



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
NITROSAMINAS EN FÁRMACOS: VALSARTÁN
Y RANITIDINA**

Autora: ELENA ALARCÓN CARRAVILLA

Fecha: JULIO 2020

Tutor: MARCO LAURENTI

Contenido

1	RESUMEN.....	3
2	ABSTRACT.....	3
3	INTRODUCCIÓN	4
3.1	N-nitrosodimetilamina (NDMA).....	4
4	OBJETIVOS.....	6
5	MATERIAL Y MÉTODOS	7
6	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	7
6.1	El caso del valsartán	7
6.2	El caso de la ranitidina.....	11
6.2.1	FDA.....	13
6.3	El caso de la metformina	13
6.4	Situación de la industria farmacéutica.....	14
6.4.1	Normas ICH	15
6.4.2	Titulares de autorización comercial (TAC).....	16
6.5	N-nitrosodimetilamina como impureza en fármacos.....	17
7	CONCLUSIÓN.....	18
8	BIBLIOGRAFÍA.....	19

1 RESUMEN

El 1 de octubre de 2019 la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, ordenó la retirada del mercado de todos los medicamentos que contuvieran ranitidina vía oral, debido a la detección de nitrosaminas en este fármaco, cuya acción es inhibir la producción de ácido gástrico gracias a su antagonismo con los receptores de histamina. De cara a esta noticia, la comunidad científica se enfrenta de nuevo a la misma impureza que se encontró en 2018 en el valsartán, un antihipertensivo, inhibidor del receptor de angiotensina II, de la familia de los sartanes.

El compuesto encontrado, más concretamente la nitrosodimetilamina (NDMA), está considerado como un probable carcinógeno humano según estudios de laboratorio, por ello esta preocupación ante su repetida aparición en medicamentos. Se identifica como probable cancerígeno ya que existen evidencias limitadas de una asociación con el cáncer en seres humanos, pero suficientes de asociación con el cáncer en animales de experimentación.

Ante este escenario, se están llevando a cabo una serie de medidas extremadamente rigurosas para esclarecer cómo se puede evitar la aparición de esta monoamina en los medicamentos. La seguridad en los controles de calidad de los procesos de fabricación de un medicamento está dictaminada por las normas ICH, guías que permiten minimizar los riesgos como la aparición de impurezas (ICH Q31, Q3B y M7), y aprobada por los titulares de autorización de comercialización (TAC). Ambos serán objeto de estudio.

Palabras clave: nitrosaminas, ranitidina, valsartán, carcinógeno, seguridad

2 ABSTRACT

October 1st 2019, the Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios ordered the withdrawal of all batches that contained ranitidine oral because of the detection of nitrosamines. This drug is an H2 histamine receptor antagonist that decrease the amount of stomach acid. Scientific community face the same impurity found in 2018 in valsartán: Angiotensin II Receptor Blocker that belongs to the sartans' family.

The component found, specifically Nitrosodimethylamine, is reasonably anticipated to be a human carcinogen based on sufficient evidence of carcinogenicity from studies in experimental animals; therefore, it is classified as probable human carcinogen.

As a result, are being carried out very accurate actions to get to know how the appearance of Nitrosodimethylamine in medicines can be omitted. The security of the quality controls during the development of any medicine is ruled by the ICH guidelines which help to reduce the risk of appearance Nitrosodimethylamine impurities (ICH Q31, Q3B y M7) and must be approved by the marketing authorisation holders (MAH). Both will be subject of study.

Key words: nitrosamines, ranitidine, valsartán, carcinogenic, security.

3 INTRODUCCIÓN

Las nitrosaminas encontradas en los lotes de valsartán en 2018, alertaron a la comunidad científica sobre una crisis de seguridad. Entonces, se extremaron las precauciones y se revisaron las guías ICH que establecen las normas de correcta fabricación de medicamentos, así como los límites de las impurezas en los mismos. La revisión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) (1) se extendió para incluir al resto de sartanes, debido a que contienen el anillo tetrazol, posible grupo que esté implicado en la aparición de nitrosaminas. En septiembre de 2019 la AEMPS informó del inicio de una revisión de medicamentos con ranitidina y el 1 de octubre de ese mismo año se ordenó su retirada. El 6 de diciembre de 2019, la AEMPS emitió una nota informativa sobre la detección de nitrosaminas en algunos lotes de medicamentos que contienen metformina fuera de la Unión Europea, aunque sin justificación para suspender los tratamientos.

Los nitrosocompuestos fueron identificados en 1863 (Geuther, 1863) y descritos como tóxicos para el ser humano en 1937 (Freund, 1937). Posteriormente el 90% de las nitrosaminas se clasificaron como “potentes carcinogénicos en múltiples órganos de más de 40 especies animales” (Bogovski, 1981) (2). En 1994, las nitrosaminas se describieron como un probable cancerígeno según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC), ya que provocan daños en el material genético que pueden llevar a carcinomas.

Las posibles fuentes de nitrosaminas en fármacos que se conocen incluyen la formación de estos compuestos durante la generación del API (Active Pharmaceutical Ingredients), el uso de nitritos en presencia de aminas o el uso de material o API contaminado (contaminación cruzada).

Estos antecedentes ayudan a comprender la complejidad del problema: un probable cancerígeno reaparece en medicamentos de uso humano muy común. La comunidad científica se pone estrictamente alerta y trata de ser lo más meticulosa posible en todos los procesos de desarrollo del medicamento. Entre las medidas tomadas, la Agencia Europea del Medicamento (European Medicines Agency, EMA) y las autoridades competentes europeas trabajan para analizar el papel que tienen los Titulares de Autorización Comercial (TAC) en el desarrollo del fármaco. Estos profesionales son los responsables de la calidad, seguridad y eficacia de los productos y responsables de rigurosas evaluaciones.

