

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE ENFERMERIA



Análisis de las alertas de seguridad del ingrediente farmacéutico activo: valsartán, publicadas en la página web de la digemid en nuestro país

Trabajo Académico

Para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios

Autor

Karen Medaly Chapilliquen Olazabal

Tumbes – Perú

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA ACADEMICA PROFESIONAL DE ENFERMERIA



Análisis de las alertas de seguridad del ingrediente farmacéutico activo: valsartán, publicadas en la página web de la digemid en nuestro país

Trabajo Académico aprobado en forma y estilo por:

Mg. José Miguel Silva Rodríguez (presidente)

Dra. Ana María Javier Alva (miembro)

Dr. Andy Kid Figueroa Cardenas (miembro)

Tumbes – Perú

2020

UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA ACADÉMICA PROFESIONAL DE ENFERMERIA



Análisis de las alertas de seguridad del ingrediente farmacéutico activo: valsartán, publicadas en la página web de la digemid en nuestro país

Los suscritos declaramos que el trabajo académico es original en su contenido

Karen Medaly Chapilliquen Olazabal

Mg.Edinson Alberto Aleman Madrid (Asesor)

Tumbes – Perú

2020



UNIVERSIDAD NACIONAL DE TUMBES
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE ENFERMERIA
PROGRAMA DE SEGUNDA ESPECIALIDAD

ACTA DE SUSTENTACION DE TRABAJO ACADEMICO

LIMA, a dieciocho días del mes de enero del año dos mil veinte, se reunieron en el ambiente del CIEP en Santa Eduvijas 486 - Cercado Lima integrantes del Jurado Evaluador designados según el convenio celebrado entre la Universidad Nacional de Tumbes y el Consejo Intersectorial para la Educación Peruana, a las coordinadores de programa representantes de la Universidad Nacional de Tumbes el Mg. José Miguel Silva Rodríguez, un docente del programa la Dra. Ana María Javier Alva y un representante del “Consejo Intersectorial para la Educación Peruana el Dr. Andy Kid Figueroa Cárdenas, con el objeto de evaluar el trabajo académico de tipo monografía de dominado “Análisis de las alertas de seguridad del ingrediente farmacéutico activo : valsartan ,publicadas en la página web de la digemid en nuestro país” para optar el Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios al señora (o).**CHAPILLIQUEN OLAZABAL KAREN MEDALY.**

A las 10 diez horas, y de acuerdo a lo estipulado por el reglamento respectivo el presidente del jurado dio por iniciado el acto académico. Luego de la exposición del trabajo la formulación de las preguntas y la deliberación del jurado se declararon aprobado con el calificativo de 14.

Por tanto, **CHAPILLIQUEN OLAZABAL KAREN MEDALY**, queda apta (o) para que el Consejo Universitario de la Universidad Nacional de Tumbes, le expida del Título de Segunda Especialidad Profesional en Derecho Farmacéutico y Asuntos Regulatorios.

Siendo las doce horas, el presidente del jurado dio por concluido el presente acto académico para mayor constancia de lo actuado firmaron en señal de conformidad los integrantes del jurado

Mg JOSE MIGUEL SILVA RODRIGUEZ
Presidente del jurado

Dra. LUZ JAVIER ALVA
Secretaria del Jurado

Dr.ANDY KID FIGUEROA CARDENAS
Vocal del Jurado

Analisis de las alertas de seguridad del ingrediente farmaceutico activo:nalsartan,publicadas en la pagina web de la digemid en nuestro país

por Karen Medaly Chapilliquen Olazabal

Fecha de entrega: 08-nov-2024 07:08p.m. (UTC-0500)

Identificador de la entrega: 2513257895

Nombre del archivo: TRABAJO_ACADEMICO_MONOGRAFIA_-_KAREN_CHAPILLIQUEN_OLAZABAL.pdf (638.09K)

Total de palabras: 14050

Total de caracteres: 77862



Mg. [Edinson Albeerto Aleman](#)
DNI N° [40704918](#)
Cod. ORCID N° [0000-0002-9493-655x](#)

Analisis de las alertas de seguridad del ingrediente farmaceutico activo : valsartran, publi­cadas en la pagina web de la digemin en nuestro país

INFORME DE ORIGINALIDAD

13%	12%	1%	5%
INDICE DE SIMILITUD	FUENTES DE INTERNET	PUBLICACIONES	TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Wiener Trabajo del estudiante	2%
2	www.digemid.minsa.gob.pe Fuente de Internet	2%
3	www.elsevier.es Fuente de Internet	1%
4	nuevaweb.hdosdemayo.gob.pe Fuente de Internet	1%
5	docobook.com Fuente de Internet	1%
6	lookformedical.com Fuente de Internet	1%
7	femeba.e-mips.com.ar Fuente de Internet	1%
8	repositorio.uwiener.edu.pe Fuente de Internet	1%



Mg. Edinson Alberto Aleman
DNI N° 40704918
Cod. ORCID N°0000-0002-9493-655x

9	www.farmaindustrial.com Fuente de Internet	1 %
10	www.redsaludtacna.gob.pe Fuente de Internet	1 %
11	www.repositorio.usac.edu.gt Fuente de Internet	<1 %
12	hdl.handle.net Fuente de Internet	<1 %
13	www.scribd.com Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas Activo
Excluir bibliografía Activo

Excluir coincidencias < 25 words



Mg. Edinson Alberto Aleman
DNI N° 40704918
Cod. ORCID N° 0000-0002-9493-655x

INDICE GENERAL

	PAG.
RESUMEN.....	9
INTRODUCCIÓN	11
CAPITULO I: OBJETIVOS, MATERIALES Y MÉTODOS	13
1. Objetivo General.....	13
2. Objetivos Específicos	13
3. Material y métodos	14
CAPITULO II: MARCO TEORICO	15
1. Hipertensión arterial.....	15
2. Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II).....	16
3. Valsartán.....	16
4. Impurezas Nitrosaminas.....	19
5. Farmacovigilancia	19
6. Alertas de Seguridad.....	23
CAPITULO III: IMPUREZA PRESENTE EN MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN COMO PRINCIPIO ACTIVO VALSARTAN	26
1. Evaluación cronológica.....	26
2. Determinación de la presencia de impurezas en Valsartán	28
3. Impacto en la industria farmacéutica.....	30
4. Alertas de Seguridad del Ingrediente Farmacéutico Activo: Valsartán, publicadas en la página web de la DIGEMID.....	33
4.1 Alerta N° 35 – 2018: Retiro del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen Valsartán.....	34
4.2 Alerta N° 36 – 2018: Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen Valsartán.....	34
4.3 Alerta N° 42 – 2018: Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen Valsartán.....	34
4.4 Alerta N° 46 – 2018: Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen Valsartán.....	35
4.5 Alerta N° 30-2019: Lotes de los medicamentos que contienen Valsartán que pueden ser comercializados	35
CONCLUSIONES	37
RECOMENDACIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	40

RESUMEN

La presente monografía tiene como propósito el análisis de las alertas de seguridad del Ingrediente Farmacéutico Activo Valsartán que se encuentran en la página web de DIGEMID en nuestro País, el método utilizado es descriptivo y analítico con una secuencia temporal retrospectivo – transversal, en conclusión las alertas indicadas por DIGEMID comunicaron específicamente que las comunicaciones sobre los productos que contenían Valsartán y su presencia de impurezas de acción probable carcinogénica generada a consecuencia de un cambio en el proceso de fabricación eran solo en los lotes enlistados en cada alerta; el sistema peruano de farmacovigilancia permite corroborar el cumplimiento de las indicaciones brindadas en las alertas de seguridad de Valsartán mediante las notificaciones reportadas por el personal de salud.

Palabras claves

Valsartán, Alertas, Farmacovigilancia

ABSTRAC

The purpose of this monograph is to analyze the safety alerts of the Active Pharmaceutical Ingredient Valsartan that are found on the DIGEMID website in our country. The method used is descriptive and analytical with a retrospective - transversal temporal sequence, in conclusion the alerts indicated by DIGEMID specifically reported that communications about products containing Valsartan and their presence of impurities of probable carcinogenic action generated as a result of a change in the manufacturing process They were only in the lots listed in each alert; The Peruvian pharmacovigilance system makes it possible to corroborate compliance with the indications provided in the Valsartan safety alerts through notifications reported by health personnel.

Keywords

Valsartan, Alerts, Pharmacovigilance

INTRODUCCIÓN

Las entidades regulatorias de medicamentos a nivel mundial se encargan de autorizar el adecuado uso y comercialización de los productos farmacéuticos, previo a ello se ha realizado una evaluación del balance riesgo – beneficio, analizando estándares de calidad, eficacia y seguridad. Asimismo, se hace la evaluación de información a partir de ensayos clínicos y preclínicos que brindan datos relevantes que determinan la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos. A pesar de todo ello se debe realizar el control post – comercialización sobre el perfil de seguridad de cada producto.

Las alertas sanitarias son documentos emitidos por la Autoridad Nacional de Medicamentos que nos brinda las medidas de seguridad que deben tener los profesionales de la salud y la población en general. Dichas alertas son utilizadas por la mayoría de agencias reguladoras con el fin de proporcionar la información encontrada a través de los resultados de las investigaciones realizadas post- comercialización. Dichas alertas comunican las acciones y consideraciones a tomar sobre los productos farmacéuticos, además pueden brindar información sobre productos falsificados o con resultados críticos de calidad u otros

El 05 de julio del 2018, la Agencia Europea de Medicamentos comunico sobre la contaminación de medicamentos que contenían el principio activo VALSARTÁN de la empresa Zhejiang Huahai Pharmaceuticals de China, dicho contaminante pertenecía a N-nitrosodimetilamina (NDMA), el cual es un probable carcinógeno humano. DIGEMID emitió un comunicado indicando los lotes que inmovilizo y los cuales serían retirados del mercado, asimismo indico las medidas a tomar y de prevención a nivel nacional.¹⁵

Es necesario contar con acciones que lleven a evaluar y controlar la seguridad de los medicamentos a nivel clínico, promoviendo la mejoría en la salud pública, y a través de sistemas de farmacovigilancia fomentar el control y evaluación de los eventos relacionados al uso de Valsartán.

Asimismo, dichos Comités de Farmacovigilancia van hacer los encargados de la evaluación de la notificación, realizando una adecuada evaluación y monitoreo clínico de los casos clínicos presentado

CAPITULO I:

OBJETIVOS, MATERIALES Y MÉTODOS

1. Objetivo General

-Analizar las alertas de seguridad del Ingrediente Farmacéutico Activo Valsartán que se encuentran en la página web de DIGEMID en nuestro País.

2. Objetivos Específicos

-Determinar las alertas de seguridad del Ingrediente Farmacéutico Activo Valsartán.

-Comprobar el cumplimiento de las alertas de Valsartán a través de las notificaciones reportadas en el área de farmacovigilancia de la DIGEMID.

-Contribuir al uso seguro y racional de productos que contengan Valsartán en su composición.

3. Material y métodos

La información necesaria para la monografía se obtuvo en la búsqueda de artículos científicos y alertas sanitarias sobre la seguridad del Valsartán y su utilización en el ámbito ambulatorio. La metodología será de tipo descriptivo y analítico ya que su propósito es analizar cada alerta y su impacto en la población. Asimismo, esta investigación por su sentido en el tiempo es de tipo retrospectivo – transversal debido a que se va a realizar la recolección de datos en cuanto al uso de alertas ya establecidas.

CAPITULO II: MARCO

TEORICO

1. Hipertensión arterial

La sintomatología de la presión alta también llamada hipertensión solo se va a presentar luego de un periodo largo de padecerla, esta puede estar relacionada con enfermedades como accidente cerebro vascular o ataque cardiaco. Cuando la hipertensión es crónica esta puede conllevar a insuficiencia cardiaca o insuficiencia renal.

