DFV/DNFD de 22 de enero de 2019, titulada: “preguntas y respuestas relacionadas a la alerta farmacéutica de productos que contienen irbesartán solo o en combinación.
- ❖ 021/CNFV/DFV/DNFD de 11 de febrero de 2019, titulada: “Empresas revisaran procesos de fabricación para evitar presencia de impurezas de nitrosamina en bloqueadores de los receptores de angiotensina ii “sartanes”

Circulares:

- ❖ Circular N ° 69/DNFD/2018 de 10 de julio de 2018, mediante la cual se solicita a los laboratorios fabricantes de valsartán, informar si los lotes de valsartán comercializados en Panamá tienen como proveedor de la materia prima a Zhejiang Huahai Pharmaceuticals, de China.
- ❖ Circulares N° 0158/CNFV/DFV/DNFD-2018, 0161/CNFV/DFV/DNFD-2018, 0162/CNFV/DFV/DNFD-2018, 0163/CNFV/DFV/DNFD-2018 y 0164/CNFV/DFV/DNFD-2018 de noviembre de 2018, a través de las cuales se solicitó a los laboratorios fabricantes de irbesartán, losartán, olmesartán, candesartán y Telmisartán, respectivamente, una certificación de procedencia de la materia prima empleada, así como la determinación de la no afectación de la materia prima por las impurezas NDEA y NDMA.
- ❖ Circular N° 018/CNFV/DFV/DNFD de 29 de enero de 2019, mediante la cual se cita a los laboratorios fabricantes de Antagonistas de los receptores de angiotensina II (inicialmente Irbesartán) a fin de dar directrices referentes a la presentación de evidencias científicas en cuanto a las impurezas nitrogenadas.