3.1 *N-nitrosodimetilamina (NDMA)*

Las N- Nitrosaminas son una clase de compuestos químicos que siguen la estructura mostrada a continuación:

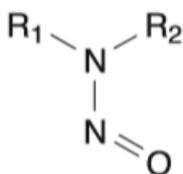


Ilustración 1: estructura general de N-nitrosaminas

El grupo funcional de estas moléculas es la estructura N-N=O; los sustituyentes R1 y R2 siguientes al nitrógeno de la amina, pueden ser desde un simple átomo de hidrógeno (H) hasta estructuras químicas más complejas (3). Las nitrosaminas se forman cuando los nitritos (que pueden ser formados a partir de nitratos) reaccionan con una amina secundaria o terciaria.

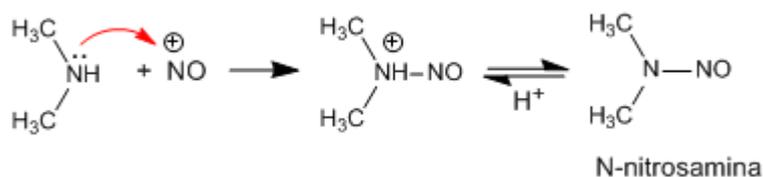


Ilustración 2: proceso de formación de N-dimetilnitrosamina (4)

La formación de estos N-nitrosocompuestos puede tener un origen endógeno (formación natural en el estómago) o pueden haber sido formados previamente, de formación exógena, como los que se pueden encontrar en alimentos, el tabaco o en fármacos; siendo la formación exógena su origen mayoritario (5).

La N-Nitrosodimetilamina (NDMA) cuenta con dos grupos metilo en las posiciones R1 y R2 de la estructura anteriormente mencionada (Imagen 1). En el año 1981 se incluyeron en la lista de carcinógenos (Second Annual Report on Carcinogens). Antes de ser incluida en esta lista, se llevaron a cabo diferentes estudios en animales que ya corroboraban que provocaba cáncer en varias especies de animales. Por ejemplo, cáncer de hígado y conducto biliar se observaron por exposición vía oral en ratones, ratas, hámsteres, conejos, cobayas y peces (6); por vía inhalada en ratones (7), y también por exposición prenatal, subcutánea, peritoneal e intramuscular en varias especies de este rango (3). Del mismo modo, hay estudios sobre cáncer de pulmón por administración oral en ratones, por administración inhalada en ratones y ratas; y cáncer de riñón y tumores en los vasos sanguíneos de ratones y ratas (7). Después de que esta molécula fuera añadida a la lista de productos cancerígenos, se realizaron otros estudios en animales que constataron que podía producir tumores del tracto digestivo y del sistema hematopoyético (3).

En cuanto a los estudios en humanos, antes de la consideración de la NDMA en el Second Annual Report on Carcinogens, no existían estudios que evaluaran la relación entre la molécula y el riesgo de aparición de cáncer. Sin embargo, tras su inclusión en la lista, se realizaron estudios que relacionaban la exposición vía oral a la NDMA y la aparición de cáncer referente al aparato digestivo. Estos estudios concluyeron resultados significativos en cuanto a la aparición de cáncer en la zona orofaríngea (8), de estómago (9) (10) y colorrectal (11) y su relación con la exposición a N-nitrosodimetilamina. Aunque los estudios a los que se hace referencia no sean de los años más recientes, recogen información que a día de hoy se sigue describiendo. Siempre se han referido a la exposición de nitrosaminas en cuanto a la cantidad que se encuentra en los alimentos y han permitido establecer los límites de exposición diaria de nitrosaminas permitidos: 1,5 µg/día o 4,69 ppm, descrito en la guía ICH M7.

La población está expuesta a cantidades de nitrosodimetilamina desconocidas presentes en comida, bebida, tabaco, herbicidas, pesticidas o contaminación industrial. Por otro lado, estas moléculas también se pueden formar por la ingestión por separado de aminas y nitritos.

La nitrosodimetilamina es un líquido amarillo, estable en solución alcalina durante un máximo de 14 días e inestable en solución ácida y en exposición a la luz (especialmente a luz ultravioleta). Las propiedades fisicoquímicas de la NDMA se exponen en la tabla siguiente:

Property	Information
Molecular weight	74.1 ^a
Specific gravity	1.0048 at 20°C/4°C ^a
Melting point	< 25°C ^b
Boiling point	151°C to 153°C ^a
Log K_{ow}	-0.57 ^a
Water solubility	1,000 g/L at 24°C ^b
Vapor pressure	2.7 mm Hg at 20°C ^b
Vapor density relative to air	2.56 ^a

Tabla 1: propiedades fisicoquímicas de la NDMA (3)

Cabe destacar que la principal exposición del ser humano a los nitratos y nitritos es a partir de la alimentación. Estos componentes se utilizan como aditivos en productos cárnicos y quesos y también existen técnicas de preparación que promueven su formación (ahumado, freidura, malteado...). Las carnes y los pescados son los alimentos que cuentan con mayor cantidad de nitrosaminas. Aun así, en la industria alimentaria, existen sustancias inhibidoras de la nitrosación como el ácido ascórbico y los tocoferoles, que se recomiendan emplear junto con estos conservantes (5).

4 OBJETIVOS

La situación actual a la que se enfrenta la industria farmacéutica en cuanto a su seguridad es crítica. Para comprenderla, se deberá hacer una exposición de los hechos acontecidos en cuanto al problema que hubo con el valsartán y la ranitidina, y más recientemente con los indicios de que se vuelva a producir la misma situación con la metformina.

La industria farmacéutica está regida por una serie de directrices establecidas por las autoridades sanitarias. En este trabajo se pretende desarrollar estas medidas de seguridad.

Las nitrosaminas como impureza en los medicamentos y como probable cancerígeno también serán objeto de este estudio, para así comprender por qué su aparición reiterada en los medicamentos y lo dañinas que pueden llegar a ser para la salud.