La fisiopatología de la hipertensión es regulada por el sistema renina angiotensina aldosterona (SRA), que en condiciones normales dicho sistema regula la presión arterial al ejercer presión sobre las arterias de la sangre distribuida por todo el organismo.¹³

Asimismo, mantienen un control en el volumen del líquido, el balance hidroelectrolítico y volumen sanguíneo. El angiotensinógeno es convertido en angiotensina I mediante la renina. Luego esta angiotensina I sufre un proceso enzimático y es convertida en angiotensina II mediante la enzima convertidora de angiotensina. La presión arterial puede variar a incrementar con la edad debido a que las arterias disminuyen en flexibilidad o se asocian enfermedades o factores concomitantes.¹⁶

2. Antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II)

La angiotensina II es una hormona que promueve la vasoconstricción endógena lo que ayuda al mantenimiento del volumen sanguíneo y presión arterial. Asimismo, esta hormona se encuentra presente en diferentes órganos, como, por ejemplo: Arteria (provoca la contracción y el crecimiento), Corazón (origina un aumento en el tamaño de corazón a nivel ventricular, asimismo incrementa la contracción de este), Cerebro (promueve la salida de vasopresina y aumento de la sed) y Riñones (permite la vasoconstricción y liberación de prostaglandinas, incrementa la reabsorción de sodio e impide la liberación de renina).⁴

Para que la angiotensina II sea producida requiere de la enzima quimasa tanto en los vasos sanguíneos como en el corazón, la quimasa cardiaca es responsable de la producción de angiotensina en un 80%, ya que el resto de angiotensina es producida por la Enzima convertidora de angiotensina. Los ARA II son medicamentos de administración oral, los cuales actúan de manera selectiva sea competitivo o no, originando un bloqueo de los receptores de la angiotensina II (AT1 y AT2). Dicha clase de fármacos están indicados para el tratamiento de la hipertensión arterial. Se utiliza cuando los medicamentos Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina no son tolerados, pueden ser administrados como solos o en combinación con otro grupo de antihipertensivos.³ Los fármacos pertenecientes a este grupo terapéutico son candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán y valsartán.⁶

3. Valsartán:

El Valsartán es un principio activo que actúa como un antagonista de manera selectiva y competitivamente de los receptores AT1 mediando la acción vasopresora de la angiotensina II, por ello está indicado para la presión arterial alta. Es usado solo o en combinación con medicamentos diuréticos u otros fármacos antihipertensivos.⁴ Valsartán tiene por característica a diferencia de otros medicamentos de la familia de

los Sartanes como (Losartán) de no tener metabolitos activos o que estos tengan una acción uricosúrica. Asimismo, Valsartán tiene la característica de no acumular bradiquinina, la cual provocaría tos y angioedema, síntomas y signos exclusivos de los IECA (inhibidores de la Enzima convertidora de Angiotensina).¹⁴

El principio activo Valsartán bloquea la acción de angiotensina II, inhibiendo de manera específica y selectiva los receptores AT1, ya que su afinidad es 20 000 veces más que por los receptores AT2, provocando una disminución en la presión arterial y efectos cardiovasculares conocidos del sistema renina-angiotensina. La

angiotensina II tiene 2 receptores llamados AT1 y AT2; el receptor tipo AT1 está localizado en los vasos sanguíneos y órganos principales como el corazón, riñón es, cerebro, pulmones, y corteza suprarrenal; y el receptor AT2 está localizado en el tejido fetal, cerebro, medula suprarrenal, útero, y ovarios en la persona adulta. Las funciones del receptor AT1 son las responsables la vasoconstricción, regulación de los líquidos, liberación de hormonas como la aldosterona, la cual se encarga de la retención de sodio y agua; lo cual origina el aumento de la presión arterial. Valsartán al ser selectivo de los receptores AT1, dicho fármaco mantiene activo la función de los receptores AT2. El Valsartán al ser un fármaco antihipertensivo bloquea la vasoconstricción y secreción de aldosterona, ambos responsables de causar la hipertensión, siendo la aldosterona una hormona que ocasiona retención de agua y sodio que favorecen el aumento de la presión arterial.⁴ Si bien el Valsartán producirá una disminución en la resistencia vascular sistémica pero no ocasionaran cambios en la frecuencia cardiaca.¹⁴

El Valsartán se encarga de inhibir la acción de la angiotensina II específicamente bloqueando el receptor AT1. Este bloqueo de los receptores AT1 se produce uniformemente a lo largo del tiempo, no ocasionando desensibilización del receptor AT1. Su efecto de la selectividad para el bloqueo del receptor AT1 es más que la de los medicamentos que contienen Losartán.⁴

Valsartán es de administración oral y se absorbe rápidamente a nivel del sistema digestivo, aproximadamente a las 2 horas después de haber sido administrado llega a concentraciones plasmáticas, actuando sin ser alterado. Si los medicamentos que contienen Valsartán son administrados con alimentos su biodisponibilidad es reducida pero sus efectos terapéuticos van a mantenerse.¹⁴

La distribución tiene una vida media menos de una hora y de 9 horas la vida media de termino. La farmacocinética no es alterada se mantiene la administración de una vez al día, debido a que su actividad antihipertensiva es de aproximadamente 24 horas. Valsartán se caracteriza por tener una afinidad a la unión de proteínas séricas como la albumina en una 95%, asimismo, solo estudios en animales demostraron que no atraviesan la barrera hematoencefálica. Valsartán tiene un poco metabolismo aproximadamente del 30% de lo administrado y su excreción es casi sin ser modificado aproximadamente un 70% por la bilis. Valsartán actúa en la reducción de la presión arterial sistólica y diastólica. Su eficacia es mayor que los medicamentos que contienen Losartán y esto ha sido demostrado a una dosis 80 mg. Su eficacia es comparada a la de otros antihipertensivos como amlodipino, enalapril y lisinopril. Mejora los parámetros de los órganos diana de la enfermedad cardiovascular, es decir las funciones cardiacas y renales. El sinergismo que ocasiona la administración conjunta de 80mg de Valsartán con 12.5 mg de hidroclorotiazida; origina resultados más satisfactorios en la hipertensión que la administración como monodosis.⁴ La utilización de Valsartán debe usarse con mucha precaución en pacientes que reciben de manera concomitante diuréticos, por el riesgo de aumentar la hipovolemia y asimismo ocasionar la hipotensión sintomática.

Para personas que padezcan de enfermedades renales como insuficiencia renal se debe tener especial cuidado ya que se puede ver alterado el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Asimismo, se debe tener especial cuidado en pacientes que padezcan insuficiencia hepática u obstrucción biliar, ya que ello puede provocar aumento en las concentraciones plasmáticas. También debe tenerse especial cuidado en pacientes que padezcan hiperpotasemia ya que al bloquear la angiotensina II, el potasio sérico puede verse aumentado.¹⁴ Las reacciones de hipersensibilidad en los pacientes son pocos frecuentes. En los ensayos clínicos en comparación la incidencia global de reacciones adversas es parecida a los pacientes tratados con placebo para los casos de cefalea, mareos y fatiga; la incidencia comparativa con los IECA sobre la tos es menor.⁴

4. Impurezas Nitrosaminas

Las impurezas N-nitrosaminas son compuestos químicos que tienen un grupo funcional nitroso (-N=O), este grupo funcional se forma de la reacción entre nitritos (NO₂) y una amina secundaria o terciaria. Dicho compuesto puede estar presente en algunos alimentos, el agua potable y el humo del cigarro. En la actualidad traen mucha controversia debido a que el estar presentes en medicamentos como trazas pueden ser perjudiciales para la salud ya que podrían ser cancerígenas, esto fue determinado por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, organismo dependiente de la OMS).

Las impurezas como nitrosaminas más frecuentes son la N-nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-nitrosodietilamina (NDEA), las cuales se consideran como probables carcinogénicos ya que son de categoría 2 por tener estudios realizados en animales.¹⁷ Los dos tipos de nitrosaminas más frecuentes, la N-nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-nitrosodietilamina (NDEA) están clasificadas por la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC, organismo dependiente de la OMS) como carcinógenos categoría 2, lo que quiere decir que estudios realizados en animales los sitúan como probables cancerígenos.¹⁸

5. Farmacovigilancia:

La farmacovigilancia es la ciencia y actividades relacionadas a detectar, evaluar comprender y prevenir los efectos adversos o problemas relacionados de los medicamentos. Cuando el producto ya ha demostrado la eficacia y seguridad y está en el mercado para consumo, es necesario controlar estos dos parámetros en condiciones reales. Es necesario tener la información en personas con condiciones especiales como niños, mujeres embarazadas y ancianos. Asimismo, la información sobre tratamientos prolongados y de utilización ininterrumpida y de asociaciones con otros medicamentos. Ya que muchas interacciones farmacológicas, reacciones

adversas u otros eventos relacionados a los medicamentos son presentadas después de muchos años de haber sido comercializado dicho medicamento.¹⁹

La OMS en 1968 estableció la formación de un Centro para la farmacovigilancia internacional en Suecia que corresponden a un Programa internacional para el Monitoreo de medicamentos el cual es conformado por 86 países.²⁰

Debido a que la administración de medicamentos puede originar reacciones adversas o eventos adversos que afectan la salud de los pacientes en diversos grados, los sistemas de farmacovigilancia se encargan de realizar los controles necesarios, teniendo como propósito asegurar la calidad de vida del paciente en cuanto a la administración de medicamentos, asimismo para que se tomen las medidas necesarias para análisis de las ventajas, eficacia y riesgos que se presentan ante la administración de los medicamentos.

Además, la farmacovigilancia contribuye a uso adecuado, seguro, racional y eficaz de los medicamentos mediante la formación, comprensión y enseñanza tanto a los profesionales de salud como público en general.¹⁹ Dentro de los objetivos principales de la farmacovigilancia menciona a:

- Hallazgo a su debido tiempo de las reacciones adversas e interacciones farmacológicas aun no determinadas.
- Descubrimiento del incremento de casos de reacciones adversas conocidas.
- Reconocer los factores predisponentes y los posibles mecanismos que ocasionen las reacciones o eventos adversos.
- Evaluación cuantitativa de la relación riesgo/beneficio y transmisión de la información indispensable para asegurar una mejor prescripción en los medicamentos.¹²

Para que se pueda dar una correcta farmacovigilancia se requiere de responsables involucrados, los cuales en conjunto deben satisfacer las necesidades y perspectivas tanto del personal de salud, profesionales y público en general. A pesar de todo, aun no existe bases sólidas del cumplimiento de la farmacovigilancia a nivel general debido a la falta de los recursos necesarios. Los responsables de la farmacovigilancia son:

- Organización mundial de la salud
- Profesionales de la salud

- Hospitales y establecimientos universitarios
- Asociaciones médicas y farmacéuticas
- Centros de información sobre productos tóxicos y medicamentos
- Administradores
- Industria
- Pacientes
- Consumidores
- Medios de comunicación ¹⁹

La farmacovigilancia se encuentra relacionada con diversas ramas relacionadas al sector salud. Dentro de ellas tenemos a:

- La farmacovigilancia ligada a la política farmacéutica nacional: contribuye al acceso de medicamentos seguros, eficaces y de calidad fomentando la educación y disciplina a los profesionales de la salud y público en general en cuanto a la terapéutica adecuada e información sobre las reacciones adversas presentadas tras la administración de los medicamentos. Asimismo, estableciendo procedimientos nacionales de farmacovigilancia que tengan como finalidad la notificación de las reacciones adversas presentadas ante los centros de farmacovigilancia. Además, dicha relación también fomenta la formación de reglamentación para el control de los medicamentos y políticas que aporten mecanismos de financiamiento óptimo.
- La farmacovigilancia en la reglamentación farmacéutica, se da mediante todo un soporte donde las instituciones puedan brindar la seguridad farmacéutica en cuanto a la administración de los medicamentos, asimismo deben tener una regulación o legislación involucrando diversos temas como los ensayos clínicos, medios de comunicación que permitan brindar la información necesaria y la seguridad de otros tipos de medicamentos como las vacunas, medicamentos biológicos, medicamentos tradicionales o complementarios.
- La farmacovigilancia en la práctica clínica, aquí se toman las medidas necesarias para una atención sanitaria adecuada. Aquí se toman las medidas

adecuadas para fomentar la educación y formación al personal de salud tanto a un nivel teórico como práctico en el cual puede haber intercomunicación entre los diversos centros de salud que practiquen la farmacovigilancia, intercambiando información para así poder encontrar los inconvenientes que se presentan tras la administración de medicamentos en diferentes grupos poblacionales.