Es evidente que hay algún fallo en toda la cadena de producción y evaluación del medicamento para que esta situación se haya podido repetir -y presuntamente otra vez de nuevo con la metformina-. Esta recopilación bibliográfica tiene como objetivo esclarecer estos hechos e intentar comprender por qué este desacierto en un sector tan potente y controlado como es el farmacéutico.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

Para la elaboración de este trabajo de fin de grado, se ha recurrido a bases de datos y buscadores como son PubMed, Medline, Biblioteca Cochrane, SciFinder, ScienceDirect, Dialnet y catálogo Cisne de la biblioteca de la Universidad Complutense de Madrid. Gracias a estos recursos, se han podido encontrar artículos y libros referentes al tema tratado y que se han estudiado para poder desarrollar el trabajo.

Parte de la información también se ha obtenido de organismos oficiales como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), La Agencia Europea del Medicamento (EMA), el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Food and Drug Administration (FDA). Se ha recurrido también al periódico digital Diariefarma y la revista Farmaespaña industrial para obtener noticias de actualidad.

Los términos utilizados para la búsqueda de estas publicaciones han sido: “Nitrosaminas en fármacos”, “Caso del valsartán”, “Retirada de la ranitidina”, “normas ICH”, “Nitrosaminas”, “Seguridad en la industria farmacéutica” o “Titulares de autorización de comercialización”.

Los criterios de búsqueda se han basado en ser publicaciones de entre el año 2000 y 2020 preferiblemente, tanto en inglés como en castellano.

6 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 *El caso del valsartán*

Los medicamentos de la familia de los sartanes son opciones terapéuticas para la hipertensión y enfermedades cardíacas o renales. En el año 2018 se detectaron niveles inadecuados de NDMA que contaminaban el valsartán. Las autoridades competentes procedieron a la retirada de los lotes con principios activos de valsartán, pero más adelante fue también necesaria la retirada de otros sartanes con un anillo tetrazólico en su estructura química por estar contaminados con un análogo de la NDMA: NDEA (N-dietilamina). Para la formación del anillo tetrazólico es necesario contar con nitrito de sodio y los disolventes utilizados son en su mayoría aminas, lo que puede explicar la formación de estas impurezas en los sartanes con anillo tetrazólico. (12)

Este caso comenzó el 5 de julio de 2018 con la alerta por parte de la AEMPS en la que se informaba que se había encontrado NDMA en ciertos medicamentos que contenían valsartán, y ordenaba la retirada de 500 lotes de este medicamento. La AEMPS junto con otras autoridades europeas, realizaron una investigación, e inspeccionaron a la empresa china Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. de fabricación de medicamentos, concluyendo que comercializaba un API contaminado. La declaración final fue que incumplía las normas de fabricación del valsartán, prohibiéndole así su comercialización (13). La EMA indica que esta impureza no fue detectada en los exámenes rutinarios, sino que fue una contaminación descubierta por casualidad, que podría ser consecuencia de los cambios introducidos en el 2012 en el proceso de fabricación que se realizaron para aumentar el rendimiento. La hipótesis es que el NDMA se genera durante la formación del anillo tetrazol (por eso los demás sartanes con este grupo son susceptibles de contener la impureza) por reacción de

dimetilamina (presente en el disolvente dimetilformamida -DMF-) y el ácido nitroso (producto de nitritos en condiciones ácidas). Esta reacción se lleva a cabo para reciclar la dimetilformamida, a la que se le añade nitrito de sodio para así destruir posibles residuos de azidas, es decir, es parte del proceso de recuperación. Esta posibilidad se debería haber eliminado en la evaluación de riesgos de este cambio en la producción (14).



Nota informativa

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**RETIRADA DEL MERCADO DE ALGUNOS LOTES DE
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VALSARTÁN**

Fecha de publicación: 5 de julio de 2018
Fecha de actualización: 9 de julio de 2018
Modificación de 10 de julio de 2018 (ver al final)

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD
Referencia: ICM (CONT), 8 /2018

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios informa que se ha detectado la aparición de una impureza probablemente carcinogénica (según la clasificación de la IARC de la OMS)⁽¹⁾ en determinados medicamentos que contienen valsartán. La AEMPS ha ordenado en aplicación del principio de precaución la retirada de los medicamentos.

Para facilitar la gestión de esta alerta el Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social ha firmado un protocolo con el Consejo General de Colegios de Farmacéuticos y los 17 laboratorios afectados.⁽³⁾

Ilustración 3: nota informativa del Ministerio y la AEMPS sobre la retirada del valsartán.

A raíz de esta alarma, se instauró un sistema de devoluciones para los pacientes que tenían lotes identificados con impurezas. Podían acudir a su farmacia y realizar una devolución obteniendo el reembolso de su dinero. Por su parte, la oficina de farmacia, debía cumplimentar las “hojas de dispensación excepcional” concretas para cada laboratorio de los que hubieran recibido devoluciones de valsartán (pudiendo enviar a su correspondiente COF un máximo de diecisiete hojas por farmacia) y así cobrarían las devoluciones a partir del 20 de agosto de 2018. Este procedimiento se llevó a cabo de forma mensual hasta que ya no se cambiaron más envases de valsartán cuyos lotes figuraban en la alerta de la AEMPS.

La directriz M7 (R1) de la ICH (15) establece los principios para determinar los límites de impurezas mutagénicas/reactivas al ADN y las N-nitrosaminas pertenecen a un grupo de compuestos preocupantes en base a sus criterios. Se realizó una evaluación del riesgo de cáncer adicional al exponerse a estos medicamentos contaminados, pero como no se podía contar con la previa exposición de cada paciente, se supuso que habían estado expuestos al máximo grado posible de NDEA y NDMA (durante 4 y 6 años respectivamente) descritos en un sartán. El resultado fue un 0,029% de riesgo de cáncer adicional, que comparado con el

50% de riesgo de cáncer a lo largo de la vida en la población europea, es considerablemente bajo (16). Otra evaluación que realizó la EMA concluyó que de 100.000 pacientes que toman el valsartán de Zhejiang Huahai cada día durante 6 años a la dosis más alta, podría haber 22 casos adicionales de cáncer debido a NDMA (17).