- La farmacovigilancia en los programas de salud pública de control de enfermedades, esta relación se debe a que no existe aún reglamentación y vigilancia sanitaria en zonas aisladas siendo esto deficiente, pudiendo originar muchos inconvenientes en el tratamiento de enfermedades endémicas o infectocontagiosas, debido a que en algunas comunidades se da el tratamiento de enfermedades de manera simultánea, lo que ello puede conllevar a interacción medicamentosa entre los medicamentos.¹⁹

La metodología empleada en la farmacovigilancia se da como:²⁰

- El sistema de notificaciones espontánea que es realizada por los profesionales de la salud y es reportada al organismo que la centraliza
- La farmacovigilancia intensiva, la cual se basa en la recopilación de las reacciones adversas o eventos adversos, dados en determinados grupos poblacionales. Estos pueden ser brindados por dos tipos de sistemas, sistemas relacionados al medicamento y sistemas relacionados al paciente.
- Los sistemas epidemiológicos, son aquellos en los que hay que comprobar una premisa entre la RAM o evento adverso y el medicamento, estos pueden ser mediante estudios cohorte o estudios casos control.

En la comunicación de los resultados de la vigilancia existen diversos medios en los cuales se puede obtener información asimismo se puede recabar a través de revistas médicas o páginas web de origen nacional, todos ellos llevan a la obtención de un tipo de información que puede ser complementada entre ellos. La difusión de los mensajes sobre la seguridad de un medicamento:¹⁹

- Cartas circulares a los médicos: Procede de Fabricantes farmacéuticos
- Mensajes de alerta de seguridad: Procede de Autoridades sanitarias nacionales.
- Declaraciones a los medios: Procede de Autoridades sanitarias/centros de farmacovigilancia nacionales.
- Prospectos informativos para los pacientes: Procede de Autoridades sanitarias/centros de farmacovigilancia nacionales.
- Boletines: Procede de Centros nacionales de farmacovigilancia y OMS
- Comunicación personal a periodistas: Procede de Centros nacionales de farmacovigilancia.
- Revistas médicas y sitios web: Procede de Autoridades sanitarias/centros de farmacovigilancia nacionales.

6. Alertas de Seguridad

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), mediante el comité de Alertas de Digemid emite las Alertas de Seguridad, los cuales son documentos que brinda información a la comunidad científica nacional y población en general las medidas a tomar sobre seguridad, falsificación, calidad u otros sobre los productos farmacéuticos, dispositivos médicos y productos sanitarios. Dichas medidas de seguridad son sanitariamente aceptables u justificadas las cuales llevan a tomar acciones para disminuir o evitar riesgos en la salud de la población.

Una medida de seguridad son acciones que toma la Autoridad Nacional (DIGEMID) para poder evitar o disminuir riesgos relacionados a la salud en la población, estas medidas son basadas a pautas técnicas que son justificables a nivel sanitario.

El comité de alertas – DIGEMID es el responsable de emitir las Alertas de seguridad sobre las acciones que toma la Autoridad Sanitaria Nacional en base a la seguridad, falsificación, problemas críticos de calidad u otros ya sea de productos farmacéuticos,

dispositivos médicos y productos sanitarios. Dicho comité se encuentra conformado por:

- Director Ejecutivo de Acceso y Uso de Medicamentos
- Director de Autorizaciones Sanitarias
- Asesor Legal de la DIGEMID
- Responsable del equipo de farmacovigilancia
- Responsable del equipo de Uso Racional
- Un representante de la Dirección de Control y Vigilancia Sanitaria (DCVS)
- Responsable del equipo de Registro de Productos farmacéuticos de la Dirección de Autorizaciones Sanitarias.

El área encargada de emitir las alertas sanitarias respecto a Falsificación, es la Dirección de Control y Vigilancia Sanitaria, ya que ésta remite al comité de alertas – DIGEMID un informe, poniendo en manifiesto la falsificación, la cual fue corroborada mediante el Acta de verificación que fue proporcionada por el titular del registro sanitario o certificado del registro sanitario del producto farmacéutico, dispositivo médico o producto sanitario, esto es llevado en un plazo de 5 días, para que se proporcione la comunicación del hecho. El proyecto de Alerta por falsificación debe contener:

- Nombre del producto
- Forma farmacéutica cuando corresponda
- Numero de lote
- Establecimiento Farmacéutico o lugar donde se incautó el producto y la dirección correspondiente
- El nombre de la DIRESA, DISA o Institución que realizó la pesquisa o incautación de los productos.

También el área de la Dirección de Control y Vigilancia Sanitaria (DCVS) es la que se encarga de las Alertas referidas a los resultados críticos de calidad de los productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios. Dicha área proporciona mensualmente un comunicado al Comité de Alertas – DIGEMID donde

informa los productos que tienen resultados críticos de control de calidad, asimismo una copia del informe de control de calidad y el proyecto de la Alerta – Digemid, esta alerta debe contener la siguiente información:

- Nombre del producto
- Forma farmacéutica cuando corresponda
- Número de lote
- Número de registro sanitario
- Fabricante
- País
- Titular del Registro Sanitario o Titular del Certificado del Registro Sanitario
- Resultado analítico

La Dirección de Autorizaciones Sanitarias (DAS) es el área encargada de emitir las alertas sanitarias de Digemid por Seguridad. La DAS remite dicha información en base a la información brindada por la Dirección de Acceso y Uso de Medicamentos (DAUM), la cual brinda una copia de la Resolución Directoral y/o documento de notificación que es proporcionada por el Titular del Registro sanitario al Comité de Alertas – Digemid. En dicha documentación se informa las medidas a tomar para el producto registrado, esta información es enviada al Titular del registro sanitario. Dichas medidas pueden ser Suspensión, Cancelación o Modificación de las condiciones en las que se otorgó el registro sanitario, a la vez se adiciona el proyecto de la alerta.¹¹

CAPITULO III:

IMPUREZA PRESENTE EN MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN COMO PRINCIPIO ACTIVO VALSARTAN

1. Evaluación cronológica

La información de impurezas en productos que contenían el principio activo Valsartán que provenían del fabricante Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co.-China; en julio 2018 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA, comenzó con el medicamento Valsartán el proceso de revisiones en la manufactura, posteriormente se realizó a todos los ARA II. El 05 de julio del 2018, mediante Nota informativa 8/2018 fue publicada por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). A partir de esa fecha las autoridades sanitarias tomaron como información relevante la presencia de la impureza de nitrosamina N-nitrosodimetilamina (NDMA), esta impureza es clasificada como una probable carcinogénica según Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (IARC) de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{1,6}

Asimismo, la FDA el 13 de julio del mismo año emite una alerta similar a la de la AEMPS. A raíz de la detección de las impurezas presentadas en los medicamentos que contenían Valsartán, ya el 17 de agosto del presente la AEMPS estableció que se realice el retiro del mercado de los productos que contienen Valsartán que sean fabricados por fabricante Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co. -China.

Posteriormente tres agencias regulatorias como la FDA, EMA y Health Canadá emitieron vía alertas sanitarias informando la detección de los lotes que fueron

retirados por la detección de la presencia de otra impureza también probablemente carcinogénica, dicha impureza lleva el nombre de N-dietilnitrosamina (NDEA), la cual es un semejante estructuralmente químicamente hablando de la impureza antes detectada como NDMA3-5. También se evidencio que el Instituto Federal Alemán para los Fármacos y los Productos Sanitarios (BFARM), determino dos semanas después, la presencia de restos de la impureza NDEA en otro medicamento que contenían Losartán cuyo principio activo era fabricado por el laboratorio Hetero Labs en India. Debido a la problemática la EMA realiza las verificaciones de los otros medicamentos que tienen las similitudes en sus estructuras químicas en el anillo tetrazol, como son los candesartán, irbesartán, losartán y olmesartán, pudiendo tener el mismo inconveniente que el Valsartán al momento de sus síntesis.

Posteriormente también se evidencio la presencia de impurezas en Irbesartán, el cual el fabricante de dicho IFA era Aurobindo Pharma, en la que a pesar que el certificado de este producto era conforme respecto a la monografía de la Farmacopea Europea, este fue suspendido de manera inmediata por la Dirección Europea de Calidad de Medicamentos y Atención Sanitaria (EDQM) Luego fueron emitidas más alertas en las que recalcan el retiro de una lista de lotes fabricados por los laboratorios indicados, asimismo se dieron las pautas que a tomar ante cada alerta emitida. La problemática de los medicamentos que contenían Valsartán se puede evidenciar que no solo afecta a la población donde es fabricado el IFA a utilizar para la elaboración de los medicamentos, sino que dio un impacto tanto nacional y mundial. Debido a que las empresas de India y china aumentaron sus estándares de comercio en la industria farmacéutica se pueden observar que el 80% de fabricantes del IFA Valsartán provenían de estos países. A pesar de ello no solo los fabricantes de los IFAS son los responsables de la seguridad del medicamento, sino que también juegan un rol importante las compañías del producto terminado, con esto los titulares de los registros sanitarios de los productos deben cumplir con las normas establecidas por las autoridades competentes para así asegurar la seguridad y calidad de estos.⁵

2. Determinación de la presencia de impurezas en Valsartán

Las variantes en el proceso de manufactura que ocasiono la presencia de Impurezas; podrían evidenciar que ante el problema ocurrido en el caso de la presencia de impurezas en los medicamentos que contenían como principio activo Valsartán ha habido un déficit en el análisis de los riesgos que se pueden presentar en los procesos de manufactura como lo establecen ciertas normas internacionales como ICH 8 (Calidad del Diseño de Productos Farmacéuticos), ICH 9 (Gestión de la Calidad del Riesgo), e ICH 10 (Sistema de Calidad Farmacéutico). Asimismo, el no cumplimiento de estas guías internacionales involucra también a las personas responsables del proceso de manufactura. A pesar de que no se sabe con exactitud como se dio la contaminación de las impurezas en los fármacos que tenían Valsartán, puede que su descubrimiento haya sido de manera intencional. Según EMA, debido a que la empresa encargada de la fabricación del principio activo en el año 2012 realizo cambios en la fabricación del Valsartán, este cambio se realizó con el objetivo de incrementar el rendimiento en la reacción del fármaco, para ello dentro del proceso de manufactura se sustituyó el compuesto azida de tributilestaño por azida de sodio, lamentablemente este último es muy toxico, debido a ello se utilizó para poder eliminarlo el compuesto de nitrito de sodio. Al someter estos dos compuestos es donde se genera la impureza NDMA.⁵

El Valsartán en su composición tienen un anillo tetrazol cuya composición tiene nitrito de sodio. Los disolventes utilizados para la fabricación del principio activo fueron aminas o contenían restos de estas, razón por la cual se encontró la presencia de las impurezas NDMA y NDEA. Por ejemplo, la contaminación puede deberse a la presencia aminas en disolventes usualmente utilizados como son la dimetilformamida que contiene dimetilamina (nitrosamina), generalmente esta contaminación se da en la utilización de dicho disolvente cuando se usa de manera reciclada, debido que para que se puedan destruir los residuos de azidas que son generados en el proceso de recuperación del solvente se le tiene que añadir nitrito de sodio.¹⁷

Por consiguiente, dicha contaminación puede haberse originado por transferencia de nitritos o aminas en las diversas etapas de síntesis del principio activo, ya que

también puede originarse por una contaminación cruzada por falta de limpieza a los equipos utilizados. Cabe recalcar que estas formas de contaminación no están estrechamente relacionadas con el producto por lo que no debería haber dicho riesgo.¹⁷

Las entidades como EMA y FDA indicaron que se deberían tener las mismas precauciones en la manufactura de los Sartanes (candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán) ya que las N-nitrosaminas (impurezas) pueden presentarse en moléculas similares que también tengan el anillo tetrazol y la reacción de solventes. Es por ello que las especificaciones técnicas del principio activo deben cumplir con lo establecido en las farmacopeas de referencia. Debido a la presencia de impurezas en los ingredientes activos mencionados, según EMA y FDA, se deben establecer los controles de calidad necesarios para preservar la seguridad de comercialización.