El CHMP exigía como medidas para mitigar el riesgo:

- ✚ Valoraciones de riesgo obligatorias durante la fabricación aseguradas por el TAC (Titular de Autorización de Comercialización).
- ✚ Modificaciones en procesos de fabricación para minimizar contaminación.
- ✚ Implantación de una estrategia para controlar y detectar impurezas de N-nitrosaminas en el medicamento.
- ✚ El TAC debe garantizar una estrategia de control de lotes en el momento de la decisión de la Comisión.

El CHMP exigió también que los límites de NDMA y NDEA no debían superar el límite de detección por los métodos analíticos: 0,03 ppm, aunque los factores de seguridad según las ICH M7 (R1) son superiores. Dejó 2 años de margen a las industrias farmacéuticas para alcanzar estos niveles, hasta entonces los TAC y fabricantes deberán asegurarse de realizar controles que aseguren que se cumplen los siguientes límites:

Principio activo	Dosis diaria máxima (mg)	NDEA Límite en ppm en el principio activo	NDMA Límite en ppm en el principio activo
Valsartán	320	0,082	0,300
Losartán	150	0,177	0,640
Olmesartán	40	0,663	2,400
Irbesartán	300	0,088	0,320
Candesartán	32	0,820	3,000

Tabla 2: límites que deben aplicarse durante un periodo de transición de 2 años desde la notificación de la decisión de la Comisión (16).

Otra medida que se persiguió, fue revisar las monografías de la Farmacopea Europea que hacen referencia a los sartanes con el fin de incluir ensayos de detección de nitrosaminas. Así mismo, también se revisó la monografía general nº 2034, correspondiente a las sustancias para el uso farmacéutico, para incluir las pruebas pertinentes. (12)

El valsartán no fue el único medicamento de la familia de los sartanes en los que se encontraron impurezas. Tras esta primera noticia, los exámenes a otros medicamentos de este grupo comenzaron, y dieron como resultado el hallazgo de trazas de NDEA: N-nitrosodietilamina, un análogo químico de NDMA en losartán fabricado por Hetero Labs en India. Más tarde se incluyó la detección de NDEA en lotes de valsartán fabricado por Mylan (14). Tras 9 meses desde el caso del valsartán el alcance llegó a afectar a 3 impurezas más (NDIPA: N-nitrosodiisopropilamina, NEIPA: N-nitrosoetilisopropilamina Y NMBA: ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico), a otros sartanes y a otros fabricantes de API (17). En

España han llegado a retirar un total de 930 lotes de 159 presentaciones de 18 laboratorios (14). Sin embargo, los datos de toxicidad de los que se disponen solo se refieren a la NMDA y la NDEA, pero debido a la similitud estructural de la NDEA, NDIPA, NEIPA y NMBA con las primeras dos impurezas, se consideran organismos con perfil toxicológico parecido.

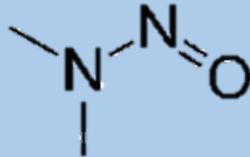
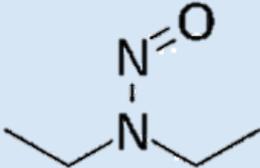
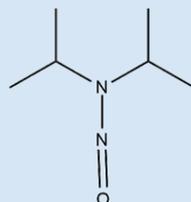
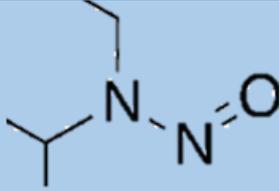
DENOMINACIÓN DE LA IMPUREZA	DENOMINACIÓN QUÍMICA	MOLÉCULA
NDMA	N-nitrosodimetilamina	
NDEA	N-nitrosodietilamina	
NMBA	Ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico	
NDIPA	N-nitrosodiisopropilamina	
NEIPA	N-nitrosoetilisopropilamina	

Tabla 3: impurezas encontradas en sartanes.

Cabe destacar, que el API valsartán de Zhejiang Huahai contaba con el CEP, que es una certificación documental de la calidad del API, emitido por la Dirección Europea de Calidad del Medicamento (EDQM). La EDQM no evalúa el sistema de calidad del API, ni realiza ninguna inspección a la planta de fabricación, por lo que contar con el CEP no exime de garantizar calidad, seguridad y eficacia (17).

6.2 El caso de la ranitidina

La ranitidina es un antagonista de los receptores de histamina H₂ de las células parietales del estómago, lo que consigue disminuir la producción de ácido en el medio estomacal. Este mecanismo permite que la ranitidina sea utilizada para prevenir el reflujo gastroesofágico, las úlceras y el daño en el estómago que provocan ciertos medicamentos.

Este medicamento se utiliza para el ardor de estómago, una patología muy común, pero cuando salió al mercado el omeprazol, la ranitidina dejó de ser de uso masivo siendo sustituido por este segundo fármaco. Actualmente, si un paciente padece de reflujo gastroesofágico, la primera opción es el omeprazol y sus derivados como son el pantoprazol o lansoprazol. En el caso de que un paciente quisiera seguir utilizando un medicamento de la misma familia que la ranitidina después de su retirada del mercado, también existe una alternativa: la famotidina. La diferencia entre la familia del omeprazol y de la ranitidina es la potencia con la que se disminuye la producción de ácido en el estómago.

El 1 de octubre de 2019 la AEMPS ordenaba la retirada de la ranitidina vía oral por la detección de nitrosaminas. Fue el 13 de septiembre cuando empezó la revisión de estos medicamentos que concluyó con la retirada de los medicamentos correspondientes a 16 titulares de autorización de comercialización. Sin embargo, la ranitidina intravenosa no se ve afectada por esta decisión debido a que es esencial en ciertas indicaciones terapéuticas (18).