Dichas indicaciones son las que se realizaron en el fabricante Zhejiang Tianyu Pharmaceutical en las que encontraron que no cumplían con los estándares de calidad presentando desviaciones críticas en los lotes que fueron fabricados. Al ser inspeccionado dicho laboratorio por la EMA y FDA, ambas detectaron 9 desviaciones cada una, de las cuales se rescatan las más relevantes.

Según EMA:

- No se realizó una adecuada identificación de picos desconocidos presentes en el análisis de sustancias relacionadas
- El laboratorio fabricante no realizaba una correcta investigación y análisis de riesgos de sus resultados los cuales presentaban desviaciones negativas de las especificaciones técnicas propuestas
- En el proceso de manufactura para el método de valoración denominado GC-FID, presentan inconvenientes en la integridad de los resultados
- El laboratorio fabricante no realiza una correcta investigación de detección sobre la aparición de la impureza NDMA

Según FDA:

- La metodología desarrollada por el mismo fabricante (Método Propio) no tiene realizada la validación de técnicas propias que le corresponde, asimismo los

ensayos de valoración (Contenido y Sustancias relacionadas no presentan metodologías válidas.

- Este laboratorio elimino los resultados de los lotes que no cumplían con las especificaciones brindadas.
- El laboratorio fabricante no cuenta con procedimientos validados que brinden información adecuada para evaluar la estabilidad de los lotes fabricados

Ante el análisis realizado por las dos entidades regulatorias, dichos resultados evidenciaron a que el laboratorio Zhejiang Huahai Pharmaceuticals no cuenta con procedimientos adecuados para el control de seguridad en el proceso de manufactura del Principio activo Valsartán. Razón por la cual las entidades regulatorias encontraron muchas variabilidades entre los resultados que obtenían contrastados con los resultados que daba el mismo laboratorio. Esto dio a conocer el deficiente sistema de calidad que tenía el laboratorio fabricante del principio activo, es por ello que no se demostraba la identificación de las impurezas NDMA y NDEA en sus ensayos de perfil de impurezas.⁵

3. Impacto en la industria farmacéutica

Ante la problemática de la presencia de impurezas en medicamentos que contenían como principio activo Valsartán, se evidencio que afectación de dicho suceso ocasiono inconvenientes en la industria farmacéutica, sobre todo en los laboratorios fabricantes de dicho principio activo, así como en medicamentos genéricos con mayor relevancia. Asimismo, este impacto ocasiona grandes pérdidas en cuanto a mercado de medicamentos que contienen los principios activos antes mencionados, por el hecho que se procedió al retiro de los lotes señalados con la contaminación de la sustancia con una acción probable carcinogénica. Todo ello conlleva a que las empresas de las industrias farmacéuticas tomen conciencia sobre los procesos de fabricación en las síntesis de los principios activos para poder identificar impurezas propias de la fabricación. Además de dichas empresas deben contar con procedimientos de

identificación de todas las sustancias relacionadas que se presenten, esto en base a la FDA y EMA, asimismo las recomendaciones fueron que se deberían tomar acciones para el aseguramiento de calidad.⁵

El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la OMS clasifico a Nitrosodimetilamina (NDMA) y la N-nitrosodietilamina (NDEA) sustancias con un efecto posiblemente a ser cancerígenas potentes para el ser humano, sin embargo, con un riesgo muy bajo, debido a las concentraciones encontradas.¹⁷

Las revisiones realizadas por EMA pudieron concluir y estimar una proyección de una determinada cantidad de pacientes ante el consumo de Valsartán elaborado por Zhejiang Huahai y la posibilidad de casos que puedan presentar cáncer debido a la presencia de las impurezas determinadas se consideraría bajo. Puesto que indican que, si 100 000 pacientes consumieran dosis máxima de Valsartán todos los días por 6 años, se podría evidenciar la presencia de 22 casos para la impureza NDMA y para la impureza NDEA se podría evidenciar 8 casos más, pero en este caso último es por 4 años. Estos periodos de 6 y 4 años se especulan que es el periodo de tiempo en que se presentaron las impurezas NDMA y la NDEA presentes en Valsartán manufacturado por Zhejiang Huahai.²

Por lo que la EMA a partir del 31 de enero del 2019 estableció los valores provisionales de ingesta diaria permisible de las impurezas NDMA y la NDEA, debido a que solo se encontraron datos de efectos tóxicos de ambas. Asimismo, la EMA estimó que debido a que las impurezas NDIPA, la NEIPA y la NMBA con la NDMA y la NDEA, tienen estructuras químicas parecidas, sus efectos tóxicos son parecidos.¹⁷

Esta ingesta refiere a los límites máximos diarios establecidos a partir de estudios en animales en la que determinaron que solo es permitido 96.0 nanogramos NDMA y 26,5 nanogramos para la NDEA.²

Límites provisionales de ingesta diaria permisible para las impurezas de determinadas N-nitrosaminas:¹⁷

- NDMA (N-nitrosodimetilamina): 96,0 ng/día
- NDEA (N-nitrosodietilamina): 26,5 ng/día
- NMBA (Ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico): 96,0 ng/día

- NDIPA (N-nitrosodiisopropilamina): 26,5 ng/día
- NEIPA (N-nitrosoetilisopropilamina): 26,5 ng/día

El periodo en la que está permitido la utilización de estos valores como permitidos es de 2 años a partir de la comunicación por la EMA, este periodo también será efectivo para que las empresas involucradas puedan realizar cambios que requieran en sus procesos de manufactura, asimismo que establezcan mecanismos que aseguren la calidad y seguridad del producto, optimizando la detección de la impureza en cantidades ínfimas. Pasado el periodo de transición las empresas deben evidenciar la ausencia o la presencia de dichas impurezas en niveles de < 0,03 partes por millón.²

Debido a que la familia de los medicamentos Sartanes y tras la detección de las impurezas de nitrosaminas, la Unión Europea tomo consideraciones regulatorias con el fin de exigir a los fabricantes se tomen medidas de control en sus procesos de manufactura y a su vez estos sean corregidos para evitar la cantidad de impurezas presentes al final de la producción.

Asimismo, la Unión Europea estableció restricciones en la distribución de aquellos lotes en las que se encuentre cantidades que superen los límites permisibles de las impurezas NDMA o NDEA u otras impurezas de nitrosaminas. En cuanto a la inclusión del ensayo de la identificación de nitrosaminas para los medicamentos de la familia de Sartanes en la farmacopea Europea aún se encuentra en revisión. También se está considerando la adición de pruebas pertinentes en la monografía general respecto a las Sustancias para uso farmacéutico.

La Unión Europea publicó el listado de productos que contenían nitrosaminas. La entidad de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América estableció que se retire los medicamentos que sobrepasan los límites provisionales permisibles.

La EMA solicitó como una medida general que todos los titulares de la autorización que comercialicen medicamentos que contengan Valsartán sean analizados para la determinación de impurezas dentro de su composición. Dicho control que estableció la EMA no es necesariamente porque se van a formar nitrosaminas durante la manufactura de los medicamentos que contengan Valsartán, sino que es para llevar un control debido a que la contaminación por impurezas puede deberse a otros medios

como la contaminación cruzada o la añadidura intensional de aminas y nitritos. La EMA espera que dicha solicitud sea de gran impacto y pueda enfocar la totalidad de productos involucrados. Asimismo, EMA estableció que se realice controles en un plazo de 6 meses.

Con el propósito de poder dar un soporte a la realización de muestras la FDA ha divulgado métodos diversos para la identificación del contenido de dichas impurezas (nitrosaminas) ya sea en el principio activo o en el producto terminado. Esto lo realizo debido a que las concentraciones de impurezas cuando se encuentran en baja proporción son difíciles su determinación. Asimismo, el Consejo de Europa en su red europea de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos difunde también métodos para la identificación de las impurezas ocasionantes de contaminación.¹⁷

4. Alertas de Seguridad del Ingrediente Farmacéutico Activo: Valsartán, publicadas en la página web de la DIGEMID

Tras la alerta emitida por la AEMPS, DIGEMID emitió un comunicado el 6 de julio del 2018 donde comunica a todos los titulares de los productos farmacéuticos cuyos registros sanitarios contienen en su composición Valsartán. Posteriormente se descubrieron otras impurezas de nitrosaminas en fármacos también de la familia de los Sartanes N-nitrosodietilamina (NDEA), N-nitrosoetilisopropilamina (NEIPA), N-nitrosodiisopropilamina (NDIPA) y ácido N-nitroso-N-metil-4-aminobutírico (NMBA). Los medicamentos últimamente notificados con este tipo de impurezas son los medicamentos que contienen ranitidina y pioglitazona.¹⁷

Alertas sanitarias para los medicamentos que contienen Valsartán emitidas por la Dirección de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del ministerio de Salud son:

4.1 Alerta N° 35 – 2018: Retiro del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen Valsartán

Primera alerta sanitaria emitida por DIGEMID el 10 de Julio del 2018, dicha alerta informa a los profesionales de salud y público en general, la presencia de una impureza llamada N-nitrosodimetilamina (NDMA), la cual es un probable carcinogénico, la cual se generó tras un cambio en el proceso de fabricación de algunos lotes fabricados con el Valsartán que contenían la impureza de la empresa farmacéutica Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co Ltd. de China, por lo que DIGEMID, tomo las acciones necesarias para el control y retirada del mercado de los lotes involucrados.²¹ Ver Anexo N° 1

4.2 Alerta N° 36 – 2018: Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen Valsartán

Segunda alerta sanitaria emitida por DIGEMID el 25 de Julio del 2018, esta alerta informa a los profesionales de salud y público en general, que debido a las acciones de control y vigilancia realizadas por DIGEMID se detectaron lotes adicionales de medicamentos que tenían la impureza NDMA fabricados con el Valsartán de la empresa farmacéutica Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co Ltd. de China; que no estaban incluidos en la lista emitida en la Alerta Sanitaria N° 35 – 2018, por lo que en esta alerta se adicionan lo lotes involucrados, asimismo DIGEMID procedió a la inmovilización y retiro del mercado nacional.⁷ Ver Anexo N° 2