Aún se está investigando cuándo se empezó a producir la contaminación de este fármaco. Aun así, la contaminación no es problema de la ranitidina en sí, sino de la cadena de producción, por lo que cuando se elabore este medicamento sin ninguna impureza y se hayan mitigado todos los fallos en la seguridad y controles, volverá a salir al mercado. En total se retiraron 34 presentaciones de dieciséis laboratorios diferentes.

El riesgo de abandono del tratamiento con ranitidina es mayor que el riesgo que supone seguirlo tomando, por lo que “no está justificado que los pacientes interrumpan los tratamientos con ranitidina sin consultar con su médico”¹.

¹ AEMPS, Alerta farmacéutica de retirada del mercado de medicamentos que contienen ranitidina vía oral.



**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

**RETIRADA DEL MERCADO DE MEDICAMENTOS
QUE CONTIENEN RANITIDINA VÍA ORAL**

Fecha de publicación: 1 de octubre de 2019

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD
Referencia: ICM (CONT), 14/2019

La AEMPS ha ordenado la retirada, como medida preventiva, de los medicamentos que contienen ranitidina vía oral ante la detección de nitrosaminas.

Ilustración 4: nota informativa del Ministerios y la AEMPS sobre la retirada de la ranitidina

El mecanismo de aparición de NDMA en la ranitidina se debe a procesos de degradación del propio medicamento, por lo que el motivo de generación de esta impureza dista del de los sartanes. Durante la degradación de la ranitidina se da la cloraminación de las aminas terciarias pudiendo dar lugar a estas nitrosamina (19).

Del mismo modo que en el caso de Valsartán, las autoridades explican que el riesgo derivado de la presencia de nitrosaminas en medicamentos es muy bajo comparado con el que suponen otras exposiciones ambientales.

Como explica Antonio Blanes, director de servicios técnicos del Consejo General del Colegio de Farmacéuticos, “esta retirada tiene relación con otro caso que hubo el año 2018, el valsartán, un medicamento para la hipertensión”. En el caso del valsartán, hubo una primera retirada de ciertos lotes y posteriormente se hallaron impurezas en diferentes marcas, lo que llevó a realizar una segunda retirada. Para evitar que se volviera a producir una segunda intervención, por precaución, en el caso de la ranitidina se ha optado por retirar toda la producción de todas las marcas.

A diferencia de lo que ocurría con el caso de los sartanes, el paciente, no podrá acudir a la farmacia a reemplazar gratuitamente los lotes que tenía y que habían sido afectados y así después los fabricantes reembolsaban ese precio a las farmacias. En este caso de la ranitidina las devoluciones no afectan a los envases que ya han sido dispensados. Las entidades que podrán hacer las devoluciones serán únicamente las distribuidoras y establecimientos de dispensación (oficinas de farmacias) que cuenten con estos lotes en sus stocks, a los fabricantes.

6.2.1 FDA

La FDA advirtió por primera vez de la existencia de NDMA en ranitidina, en septiembre de 2019, después de haber examinado un nuevo producto de este medicamento. En este primer examen, la FDA no encontró niveles de NDMA peligrosos, pero después de ello, recibió varias notificaciones de fabricantes que detectaron niveles más altos de esta nitrosamina en lotes de ranitidina, mientras la FDA, la EMA y la UK's Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency comenzaban una rigurosa investigación.

En Reino Unido retiraron los lotes de ranitidina en noviembre y se solicitó a los médicos que no comenzaran nuevos tratamientos con este fármaco. Aunque en diciembre volvió al mercado la ranitidina intravenosa, el producto vía oral sigue sin estar disponible, y la FDA pide que sean ambos descartados del mercado.

Las evaluaciones de la FDA confirman que la aparición de NDMA en la ranitidina es fruto del almacenamiento aunque sea en condiciones normales, siendo más altos cuando el medicamento lleva más tiempo almacenado o conservado en temperaturas más altas (20).

6.3 El caso de la metformina

La metformina es un antidiabético oral de tipo biguadina utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (diabetes no insulino dependiente). Disminuye la producción de glucosa por parte del hígado y aumenta la sensibilidad a insulina, logrando así disminuir los niveles de hiperglucemia en sangre.

La AEMPS ha anunciado la reciente detección de impurezas de nitrosaminas en un pequeño número de lotes que contienen metformina pero que se comercializan fuera de la Unión Europea. Esta alerta, ha llevado a analizar los medicamentos con este principio activo comercializados en la UE. Aún con esta noticia, las autoridades vuelven a advertir de que los niveles de NDMA que podrían contenerse en estos medicamentos son bajos y reclaman a los profesionales sanitarios que informen a los pacientes sobre la importancia de mantener su tratamiento de diabetes habitual (21).

El 6 de diciembre de 2019 se hacía pública la nota informativa relativa a esta noticia. Los riesgos que suponen no tratar adecuadamente la diabetes superan los posibles efectos que podrían provocar las impurezas de nitrosaminas, por ello, la AEMPS recomienda no abandonar el tratamiento con metformina (22).



Nota informativa

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
AEMPS**

INFORMACIÓN SOBRE LA DETECCIÓN DE NITROSAMINAS EN MEDICAMENTOS CON METFORMINA

Fecha de publicación: 6 de diciembre de 2019

Categoría: MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD
Referencia: DICM (CONT) 17/2019

La AEMPS informa de la detección de nitrosaminas en algunos lotes de medicamentos que contienen metformina. Las Agencias europeas trabajan para evaluar las implicaciones de este hallazgo. Mientras concluye esta evaluación, la AEMPS informa a profesionales sanitarios y pacientes que actualmente no hay justificación para suspender los tratamientos con metformina.

Ilustración 5: nota informativa del Ministerio y la AEMPS sobre la retirada de la metformina.