4.3 Alerta N° 42 – 2018: Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen Valsartán

Tercera alerta sanitaria emitida por DIGEMID el 20 de agosto del 2018, esta alerta informa a los profesionales de salud y público en general, que debido a las acciones de control y vigilancia realizadas por DIGEMID se detectaron lotes adicionales de medicamentos que tenían la impureza NDMA fabricados con el Valsartán de la empresa farmacéutica Hetero Labs Limited de la India; que no estaban incluidos en la lista emitida en la Alerta Sanitaria N° 35 – 2018 ni Alerta Sanitaria N° 36 – 2018, por

lo que en esta alerta se adicionan los lotes involucrados, asimismo DIGEMID procedió a la inmovilización y retiro del mercado nacional.⁸ Ver Anexo N° 3

4.4 Alerta N° 46 – 2018: Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen Valsartán

Cuarta alerta sanitaria emitida por DIGEMID el 10 de setiembre del 2018, esta alerta informa a los profesionales de salud y público en general, que debido a las acciones de control y vigilancia realizadas por DIGEMID se detectaron lotes adicionales de medicamentos que tenían la impureza NDMA fabricados con el Valsartán de la empresa farmacéutica Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd. de China; que no estaban incluidos en la lista emitida en la Alerta Sanitaria N° 35 – 2018, Alerta Sanitaria N° 36 – 2018 ni Alerta Sanitaria N° 42 – 2018, por lo que en esta alerta se adicionan los lotes involucrados, asimismo DIGEMID procedió a la inmovilización y retiro del mercado nacional.⁹ Ver Anexo N° 4

4.5 Alerta N° 30-2019: Lotes de los medicamentos que contienen Valsartán que pueden ser comercializados

Quinta alerta sanitaria emitida por DIGEMID el 22 de Agosto del 2019, esta alerta informa a los profesionales de salud y público en general, que debido a las acciones de control y vigilancia realizadas por DIGEMID del 10 setiembre del 2018 en la que mediante Alerta N° 46-2018 DIGEMID dispuso la inmovilización y retiro del mercado de lotes correspondientes al Laboratorio AC FARMA S.A. que tenían la impureza NDMA fabricados con el Valsartán de la empresa farmacéutica Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd. de China; dichos lotes eran un total de 58 y pertenecían a 5 registros sanitarios del Laboratorio AC FARMA S.A.

DIGEMID el 22 de enero del 2019 decide aceptar los límites provisionales aceptables por Food & Drug Administration (FDA) para las impurezas: Nitrosodimetilamina (NDMA) y N-nitrosodietilamina (NDEA) en los medicamentos que contienen antagonistas de los receptores de angiotensina II. Para lo cual el Laboratorio AC FARMA S.A. tuvo un plazo máximo de 3 días hábiles para

proporcionar el Certificado de análisis del IFA donde se cuantifique NDMA y NDEA en partes por millón, dicho laboratorio proporciono el certificado de 11 lotes que se encontraba dentro de los valores permitidos por la FDA, con ello solicito el levantamiento de la inmovilización de 21 lotes del producto terminado. Llegando a la conclusión de que estos lotes pueden ser comercialización con normalidad.¹⁰ Ver Anexo N° 5

Cabe recalcar que Digemid toma las medidas de precaución que deben tomarse, asimismo las acciones que deben realizar los laboratorios, profesionales de salud (Farmacovigilancia) y público en general. Dichas medidas hacen hincapié a la inmovilización de los lotes establecidos en las listas de cada alerta emitida por DIGEMID o a las acciones que tiene que realizar el personal de salud ya sea mediante reportes de farmacovigilancia si se diera el caso, o la sustitución del fármaco con el mismo principio activo pero que sea proveniente de otro lote que no se encuentre en las listas emitidas a prevención.

CONCLUSIONES

- PRIMERA.-** La presente monografía analiza las alertas de seguridad del IFA Valsartán, con lo cual nos brinda una perspectiva de las acciones que toma la ARN ante la presencia de impurezas en los medicamentos que contenían Valsartán
- SEGUNDA.-** Las alertas indicadas por DIGEMID comunicaron específicamente que las comunicaciones sobre los productos que contenían Valsartán y su presencia de impurezas de acción probable carcinogénica generada a consecuencia de un cambio en el proceso de fabricación eran solo en los lotes enlistados en cada alerta
- TERCERA.-** Dicha monografía lleva a tomar consideraciones al personal de salud involucrado para la orientación debida a los pacientes con terapia de productos que contienen Valsartán, ya que en las alertas indican que los pacientes no deben interrumpir el tratamiento indicado, por lo que deben acudir al profesional de salud correspondiente para la sustitución del producto con otro lote que no haya sido afectado con dichas impurezas.

RECOMENDACIONES

1. Las recomendaciones de la Unión Europea fue no interrumpir el tratamiento terapéutico, excepto que sea propuesto por un personal de la salud. La FDA recalcó que no debía suspenderse el tratamiento debido a que ello podía conllevar a problemas de riesgo elevado por ejemplo un accidente cerebro vascular.
2. Determinar mediante métodos específicos las cantidades de nitrosaminas en medicamentos que hayan sido comercializados en el mercado, dicha información puede ser proporcionada por laboratorios nacionales de ensayos o declaraciones de empresas que lo proporcionen.
3. Evaluar los motivos de contaminación por nitrosaminas, asimismo pedir a los titulares de autorización de comercialización que se lleven controles y que se determinen límites que dichas impurezas se encuentren por debajo de los límites permisibles.
4. Tomar medidas que establezcan que las concentraciones de nitrosaminas sean casi inexistentes, dichas acciones deberán ser establecidos por los titulares de los registros sanitarios de comercialización.
5. Debido a que la contaminación por este tipo de impurezas no solo se puede dar debido a una reacción entre aminas y nitritos. Por tal motivo, los fabricantes deben tener especial cuidado y tener en consideración cualquier circunstancia que pueda generar una contaminación accidental y así poder ser tomadas en consideración y tratar de evitar dichos riesgos.
6. Todo producto en la que mediante análisis o evaluación respectiva sea determinada por contener limites por debajo de los aceptables se considera que

se puede seguir comercializando ya que ello determinaría que no existiría riesgos asociados. En sentido contrario cuando la perspectiva indique lo contrario y las cantidades de impurezas superen los límites permisibles, se tomará como recomendación la suspensión de distribución del producto. Por el contrario, cada autoridad nacional debe realizar la evaluación ante la retirada del producto del mercado lo cual afectaría a los pacientes directamente. Ya que ello conllevaría a evaluar otras alternativas terapéuticas y el impacto que originaría el cambio de terapéutica. En cualquier caso, antes dicho, la autoridad sanitaria recomendó no suspender el tratamiento de los pacientes. Asimismo, la OMS es la encargada de informar las actualizaciones de la información con respecto a nitrosaminas, asimismo esta organización se encargará de hacerlo público. Por consiguiente, la FDA y EMA también mantendrá de manera continua la información necesaria.¹⁷

REFERENCIAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS, 2018. Nota Informativa Retirada Del Mercado De Algunos Lotes De Medicamentos Que Contienen Valsartán. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, pp.1-9.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS, 2019. Presencia De Nitrosaminas En Los Medicamentos Denominados “Sartanes”. Ámsterdam: Conclusión de la Revisión de la Agencia Europea de Medicamentos, pp.1-4.
3. Altamirano, J., Cacharrón, J., Hernández, G. and Altamirano, V., 2020. Hipertensión Arterial (Antagonistas de Receptores de Angiotensina II). Buenos Aires, Argentina: Inter-Médica S.A.I.C.I., pp.558-563.
4. Carretero M. Valsartán. Offarm (Elsevier) [Internet]. 2001 [citado 9 abril 2020];20(10)154–156. Disponible en <https://www.elsevier.es/revista-offarm-4-articulo-valsartan-13021238>
5. Campanero, M., 2018. El caso Valsartán: Cronología y evaluación retrospectiva. Farmaespaña Industrial, pp.16-18.
6. Centro de Información de Medicamentos de la Facultad de Ciencias Químicas (Universidad Nacional de Córdoba), 2019. Impurezas Encontradas En Antagonistas De Los Receptores De Angiotensina II. Informe del Centro de Información de Medicamentos. Córdoba (Argentina), pp.1-6.
7. DIGEMID Alerta N° 36-2018 / Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen valsartán. Lima: Ministerio de Salud; 2018.
8. DIGEMID Alerta N° 42-2018 / Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen valsartán. Lima: Ministerio de Salud; 2018.
9. DIGEMID Alerta N° 46-2018 / Actualización de los lotes retirados del mercado de los medicamentos que contienen valsartán. Lima: Ministerio de Salud; 2018.

10. DIGEMID Alerta N° 30-2019 / Lotes de los medicamentos que contienen valsartán que pueden ser comercializados. Lima: Ministerio de Salud; 2019.
11. DIGEMID, 2015. Resolución Directoral N° 082-2015-DIGEMID-DG-MINSA. Lima, pp.1-7.
12. Farmacovigilancia y Tecnovigilancia [Internet]. Dirección General de Medicamentos; Insumos y Drogas (DIGEMID). 2019 [citado 10 octubre 2019]. Disponible en: <http://www.digemid.minsa.gob.pe/main.asp?Seccion=944>
13. Formulario Modelo de la OMS 2004, 2004. Cambios en la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS. pp.230-237.
14. Galiano A. Vademécum (Valsartán) [Internet]. IQB (Med Ciclopedia). 2013 [citado 9 abril 2020]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/v003.htm>
15. Garavito, H., 2018. Notificaciones de Sospechas de Reacciones Adversas de Medicamentos y otros Productos Farmacéuticos Durante el Año 2018. El Vigía, Volumen N° 2(5), pp.7-8.
16. Lopez, A. and Tiberio, G., 2000. Antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA-II). Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra, 8(4), pp.1-8.
17. Nota informativa de la OMS, 2019. Actualización sobre las impurezas de Nitrosaminas. pp.1-5.
18. Organización de Consumidores de España (OCU). 2019. Medicamentos Contaminados Con Nitrosaminas. [online] Disponible en: <http://citethisforme.com/es/cite/journal>
19. Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos. 2004. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra (Suiza), pp.1-6.
20. Red Panamericana de Armonización de la Reglamentación Farmacéutica Documento Técnico, 2011. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para las Américas. 5, pp.1-87.
21. Retiro del mercado de algunos lotes de medicamentos que contienen valsartán / Alerta DIGEMID N° 35-2018. San Miguel: Ministerio de Salud; 2018.



MINISTERIO DE SALUD
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

ALERTA DIGEMID N° 35 - 2018

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

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del sector público y privado, y al público en general, información referida a la presencia de una impureza en determinados medicamentos que contienen la sustancia activa valsartán suministrada por la empresa farmacéutica Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co Ltd. de China. La impureza ha sido identificada como N-nitrosodimetilamina (NDMA), probable carcinógeno (según la clasificación de la Agencia Internacional para la investigación sobre el Cáncer de la Organización Mundial de la Salud), que se generó como consecuencia de un cambio en el proceso de fabricación¹.

El valsartán es un principio activo antagonista del receptor de la angiotensina-II que se indica en el tratamiento de pacientes con presión arterial alta a fin de reducir las complicaciones como el ataque cardíaco y el accidente cerebrovascular. También se usa en pacientes que han tenido insuficiencia cardíaca o un ataque cardíaco reciente.

Ante esta situación y con la finalidad de salvaguardar la salud de la población, la DIGEMID emitió comunicados y visitó a las empresas titulares de los registros sanitarios de los productos farmacéuticos que contienen en su composición valsartán solo o combinado con otro principio activo, a fin de verificar si sus productos fueron fabricados con el principio activo valsartán que contiene impurezas. En el Anexo 1, se dan a conocer los lotes de los productos, que han sido inmovilizados y que serán retirados del mercado nacional.

La DIGEMID comunica:

A los profesionales de la Salud:

- Debido a la identificación de N-nitrosodimetilamina (NDMA) en el principio activo Valsartán fabricado por Zhejiang Huahai Pharmaceutical, se está retirando los lotes con impurezas del mercado farmacéutico nacional.
- En el caso de tener pacientes en tratamiento con alguno de los medicamentos con

Valsartán con impurezas (NDMA), sustituirlo por otro medicamento que no esté consignado en el anexo 1.

- Los establecimientos de salud que cuenten con Valsartán que correspondan a lotes con impurezas (NDMA), se solicita inmovilizar y contactarse con su proveedor para las acciones correspondientes.

A los pacientes:

- Se ha identificado una impureza (NDMA) en algunos lotes de la sustancia activa Valsartan, Verificar el anexo 1.
- Sólo algunos lotes que contienen Valsartán se han visto afectados, por lo que se están retirando del mercado nacional.
- Si usted está utilizando el medicamento Valsartán, no interrumpa el tratamiento y acuda a su médico o al establecimiento farmacéutico para su sustitución con otro lote que no presente impurezas (NDMA).
- Si tiene alguna pregunta sobre su tratamiento, hable con su médico o farmacéutico para que le informe si su medicina está siendo retirada del mercado.

La DIGEMID le recuerda que si tiene dudas o preguntas, comuníquese al correo: farmacovigilancia@digemid.minsa.gob.pe

San Miguel, 10 de julio del 2018

¹Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_08-2018-retirada-valsartan.htm

**PRODUCTOS OBSERVADOS POR CONTENER EL PRINCIPIO ACTIVO
VALSARTAN DEL PROVEEDOR ZHEJIANG HUAHAI
PHARMACEUTICAL CO. LTD**

REGISTRO SANTARIO	NOMBRE	LOTE AFECTA- DO	TITULAR
EN05380	AVAN 160mg Cápsulas x 2 MM	10246528	FARMINDUSTRIA S.A.
EN05380	AVAN 160mg Cápsulas x 2 MM	10863387	FARMINDUSTRIA S.A.
EN05380	AVAN 160mg Cápsulas x 30	10246528	FARMINDUSTRIA S.A.
EN05476	AVAN 80mg Cápsulas x 2 MM	10369288	FARMINDUSTRIA S.A.
EN05476	AVAN 80mg Cápsulas x 2 MM	10967857	FARMINDUSTRIA S.A.
EN05476	AVAN 80mg Cápsulas x 30	10252518	FARMINDUSTRIA S.A.
EN05476	AVAN 80mg Cápsulas x 30	10369288	FARMINDUSTRIA S.A.
N23444	AVAN HCT 160mg/12,5 mg Cápsulas x 2 MM	10253458	FARMINDUSTRIA S.A.
N23444	AVAN HCT 160mg/12,5 mg Cápsulas x 30	10230678	FARMINDUSTRIA S.A.
N23444	AVAN HCT 160mg/12,5 mg Cápsulas x 30	10414257	FARMINDUSTRIA S.A.
N23467	AVAN HCT 80mg/12,5 mg Cápsulas x 2 MM	10230838	FARMINDUSTRIA S.A.
N23467	AVAN HCT 80mg/12,5 mg Cápsulas x 2 MM	10525777	FARMINDUSTRIA S.A.
N23467	AVAN HCT 80mg/12,5 mg Cápsulas x 2 MM	10230838	FARMINDUSTRIA S.A.
EE03447	VALTAN 160 mg x 14 Cápsulas	7A6151	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE03447	VALTAN 160 mg x 14 Cápsulas	7A7272	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE03447	VALTAN 160 mg x 14 Cápsulas	7A9647	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE03447	VALTAN 160 mg x 14 Cápsulas	7A9648	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE03447	VALTAN 160 mg x 2 Cápsulas MM	7A9645	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE03447	VALTAN 160 mg x 2 Cápsulas MM	7A9646	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE03468	VALTAN 80 mg x 14 Cápsulas	5A8697	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE03468	VALTAN 80 mg x 14 Cápsulas	6A1629	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE03468	VALTAN 80 mg x 14 Cápsulas	8A0913	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE02306	VALTAN H 160/12,5 mg x 14 Cápsulas	7A8161	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE02306	VALTAN H 160/12,5 mg x 2 Cápsulas	8A0889	LAFRANCOL PERU S.R.L.
E20091	VALTAN H 80/12,5 mg x 14 Cápsulas	8A0914	LAFRANCOL PERU S.R.L.
EE-01583	VALSARVITAE PLUS 80 /12,5MG Caja x 28 comprimidos	51745	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-01583	VALSARVITAE PLUS 80/12.5 MG Caja x 28 comprimidos	70471	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTA- DO	TITULAR
EE-01580	VALSARVITAE PLUS 160/12.5 MG Caja x 28 comprimidos	51774	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-01580	VALSARVITAE PLUS 160/12.5 MG Caja x 28 comprimidos	70520	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-01580	VALSARVITAE PLUS 160/12.5 MG Caja x 28 comprimidos	70519	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-01585	VALSARVITAE PLUS 160/25 MG Caja x 28 comprimidos	60007	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-01585	VALSARVITAE PLUS 160/25 MG Caja x 28 comprimidos	70522	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-04482	VALSARVITAE 80 MG Caja x 28 comprimidos	MJ1111D	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-04482	VALSARVITAE 80 MG Caja x 28 comprimidos	NL1164D	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-04486	VALSARVITAE 160 MG Caja x 28 comprimidos	NE0476B	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
EE-04513	VALSARTAN 160 mg caja x 14 tabletas rec.	7GC3889A	GENFAR PERÚ S.A.
EE-04513	VALSARTAN 160 mg caja x 14 tabletas rec.	7GC5478A	GENFAR PERÚ S.A.
EE-04421	VALSARTAN 80 mg caja x 14 tabletas rec.	7GC5479A	GENFAR PERÚ S.A.
EE-04421	VALSARTAN 80 mg caja x 14 tabletas rec.	8GC0729A	GENFAR PERÚ S.A.
EE-04421	VALSARTAN 80 mg caja x 14 tabletas rec.	8GC0729C	GENFAR PERÚ S.A.
EN04989	VALSIPREL HCT 160/25 mg Tabletas caja x 200	10203428	IQFARMA
EN04989	VALSIPREL HCT 160/25 mg Tabletas x 1tab. MM	10612527	IQFARMA
EN04989	VALSIPREL HCT 160/25 mg Tabletas x 1tab. MM	10203428	IQFARMA
EN04989	VALSIPREL HCT 160/25 mg Tabletas caja x 30 tab.	10203428	IQFARMA
EN05056	VALSIPREL HCT 160/12,5 mg Tabletas caja x 1 tab. MM	11226047	IQFARMA
EN05056	VALSIPREL HCT 160/12,5 mg Tabletas caja x 30 tab	10406348	IQFARMA
EN05203	VALSIPREL A 80/5 mg Tabletas caja x 30 tab.	10203418	IQFARMA
EN05203	VALSIPREL A 80/5 mg Tabletas caja x 1 tab. MM	10926156	IQFARMA
EN05203	VALSIPREL A 80/5 mg Tabletas caja x 30 tab.	10203418	IQFARMA
EN05303	VALSIPREL A 160/5 mg Tabletas caja x 200 tab.	10203408	IQFARMA
EN05303	VALSIPREL A 160/5 mg Tabletas caja x 1 tab. MM	11022317	IQFARMA
EN05303	VALSIPREL A 160/5 mg Tabletas caja x 30 tab. MM	10203408	IQFARMA

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTA- DO	TITULAR
EN05303	VALSIPREL A 160/5 mg Tabletas (FOSPE)	11022317	IQFARMA
EN05160	VALSIPREL A 160/10 mg Tabletas caja x 30 Tab.	11123857	IQFARMA
EN05160	VALSIPREL A 160/10 mg Tabletas caja x 1 Tab. MM	11123587	IQFARMA
EN05160	VALSIPREL A 160/10 mg Tabletas caja x 30 Tab.	10925816	IQFARMA
EN03345	VALSIPREL 80 mg Tabletas caja x 200 Tab.	10101048	IQFARMA
EN03345	VALSIPREL 80 mg Tabletas caja x 1 Tab. MM	10714527	IQFARMA
EN03419	VALSIPREL 320 mg Tabletas caja x 30 Tab.	10817607	IQFARMA
EN03419	VALSIPREL 320 mg Tabletas caja x 2 Tab. MM	11028986	IQFARMA
EN03414	VALSIPREL 160 mg Tabletas caja x 30 Tab.	10509378	IQFARMA
EN03414	VALSIPREL 160 mg Tabletas caja x 200 Tab.	10203748	IQFARMA
EN03414	VALSIPREL 160 mg Tabletas caja x 1 Tab.	11226037	IQFARMA
EN03414	VALSIPREL 160 mg Tabletas caja x 30 Tab.	10509378	IQFARMA
EN02503	VALSARTAN 80 mg Tabletas Rec. caja x 14 Tab.	10406338	IQFARMA
EN02095	VALSARTAN 160 mg Tabletas Rec. caja x 14 Tab.	10509368	IQFARMA
EN02095	VALSARTAN 160 mg Tabletas Rec. caja x 14 Tab.	10203638	IQFARMA
EN05203	VASIPREL A 80/5 Tabletas	10407558	IQFARMA
EN05160	VASIPREL A 160/10 Tabletas	10406358	IQFARMA
EN03345	VASIPREL 80 mg Tabletas	10611368	IQFARMA
EE04285	VALSARTAN 80 mg x 14 Cáp.	79837	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EE04285	VALSARTAN 80 mg x 14 Cáp.	79847	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EE04285	VALSARTAN 80 mg x 14 Cáp.	79857	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
EE04285	VALSARTAN 80 mg x 14 Cáp.	79867	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EE04285	VALSARTAN 80 mg x 14 Cáp.	79877	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EE04288	VALSARTAN 160 mg x 14 Cáp.	93368	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EE04288	VALSARTAN 160 mg x 14 Cáp.	93398	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EE04288	VALSARTAN 160 mg x 14 Cáp.	93408	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EE04288	VALSARTAN 160 mg x 14 Cáp.	93388	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EE04288	VALSARTAN 160 mg x 14 Cáp.	93378	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1090706	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
	Pressix 80mg – Caja x 4 Tabletas Recubiertas (Muestra Médica)		
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1111566	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1111856	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1120866	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1010267	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80mg – Caja x 4 Tabletas Recubiertas (Muestra Médica)		
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1020517	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1040547	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1051387	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80mg – Caja x 4 Tabletas Recubiertas (Muestra Médica)		
EN-06017	Pressix 160 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas	1051397	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1070237	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1090447	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1090907	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
EN-06017	Pressix 160 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas	1100717	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1101417	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1102147	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1120567	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1011648	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1011658	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1020928	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1040098	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1040378	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1040838	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1041178	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	Pressix 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
EN-04456	Pressix 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1050508	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
EN-03342	VARSIDE® 160mg Tabletas Recubiertas	todos los lotes	CORPORACION BIOTEC S.A.C.
EN-04302	VARSIDE 80mg Tabletas Recubiertas	todos los lotes	CORPORACION BIOTEC S.A.C.
N-25514	VARSIDE 80mg Tabletas Recubiertas	todos los lotes	CORPORACION BIOTEC S.A.C.
N-25545	VARSIDE® 160mg Tabletas Recubiertas	todos los lotes	CORPORACION BIOTEC S.A.C.
EN-01836	VASUVE 160mg Tabletas Recubiertas	todos los lotes	INRETAIL PHARMA S.A.
EN-03086	VASUVE 80 mg Tabletas Recubiertas	todos los lotes	INRETAIL PHARMA S.A.
EN-01625	VALSAPRESS 160mg Tabletas Recubiertas	*todos los lotes	SHERFARMA S.A.C.
EN-03543	VALSAPRESS 80mg Tabletas Recubiertas	*todos los lotes	SHERFARMA S.A.C.