6.4 Situación de la industria farmacéutica

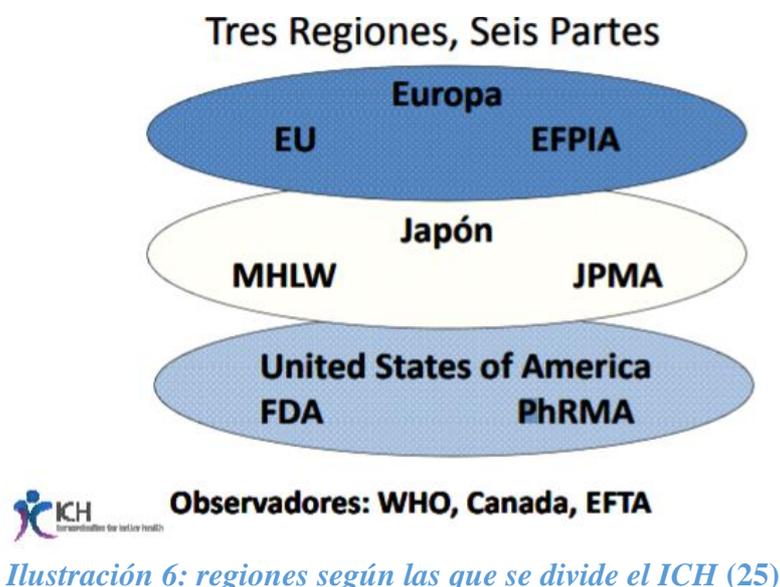
La industria farmacéutica se rige según las normas GMP (Good Manufacturing Practices) y las ICH (International Conference on Harmonisation), para así garantizar la calidad, seguridad y eficacia de sus productos. Estas directrices indican cómo se deben realizar todos los procesos desde la fabricación del principio activo hasta la comercialización del producto (23).

El TAC debe disponer de un documento referente a la farmacovigilancia en el que se asuman sus responsabilidades y obligaciones respecto a los medicamentos que autorice (24).

La farmacovigilancia es una actividad de vital importancia que se dedica a identificar, cuantificar, evaluar y prevenir los riesgos que pudieran desencadenarse a partir del uso de los medicamentos. Con el objetivo de desarrollar estas funciones, se establecen las Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria farmacéutica, que son unos modelos de organización y funcionamiento de los TAC (24).

6.4.1 Normas ICH

La ICH se creó en abril de 1990 en Bruselas, según un acuerdo entre la UE, Japón y Estados Unidos con el objetivo de armonizar los diferentes requerimientos para distintas regiones sobre el registro de productos medicinales farmacéuticos (25).



Las guías ICH se agrupan según 4 objetivos: calidad, eficacia, seguridad y multidisciplinarias. Las guías de calidad han logrado definir los umbrales relevantes en los ensayos de impurezas y las guías de seguridad han emitido unas normas que descubren riesgos potenciales como carcinogénesis, genotoxicidad y reprotoxicidad (25).

Las guías ICH Q3A y Q3B explican cómo se deben realizar los registros en cuanto a las impurezas, que no deben superar los límites establecidos. Para cumplir con los márgenes que se establecen en ellas, se deben utilizar técnicas analíticas validadas y justificadas como son el HPLC-MS (cromatografía líquida de alta eficacia acoplada a espectroscopía de masas) y la GC-MS (cromatografía de gases acoplada a espectroscopía de masas). Estos registros deben incluir los estudios que se realicen a las impurezas, los productos de degradación encontrados y cualquier fallo que se haya producido en la identificación.

En el caso de la existencia de impurezas y productos de degradación, se lleva a cabo el proceso de adquisición y evaluación de datos, así como una recopilación de la información sobre la estabilidad y seguridad; y si no hubiera, se harían los estudios de seguridad correspondientes. Si no se pueden realizar los estudios, habría que basarse en los límites establecidos.

La ICH Q3A indica cómo realizar las solicitudes de registros sobre las impurezas en sustancias farmacológicas nuevas producidas por síntesis química y no registradas en ninguna región. La ICH Q3B refiere a los nuevos productos farmacéuticos producidos a partir de sustancias farmacéuticas sintetizadas químicamente y sin previo registro en ninguna de las regiones (26) (27).

La guía ICH M7 proporciona unas pautas para la identificación, categorización, calificación y control de las impurezas mutagénicas para limitar el riesgo potencial carcinógeno (28).

6.4.2 Titulares de autorización comercial (TAC)

Al tratar esta competencia profesional se debe hacer referencia a dos diferentes conceptos en cuanto a la autorización comercial. En la industria farmacéutica existen tanto *titulares de la autorización de comercialización* como *laboratorios titulares de la autorización de comercialización*:

- ✚ *Titular de la autorización de comercialización*: persona (física o jurídica) responsable de la autorización del medicamento autorizado.
- ✚ *Laboratorios titulares de la autorización de comercialización*: persona (física o jurídica) responsable de la autorización del medicamento autorizado y con instalaciones de almacenamiento y distribución del producto en España (29).

Los TAC deben tomar las medidas de precaución necesarias para minimizar los riesgos de aparición de NDMA durante el proceso de fabricación del producto sintetizado químicamente. Estos titulares son responsables de:

- ✚ Asegurar que el medicamento se ha fabricado de acuerdo con la Directiva 2001/83/CE (por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano).
- ✚ La calidad, seguridad y eficacia de sus productos, como de los APIs, excipientes y materiales utilizados durante la fabricación.
- ✚ Asegurar que tanto ellos (TAC) como los titulares de la autorización de fabricación (TAF), tienen acceso a información relevante, en caso de que hubiera, de la formación de nitrosaminas y de contaminación cruzada (30).
- ✚ Notificar a las autoridades competentes de cualquier información en el balance beneficio riesgo de un medicamento (24).
- ✚ Disponer de un Responsable de Farmacovigilancia (RFV), que actúa como interlocutor con las autoridades.