* Fabricado por LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.



MINISTERIO DE SALUD

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas**ALERTA DIGEMID N° 36 2018****ACTUALIZACION DE LOS LOTES RETIRADOS DEL MERCADO DE LOS
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VALSARTÁN**

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del sector público y privado; y al público en general, la siguiente información referida a la aparición de una impureza probablemente carcinogénica en determinados medicamentos que contienen valsartán suministrado por la empresa farmacéutica Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co Ltd. de China. La impureza ha sido identificada como N-nitrosodimetilamina (NDMA).

En base a las acciones de control y vigilancia realizadas por la DIGEMID se han detectado otros lotes que contienen la impureza NDMA que no estaban incluidos en el Anexo N° 1 de la Alerta N° 35-2018, estos lotes se detallan en el Anexo N° 2, procediendo a su inmovilización y retiro del mercado nacional. Asimismo, la DIGEMID comunica la siguiente información dirigida a:

Profesionales de la Salud:

- Se ha detectado N-nitrosodimetilamina (NDMA) en el principio activo valsartán fabricado por Zhejiang Huahai Pharmaceutical, por lo que se está retirando del mercado los medicamentos que contienen el principio activo valsartán fabricado por la citada compañía.
- Revisar los tratamientos en curso y en el caso de tener pacientes en tratamiento con alguno de los medicamentos con valsartán afectados, sustituir por otro medicamento con la misma composición que no esté afectado.
- Los establecimientos de salud que pudieran tener en su poder alguno de los medicamentos pertenecientes a los lotes afectados, se solicita contactarse con su proveedor para que realice las acciones correspondientes.
- La DIGEMID da a conocer los lotes de los medicamentos afectados (Anexo N° 2), para reducir el riesgo que pudieran producirse con su uso.

Pacientes:

- Se ha encontrado una impureza inesperada en el ingrediente activo utilizado para fabricar algunos medicamentos que contienen valsartán.

- Solo algunos medicamentos que contienen valsartán se han visto afectados, por lo que se están retirando del mercado.
- Si usted está utilizando alguno de los medicamentos incluidos en el Anexo N°2, no interrumpa el tratamiento y acuda a su médico o al establecimiento farmacéutico donde adquirió el medicamento para su sustitución por otro medicamento con la misma composición que no esté incluido en el Anexo N° 2.
- Si tiene alguna pregunta sobre su tratamiento, hable con su médico o farmacéutico para que le informe si su medicina está siendo retirada del mercado.

A los Establecimientos Farmacéuticos: Farmacias y Boticas

- De tener existencias de los lotes del producto farmacéutico VALSARTAN consignados en el Anexo N°2, gestione la devolución al titular de los Registros Sanitarios y o Droguería donde ha adquirido dichos productos, lo mismo que será supervisado por las DIRIS y DIRESAS a nivel nacional. Cualquier consulta comunicarse al teléfono (01) 631-4300 anexo 6208 - 6217.

Lima, 25 de julio del 2018

¹Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/NI_ICM-CONT_08-2018-retirada-valsartan.htm

PRODUCTOS OBSERVADOS POR CONTENER EL PRINCIPIO ACTIVO VALSARTAN DEL PROVEEDOR ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO. LTD			
REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
EN05380	AVAN 160 mg Cápsulas x 2 MM	10246528	FARMINDUS- TRIA S.A.
	AVAN 160 mg Cápsulas x 30		
	AVAN 160 mg Cápsulas x 2 MM	10863387	
EN05476	AVAN 80mg Cápsulas x 2 MM	10369288	
		10967857	
	AVAN 80mg Cápsulas x 30	10252518	
		10369288	
N23444	AVAN HCT 160 mg/12,5 mg Cápsulas x2MM	10253458	
	AVAN HCT 160 mg/12,5 mg Cápsulas x 30	10230678	
		10414257	
N23467	AVAN HCT 80 mg/12,5 mg Cápsulas x 2 MM	10230838	
		10525777	
	AVAN HCT 80 mg/12.5 mg Cápsulas x 30	10230838	
EE03447	VALTAN 160 160 mg x 14 Cápsulas	7A6151	LAFRANCOL PERU S.R.L.
		7A7272	
		7A9647	
		7A9648	
	VALTAN 160 160 mg x 2 Cápsulas MM	7A9645	
		7A9646	
EE03468	VALTAN 80 80 mg x 14 Cápsulas	5A8697	
		6A1629	
		8A0913	
EE02306	VALTAN H 160/12,5 mg x 14 Cápsulas	7A8161	
	VALTAN H 160/12,5 mg x 2 Cápsulas	8A0889	
E20091	VALTAN H 80/12,5 mg x 14 Cápsulas	8A0914	
EE01583	VALSARVITAE PLUS 80 /12,5MG Caja x 28 comprimidos	51745	GALENICUM HEALTH PERU S.A.C.
		70471	
EE01580	VALSARVITAE PLUS 160/12.5 MG Caja x 28 comprimidos	51774	
		70520	
		70519	
EE01585	VALSARVITAE PLUS 160/25 MG Caja x 28 comprimidos	60007	
		70522	
EE04482	VALSARVITAE 80 MG Caja x 28 comprimidos	MJ1111D	
		NL1164D	
EE04486	VALSARVITAE 160 MG Caja x 28 comprimidos	NE0476B	

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
EE04513	VALSARTAN 160 mg Caja x 14 tabletas rec.	7GC0063A	GENFAR PERÚ S.A.
		7GC0063C	
		7GC0063D	
		7GC1042A	
		7GC2695D	
		7GC2696D	
		7GC3889A	
		7GC5478A	
		6GC5928J	
EE04421	VALSARTAN 80 mg Caja x 14 tabletas rec.	7GC3731A	
		7GC1043C	
		7GC3179D	
		7GC3731A	
		7GC1062C	
		7GC1043A	
		8GC0729A	
		8GC0729C	
		7GC5479A	
EN04989	VALSIPREL HCT 160/25 mg Tabletetas x 1 tab. MM	10612527	IQFARMA
	VALSIPREL HCT 160/25 mg Tabletetas caja x 200 tab.	10203428	
	VALSIPREL HCT 160/25 mg Tabletetas x 1 tab. MM		
	VALSIPREL HCT 160/25 mg Tabletetas caja x 30tab.		
EN05056	VALSIPREL HCT 160/12,5 mg Tabletetas caja x 1tab MM	11226047	
	VALSIPREL HCT 160/12,5 mg Tabletetas caja x 30 tab.	10406348	
EN05203	VALSIPREL A 80/5 mg Tabletetas caja x 30 tab.	10203418	
	VALSIPREL A 80/5 mg Tabletetas caja x 1 tab. MM	10926156	
EN05303	VALSIPREL A 160/5 mg Tabletetas caja x 200 tab.	10203408	
	VALSIPREL A 160/5 mg Tabletetas caja x 30 tab		
	VALSIPREL A 160/5 mg Tabletetas caja x 1 tab. MM	11022317	
	VALSIPREL A 160/5 mg Tabletetas caja x 1 tab (FOSPE)		
EN05160	VALSIPREL A 160/10 mg Tabletetas caja x 1 Tab MM	11123857	
	VALSIPREL A 160/10 mg Tabletetas caja x 30 Tab.	10925816	
EN03345	VALSIPREL 80 mg Tabletetas caja x 200 Tab.	10101048	
	VALSIPREL 80 mg Tabletetas caja x 1 Tab. MM	10714527	
EN03419	VALSIPREL 320 mg Tabletetas caja x 30 Tab.	10817607	
	VALSIPREL 320 mg Tabletetas caja x 2 Tab. MM	11028986	
EN03414	VALSIPREL 160 mg Tabletetas caja x 30 Tab.	10509378	
	VALSIPREL 160 mg Tabletetas caja x 200 Tab.	10203748	

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
EN03414	VALSIPREL 160 mg Tabletas caja x 1 Tab.	11226037	IQFARMA
EN02503	VALSARTAN 80 mg Tabletas Rec. caja x 14 Tab.	10406338	
EN02095	VALSARTAN 160 mg Tabletas Rec. caja x 14 Tab.	10509368 10203638	
EE04285	VALSARTAN 80 mg x 14 Cáp.	79877	INVERSIONES INDUSTRIAS AGROPECUARIAS AURA E.I.R.L. - INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
		79867	
		79857	
		79847 79837	
EE04288	VALSARTAN 160 mg x 14 Cáp.	93408	INVERSIONES INDAURA E.I.R.L. (COASPHARMA)
		93398	
		93388	
		93378 93368	
EN04456	PRESSIX 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1090706	LABORATORIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	PRESSIX 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
	PRESSIX 80mg – Caja x 4 Tabletas Recubiertas (MM)	1111566	
	PRESSIX 80 mg – Caja x 100 Tabletas Recubiertas		
	PRESSIX 80 mg –Caja x 20 Tabletas Recubiertas	1111856	
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas		
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1120866	
	PRESSIX 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1010267	
	PRESSIX 80mg– Caja x 4 Tabletas Recubiertas (MM)		
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1020517	
	PRESSIX 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1040547	
	PRESSIX 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1051387	
	PRESSIX 80mg– Caja x 4 Tabletas Recubiertas (MM)		
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1070237	
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1090447	
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1090907	
	PRESSIX 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1101417		
PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1102147		
PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1120567		
PRESSIX 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas	1011648		
PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas			

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
EN04456	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1011658	LABORATO- RIOS NATURALES Y GENERICOS S.A.C - NATURGEN S.A.C.
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1020928	
	PRESSIX 80 mg– Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1040098	
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1040378	
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1040838	
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1041178	
	PRESSIX 80 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas		
	PRESSIX 80 mg– Caja x 100 Tabletas Recubiertas	1050508	
EN06017	PRESSIX 160 mg – Caja x 20 Tabletas Recubiertas	1051397	
		1100717	
EN03342	VARSIDE® 160mg Tabletas Recubiertas	1060277	CORPORACIO N BIOTEC S.A.C.
EN04302	VARSIDE 80mg Tabletas Recubiertas	1050508	
EN01836	VASUVE 160mg Caja x 20 Tabletas Recubiertas	1100717	
		1051397	
EN03086	VASUVE 80 mg Caja x 20 Tabletas Recubiertas	1111856	INRETAIL PHARMA S.A.
		1070237	
		1090447	
		1020928	
		1040378	



MINISTERIO DE SALUD
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ALERTA DIGEMID N° 42 – 2018

ACTUALIZACION DE LOS LOTES RETIRADOS DEL MERCADO DE LOS
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VALSARTAN

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del sector público y privado; y al público en general, la siguiente información referida a la aparición de una impureza probablemente carcinogénica en determinados medicamentos que contienen valsartan suministrado por la empresa farmacéutica Hetero Labs Limited de la India. La impureza ha sido identificada como N-nitrosodimetilamina (NDMA)¹.

En base a las acciones de control y vigilancia realizadas por la DIGEMID se han detectado otros lotes que contienen la impureza NDMA que no estaban incluidos en el Anexo N° 1 de la Alerta N° 35-2018 ni en el Anexo N° 2 de la Alerta N° 36-2018, estos lotes se detallan en el Anexo N° 3, procediéndose a su inmovilización y retiro del mercado nacional. Asimismo, la DIGEMID comunica la siguiente información dirigida a:

Profesionales de la Salud:

- Se ha detectado N-nitrosodimetilamina (NDMA) en el principio activo Valsartán fabricado por Hetero Labs Limited, por lo que se está retirando del mercado los medicamentos que contienen el principio activo Valsartán fabricado por la citada compañía.
- Revisar los tratamientos en curso y en el caso de tener pacientes en tratamiento con alguno de los medicamentos con Valsartán afectados, sustituir por otro medicamento con la misma composición que no esté afectado.
- Los establecimientos de salud que pudieran tener en su poder alguno de los medicamentos pertenecientes a los lotes afectados, se solicita contactarse con su proveedor para que realice las acciones correspondientes.
- La DIGEMID da a conocer los lotes de los medicamentos afectados (Anexo N° 3), para reducir el riesgo que pudieran producirse con su uso.

Pacientes:

- Se ha encontrado una impureza inesperada en el ingrediente activo utilizado para fabricar algunos medicamentos que contienen Valsartán.
- Solo algunos medicamentos que contienen Valsartán se han visto afectados, por lo

- que se están retirando del mercado.
- Si usted está utilizando alguno de los medicamentos incluidos en el Anexo N° 3, no interrumpa el tratamiento y acuda a su médico o al establecimiento farmacéutico donde adquirió el medicamento para su sustitución por otro lote de medicamento que no esté incluido en el Anexo N° 3.
 - Si tiene alguna pregunta sobre su tratamiento, hable con su médico o farmacéutico para que le informe si su medicina está siendo retirada del mercado.

A los Establecimientos Farmacéuticos: Farmacias y Boticas:

De tener existencias de los lotes del producto farmacéutico VALSARTAN consignados en el Anexo N° 3, gestione la devolución al titular de los Registros Sanitarios y o Droguería donde ha adquirido dichos productos, lo mismo que será supervisado por las DIRIS y DIREAS a nivel nacional. Cualquier consulta comunicarse al teléfono (01) 631-4300 anexo 6208 - 6217.

Lima, 20 de agosto del 2018

¹ Food & Drug Administration (FDA).
<https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm613916.htm>

**PRODUCTOS OBSERVADOS POR CONTENER EL PRINCIPIO ACTIVO
VALSARTAN DEL PROVEEDOR HETERO LABS LIMITED.**

	REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
1	EE-00914	VALAXAM 80/5 COMP X 35	S010987	FARMAVAL PERU S.A.
			S022868	
			S022878	
			S022888	
			S072087	
2	EE-02131	VALAXAM 160/5 COMP X 35	S010867	
			S010877	
			S072107	
			S072117	
			S096405	
			S107967	
3	EE-02177	VALAXAM 160/10 COMP X 35	S107977	
			S022738	
			S022748	
			S044437	
			S107997	
4	EE-01173	VALAXAM-D 160/5/12.5 COMP X 35	S110146	
			S110156	
			S010827	
			S022768	
			S044457	
			S044467	
5	EE-02514	VALAXAM-D 160/10/12.5 COMP X 35	S108027	
			S108037	
			S010847	
			S057327	
			S057337	
			S108047	
			S120837	
6	EE-02806	VALAXAM 320/5 COMP X 35	S120847	
			S121106	
			S010577	
7	EE-02807	VALAXAM 320/10 COMP X 35	S072137	
			S057267	
			S095596	
			S110587	

	REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
8	EE-04196	VALAXAM-D 320/10/25 COMP X 35	S022938	S022938
			S022958	S022958
			S127746	S127746
9	EE-04194	VALAXAM-D 160/5/25 COMP X 35	S057287	S057287
			S119576	S119576
10	EE-04195	VALAXAM-D 160/10/25 COMP X 35	S022968	S022968
			S057297	S057297
			S119566	S119566



MINISTERIO DE SALUD

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas

ALERTA DIGEMID N.º 46 – 2018

**ACTUALIZACION DE LOS LOTES RETIRADOS DEL MERCADO DE LOS
MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VALSARTÁN**

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos y no farmacéuticos del sector público y privado; y al público en general, la siguiente información referida a la aparición de una impureza probablemente carcinogénica en determinados medicamentos que contienen valsartán suministrado por la empresa farmacéutica Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd. de China. La impureza ha sido identificada como N-nitrosodimetilamina (NDMA).¹

En base a las acciones de control y vigilancia realizadas por la DIGEMID se han detectado otros lotes que contienen la impureza NDMA que no estaban incluidos en el Anexo N° 1 de la Alerta N° 35-2018, en el Anexo N° 2 de la Alerta N° 36- 2018, ni en el Anexo N° 3 de la Alerta N° 42-2018, estos lotes se detallan en el Anexo N° 4, procediéndose a su inmovilización y retiro del mercado nacional. Asimismo, la DIGEMID comunica la siguiente información dirigida a:

Profesionales de la Salud:

- Se ha detectado N-nitrosodimetilamina (NDMA) en el principio activo valsartán fabricado por Zhejiang Tianyu Pharmaceutical Co., Ltd., por lo que se está retirando del mercado los medicamentos que contienen el principio activo valsartán fabricado por la citada compañía.
- Revisar los tratamientos en curso y en el caso de tener pacientes en tratamiento con alguno de los medicamentos con valsartán afectados, sustituir por otro medicamento con la misma composición que no esté afectado.
- Los establecimientos de salud que pudieran tener en su poder alguno de los medicamentos pertenecientes a los lotes afectados, se solicita contactarse con su proveedor para que realice las acciones correspondientes.
- La DIGEMID da a conocer los lotes de los medicamentos afectados (Anexo N° 4), para reducir el riesgo que pudieran producirse con su uso.

Pacientes:

- Se ha encontrado una impureza inesperada en el ingrediente activo utilizado para fabricar algunos medicamentos que contienen valsartán.

- Solo algunos lotes de medicamentos que contienen valsartán se han visto afectados, por lo que se están retirando del mercado.
- Si usted está utilizando alguno de los medicamentos incluidos en el Anexo N° 4, no interrumpa el tratamiento y acuda a su médico o al establecimiento farmacéutico donde adquirió el medicamento para su sustitución por otro lote de medicamento que no esté incluido en el Anexo N° 4.
- Si tiene alguna pregunta sobre su tratamiento, hable con su médico o farmacéutico para que le informe si su medicina está siendo retirada del mercado.

A los Establecimientos Farmacéuticos: Farmacias y Boticas

- De tener existencias de los lotes del producto farmacéutico valsartán consignados en el Anexo N° 4, gestione la devolución al titular de los Registros Sanitarios y/o Droguería donde ha adquirido dichos productos, lo mismo que será supervisado por las DIRIS y DIRESAS a nivel nacional. Cualquier consulta comunicarse al teléfono (01) 631-4300 anexo 6208 - 6217.

Lima, 10 de setiembre del 2018

¹ Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2018/docs/NI_ICM-CONT_10-2018-retirada-valsartan.pdf

PRODUCTOS OBSERVADOS POR CONTENER EL PRINCIPIO ACTIVO VALSARTAN DEL PROVEEDOR ZHEJIANG TIANYU PHARMACEUTICAL CO LTD				
	REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE AFECTADO	TITULAR
1	EN-00159	VALSARTAN 160 mg Tabletas Caja x 100 y/o 30 unidades	1040308	LABORATORIOS AC FARMA S.A.
			1040377	
			1050196	
			1051248	
			1061488	
			1070947	
			1091167	
			1091177	
			1120576	
			1121747	
			1070957	
2	EN-00164	VALSARTAN 80 mg Tabletas Caja x 100 y/o 30 unidades	1020287	
			1020836	
			1040748	
			1041177	
			1070926	
			1071948	
			1090537	
			1101777	
			1120376	
			1060967	
3	EN-02809	ANGIPEC 160 mg Tabletas Caja x 30 unidades	1040308	
			1051248	
			1061306	
			1091167	
			1120576	
4	EN-04771	ANGIPEC 80 mg Tabletas Caja x 30 y/o 500 unidades	1121747	
			1021108	
			1050288	
			1051497	
			1100497	
			1121477	
			1010348	
			1040348	
			1050298	
			1051858	
			1060967	
			1060977	
			1071287	
			1071297	
			1090537	
			1100487	
			1101787	
			1111337	
			1111347	
1121097				
1020498				
1021118				
1040338				
1101777				
	REGISTRO	NOMBRE	LOTE	TITULAR

	SANITARIO		AFECTADO	
5	N-23370	ANGIPEC 80 mg Tabletas Caja x 30 y/o 500 unidades	1010297	LABORATORIOS AC FARMA S.A.
			1011357	
			1020727	
			1030317	
			1030847	
			1030857	
			1041177	
			1111686	



MINISTERIO DE SALUD
Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
ALERTA DIGEMID N.º 30 – 2019

**LOTES DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VALSARTÁN QUE
PUEDEN SER COMERCIALIZADOS**

La Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunica a los profesionales de la salud, instituciones, establecimientos farmacéuticos del sector público y privado; y al público en general, que de acuerdo, a las acciones de control y vigilancia realizadas, el 10 de setiembre de 2018 se procedió a emitir la ALERTA DIGEMID N° 46-2018, en la cual se dispuso la inmovilización y retiro del mercado nacional de 58 lotes pertenecientes a 5 registros sanitarios, los cuales corresponden al Laboratorio AC FARMA S.A., debido a que contienen el principio activo valsartán, proveniente de la empresa Zhejiang Tianyu Pharmaceutical.¹

Con fecha 22 de enero de 2019, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) del Ministerio de Salud, comunicó a los titulares de los Registros Sanitarios y Certificado de Registro Sanitario de los productos farmacéuticos que contienen en su formulación alguno de los ingredientes farmacéuticos activos (valsartán, losartán, irbesartán, azilsartán, olmesartán, eprosartán, candesartán, telmisartán), que ha decidido adoptar los límites provisionales señalados por la Food & Drug Administration (FDA) para las impurezas: N- nitrosodimetilamina (NDMA) y N-nitrosodietilamina (NDEA) en los antagonistas de los receptores de angiotensina II. Asimismo, por razones de seguridad, se les solicitó remitir a la Dirección de Inspección y Certificación (DICER) en un plazo máximo de 3 días hábiles el Certificado de Análisis del IFA que contenga la cuantificación de NDMA y NDEA en partes por millón.²

El laboratorio AC FARMA S.A., remitió los certificados de análisis de once (11) lotes del IFA valsartán y manifiesta que, considerando que los resultados de los análisis de la impureza NDMA, en estos lotes del IFA antes mencionado, se encuentran por debajo de los límites establecidos en el COMUNICADO DIGEMID de fecha 22 de enero de 2019; solicita el levantamiento de la inmovilización de los 21 lotes de producto terminado, los cuales son indicados en el cuadro N° 1.

En tal sentido, luego de la evaluación y de las acciones de control y vigilancia realizadas, la DIGEMID del Ministerio de Salud, informa que los lotes consignados

en el cuadro N° 1, pueden ser comercializados.

Lima, 22 de agosto del 2019

¹http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Alertas/2018/ALERTA_46-18.pdf

²http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Comunicados/2019/C02_2019-01-22.pdf

CUADRO N° 1: LOTES DE LOS MEDICAMENTOS QUE CONTIENEN VALSARTÁN QUE PUEDEN SER COMERCIALIZADOS

REGISTRO SANITARIO	NOMBRE	LOTE DEL PRODUCTO	TITULAR
EN-00159	VALSARTAN 160 mg Tabletas Caja x 100 y/o 30 unidades	1040308	LABORATORIOS AC FARMA S.A.
		1051248	
		1091167	
		1091177	
		1121747	
EN-00164	VALSARTAN 80 mg Tabletas Caja x 100 y/o 30 unidades	1040748	
EN-02809	ANGIPEC 160 mg Tabletas Caja x 30 unidades	1040308	
		1051248	
		1091167	
		1121747	
EN-04771	ANGIPEC 80 mg Tabletas Caja x 30 y/o 500 unidades	1021108	
		1050288	
		1121477	
		1010348	
		1040348	
		1050298	
		1051858	
		1121097	
		1020498	
		1021118	
1040338			