Tanto el TAF como el TAC deben asegurar que el proceso de fabricación se ha realizado siguiendo las normas de correcta fabricación (GMP) de sustancias activas. La información necesaria en cuanto a la evaluación de riesgos, debe ser facilitada a los TAC por los fabricantes. Incluso, cuando se está trabajando con sustancias cuya información no puede ser accesible, los TAC deben asegurarse de que se han llevado a cabo evaluaciones de riesgo fiables y de rigor por parte del organismo que cuenta con el Archivo Maestro de la Sustancia Activa (Active Substance Master File: ASMF) y con el Certificado de Conformidad con la Farmacopea Europea (30).

La AEMPS publicó el día 3 de febrero de 2020 una guía que contiene las instrucciones que deben seguir los TAC en cuanto al envío de información sobre nitrosaminas en el ámbito nacional. Antes del día 27 de marzo de 2020, los TAC han debido enviar los resultados de sus análisis. Esta guía de envío telemático de información sobre nitrosaminas, pretende potenciar la evaluación de riesgo de aparición de esta impureza en fármacos y establece 3 pasos secuenciales que se deben seguir, denominados *steps*:

- ✚ **STEP 1. Análisis del riesgo** (de presencia de nitrosaminas en el producto terminado): los datos deben ser enviados inmediatamente a la AEMPS, antes del 27 de marzo.
- ✚ **STEP 2. Pruebas confirmatorias:** los resultados de estas pruebas se pueden enviar junto con el análisis de riesgo del step 1 o posteriormente, tan pronto como se disponga de los datos
- ✚ **STEP 3. Cambios en la autorización de comercialización:** son las autoridades las que establecen los cambios que se deben llevar a cabo en la autorización de comercialización de medicamentos en los que se ha encontrado alguna impureza, según los resultados que se han obtenido en los steps 1 y 2. Estas modificaciones deben estar implementadas en un máximo de 3 años desde el inicio del procedimiento que es el 26 de septiembre de 2022. (31)

6.5 *N-nitrosodimetilamina como impureza en fármacos*

Las nitrosaminas, como ya se ha explicado, pueden encontrarse como impurezas en determinados productos como son los medicamentos. Sin embargo, estas contaminaciones se pueden producir por diferentes vías o fuentes de formación:

- ✚ Las nitrosaminas se pueden formar durante el proceso de fabricación del medicamento, debido a determinados procedimientos o materiales que induzcan su aparición (30).
- ✚ Las nitrosaminas se forman cuando los nitritos reaccionan con una amina secundaria o terciaria. El uso de nitritos en presencia de aminas, por tanto, será una posible fuente de aparición de la impureza. Las aminas pueden formar parte de reactivos o disolventes como parte de la molécula, como impureza o como producto de degradación. Aunque se haga referencia especialmente a aminas secundarias y terciarias (puesto que son las que reaccionan con los nitritos), las cuaternarias y primarias también deben ser consideradas, ya que a partir de ellas se pueden generar secundarias y terciarias, como puede ser al utilizar una sal de amonio cuaternario como el bromuro de tetrabutilamonio o aminas primarias como la monoetilamina.
En muchos casos, el uso de nitritos y aminas conjuntamente, se ha dado en el mismo paso; pero también se ha observado que el nitrito de sodio utilizado en un paso, ha sido derivado a los siguientes y ha reaccionado con aminas presentes en esos pasos consecutivos. Como la secuencia de reacciones de un proceso químico no se puede controlar, todos los procesos de fabricación que incluyan nitrito de sodio, deben ser considerados potenciales fuentes de generación de monoaminas (30).
- ✚ Uso de material contaminado en el proceso de síntesis. El material puede estar contaminado debido a la reutilización del mismo o porque su forma de lavado incluya componentes como el ácido nítrico sin un control adecuado (30).
- ✚ Al contratar la limpieza del material a terceros, podemos estar induciendo una contaminación cruzada, ya que estas personas externas pueden no tener la información suficiente sobre los materiales que están tratando (30).
- ✚ Otra vía de contaminación podría ser el uso de materia prima contaminada desde el inicio. Esto supone una situación grave, ya que el fabricante no tiene forma de ser consciente de que su producto vaya a estar contaminado (30).

7 CONCLUSIÓN

Gracias al estudio que ha supuesto este trabajo y la investigación que se ha realizado para ello, se pueden concluir los siguientes aspectos:

- ✓ El CEP no exime de la evaluación de genotoxicidad del API, así como de los demás controles de calidad, seguridad y eficacia.
- ✓ La crisis del valsartán fue el resultado de una cadena de errores: desde la empresa fabricante del API, hasta la industria farmacéutica en la que los TAC tienen gran responsabilidad.
- ✓ Las impurezas de NDMA encontradas en los lotes de ranitidina se deben a una causa diferente que la que provocó este problema en el caso valsartán.
- ✓ El reciente caso de la metformina no afecta a medicamentos de la UE, donde este fármaco se sigue comercializando de forma ordinaria.
- ✓ La retirada inmediata de los medicamentos con nitrosaminas del mercado, indica la efectividad y eficacia del trabajo de las autoridades reguladoras como son la EMA y la AEMPS.
- ✓ En las actividades de la farmacovigilancia están involucrados todos los profesionales relacionados con el medicamento y tienen una responsabilidad compartida. Desde las autoridades sanitarias, los TAC, los profesionales sanitarios e incluso los propios pacientes.
- ✓ Los niveles de exposición de NDMA de las impurezas en los fármacos, provocan un riesgo de cáncer añadido bajo, siendo muy superior el nivel de este probable cancerígeno en ciertos alimentos.
- ✓ Las guías ICH que se deben seguir para evaluar la presencia de nitrosaminas en fármacos son las ICH Q3A, ICH Q3B e ICH M7, que se deben complementar unas a otras.
- ✓ Las fuentes de nitrosaminas en fármacos pueden ser debidas a muchas causas diferentes, teniendo que considerar todas ellas.
- ✓ Las medidas de seguridad que se han desarrollado a partir de estas situaciones, son más claras y específicas en el caso del valsartán, seguramente porque al ser el primer medicamento que hizo saltar la alarma, existía una especial preocupación por la seguridad. Del mismo modo, todas las medidas que se empezaron a trabajar a raíz de esa alerta, se tienen en cuenta en los siguientes imprevistos relacionados con impurezas en fármacos.
- ✓ En este trabajo bibliográfico, se ha podido observar que las medidas que han adoptado las autoridades sanitarias en relación con la aparición de impurezas en fármacos, tienen como pilar fundamental el papel de los TAC, que son la principal figura que dirige las evaluaciones de riesgo y las medidas necesarias para que las concentraciones de nitrosaminas se reduzcan hasta ser inexistentes.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. EMA advises companies on steps to take to avoid. European Union: European Medicines Agency; 2019.
2. Jakszyn P. Nitrosaminas y riesgo de cáncer gástrico. Tesis doctoral. Barcelona: Universidad Pompeu Fabra, Ciencias experimentales y de la salud; 2006.
3. NTP (National Toxicology Program). 14th Report on Carcinogens. National Toxicology Program, Department of Health and Human Services, Public Health Service; 2016.
4. Fernández G. Químicaorgánica.net. [Online].; 2014 [cited 2020 abril 13. Available from: <http://www.quimicaorganica.net/reaccion-aminas-nitrito-de-sodio-acido-clorh%C3%ADdrico.html>.
5. Vargas del Río LM, Taborda Ocampo G. NITROSAMINAS EN PRODUCTOS CÁRNICOS: FORMACIÓN E IMPACTO. Universidad de Caldas, Departamento de Química; 2006.
6. Akron. The Department of Chemistry at the University of Akron. The Chemical Database. [Online].; 2009 [cited 2020 4 14. Available from: <https://www.uakron.edu/chemistry/chemlinks.dot>.
7. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. ATSDR. Toxicological Profile for N-Nitrosodimethylamine (Final Report). Atlanta.; 1989.
8. De Stefani E, Oreggia F, Ronco A, Fierro L, Rivero S. Salted meat consumption as a risk factor for cancer of the oral cavity and pharynx: a case-control study from Uruguay. Uruguay: American Association for Cancer Research (AACR); 1994.
9. C. Larsson S, Orsini N, Wolk A. Processed Meat Consumption and Stomach Cancer Risk: A Meta-Analysis. JNCI: Journal of the National Cancer Institute; 2006.
10. C. Larsson S, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption, dietary nitrosamines and stomach cancer risk in a cohort of Swedish women. Estocolmo: The National Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Stockholm, Division of Nutritional Epidemiology; 2006.
11. Knekt P, Järvinen R, Dich J, Hakulinen T. Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. ; 1999.

12. OMS, Organización Mundial de la Salud. ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS IMPUREZAS DE NITROSAMINAS. Nota informativa. OMS; 2019.
13. AEMPS. NUEVA RETIRADA DE LOTES DE VALSARTAN. AEMPS, MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD; 2018.
14. Martínez MÁC. El caso valsartán: cronología y evaluación retrospectiva. Farmaespaña industrial; 2019.
15. International Conference on Harmonisation Guideline. International Conference on Harmonisation Guideline on Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, M7(R1). ; 2017.
16. EMEA/H/A -31/1471. Angiotensin-II- receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group. anexo 1. ; 2019.
17. AZIERTA , Carazo A. Caso Valsartán: ¿alguna lección aprendida? Farmaespaña industrial. 2019 marzo.
18. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.AEMPS. RETIRADA DEL MERCADO DE MEDICAMENTOS. Alerta farmacéutica. AEMPS, MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD; 2019.
19. ROSA CA/F. ‘Caso ranitidina’: la industria, a la espera de una posible orden de retirada por parte de la Aemps. diariofarma. 2019 Sep.
20. Dyer O. All ranitidine should be discarded, says US drug agency. thebmj. 2020 abril: p. 1.
21. Las detección de nitrosaminas llega también a la metformina, aunque aún no se ha informado de casos en la UE. Diariofarma. 2019 diciembre.
22. AEMPS. INFORMACIÓN SOBRE LA DETECCIÓN DE NITROSAMINAS EN MEDICAMENTOS CON METFORMINA. Nota informativa. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, AEMPS, MEDICAMENTOS DE USO HUMANO, DEFECTOS DE CALIDAD; 2019.
23. RAMAN N, PRASAD A, RATNAKAR REDDY K. Strategies for the identification, control and determination of genotoxic impurities in drug substances: A pharmaceutical industry perspective. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis,; 2011.
24. AEMPS. BUENAS PRÁCTICAS DE FARMACOVIGILANCIA PARA LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA. , Comité técnico de inspección; 2011.
25. Beaus R. ARMONIZACIÓN Y LAS ICH. Presentación PowerPoint. Telstar; 2011.

26. ICH. International Conference on Harmonisation Guideline on Impurities in New Drug Substances, Q3A(R2). ; 2006.
27. ICH. International Conference on Harmonisation Guideline on Impurities in New Drug Products, Q3B(R2). ; 2006.
28. ICH. International Conference on Harmonisation Guideline on Assessment and Control of DNA Reactive (Mutagenic) Impurities in Pharmaceuticals to Limit Potential Carcinogenic Risk, M7(R1). ; 2017.
29. AEMPS. Registro de Laboratorios Farmacéuticos. AEMPS, Industria farmacéutica; 2016.
30. EMA. European Medicines Agency. Information on nitrosamines for marketing authorisation holders. The Netherlands: EMA; 2019.
31. AEMPS. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. GUÍA DE ENVÍO TELEMÁTICO DE INFORMACIÓN SOBRE NITROSAMINAS. Instrucciones para los Titulares de Autorización de Comercialización (TAC). ; 2020.
32. European Medicines Agency. Information on nitrosamines for marketing authorisation. ; 2019.
33. Calvarro J; Ruiz, J. Estudio de nitrosaminas en productos cárnicos. Cáceres: Facultad de Veterinaria. Universidad de Extremadura, Tecnología de Alimentos; 2011.