

## Nota informativa de la OMS

### ACTUALIZACIÓN SOBRE LAS IMPUREZAS DE NITROSAMINAS

#### Antecedentes

En julio de 2018, las autoridades sanitarias tomaron conocimiento por primera vez de la presencia de *N*-nitrosodimetilamina (NDMA), una impureza de nitrosamina, en productos que contenían valsartán. Este fármaco es un antagonista de los receptores de angiotensina II que pertenece a una familia de compuestos análogos denominados comúnmente sartanes.

Con posterioridad se detectaron las siguientes impurezas de nitrosaminas en medicamentos que contenían sartanes: *N*-nitrosodietilamina (NDEA), *N*-nitrosoetilisopropilamina (NEIPA), *N*-nitrosodiisopropilamina (NDIPA) y ácido *N*-nitroso-*N*-metil-4-aminobutírico (NMBA).

Más recientemente, se ha notificado también la presencia de ese tipo de impurezas en medicamentos que contienen pioglitazona y ranitidina.<sup>1-3</sup>

#### ¿Qué son las nitrosaminas?

Las nitrosaminas, o, más correctamente, *N*-nitrosoaminas, son moléculas que contienen un grupo funcional nitroso y que suscitan preocupación debido a que sus impurezas podrían ser cancerígenas para el ser humano. Aunque pueden encontrarse en algunos alimentos y en el suministro de agua potable, su presencia en un medicamento se considera inaceptable.

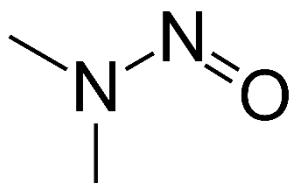


Figura 1: *N*-nitrosodimetilamina (NDMA)

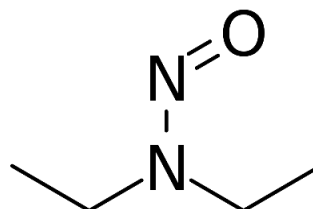


Figura 2: *N*-nitrosodietilamina (NDEA)

#### ¿Por qué están presentes?

En general, las nitrosaminas se forman solamente cuando una amina secundaria o terciaria reacciona con ácido nitroso. Aunque este ácido es inestable, se puede formar a partir de nitritos (NO<sub>2</sub>) en medio ácido.

La mayoría de los sartanes contienen un anillo tetrazol, para cuya formación se necesita nitrito de sodio. Casualmente, los disolventes empleados fueron aminas o contenían restos de aminas, lo cual podría explicar la presencia de NDMA y NDEA. No obstante, no se conoce con certeza la fuente de la NDMA encontrada en algunos lotes de ranitidina.

Con todo, en los estudios al respecto, que están todavía en curso, se llegó a la conclusión de que la presencia de impurezas de nitrosaminas podría deberse a otras causas distintas de la reacción entre nitritos y aminas durante la síntesis de un principio activo.<sup>4</sup>

...

Los datos obtenidos parecen indicar también que las nitrosaminas se habrían formado a partir de materiales de partida, disolventes y reactivos contaminados fortuitamente con nitritos o aminas (por ejemplo, por la presencia de dimetilamina en la dimetilformamida, un disolvente de uso habitual). Del mismo modo, los nitritos o aminas podrían haberse transferido en etapas posteriores. Concretamente, se ha señalado la posible contaminación a partir de fuentes externas, como disolventes y materiales reciclados que contuvieran nitrosaminas. Uno de los ejemplos que se cita es el empleo de dimetilformamida reciclada, a la que se añade nitrito de sodio para destruir los residuos de azidas como parte del proceso de recuperación. Cabe señalar que, a menudo, el reciclado de los materiales y los solventes se encarga a terceras partes que podrían no aplicar los controles pertinentes a la vista de los materiales que manejan. Si los equipos no se limpian suficientemente al cambiar de cliente, se podría producir una contaminación cruzada de materiales y disolventes por nitrosaminas o por impurezas que podrían reaccionar para formarlas.<sup>4b</sup>

Es importante tener en cuenta que estos otros mecanismos, en distinta medida, no afectan específicamente a un determinado producto, sino que podrían darse en productos que, de otro modo, no correrían riesgo de contener nitrosaminas. Eso ocurre, por ejemplo, con la contaminación cruzada. Esta preocupación más amplia ha llevado a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)<sup>5</sup> a solicitar a los titulares de la autorización de comercialización de todo tipo de productos farmacéuticos acabados que lleven a cabo evaluaciones para determinar el riesgo de que estos productos contengan nitrosaminas.

## Toxicidad

La NDMA y NDEA pertenecen a un grupo de sustancias que, según se ha determinado, «generan preocupación». Este grupo está compuesto por sustancias mutágenas y cancerígenas muy potentes que el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer de la OMS clasifica como posibles sustancias cancerígenas para el ser humano. A pesar de la potencia de estas impurezas, el riesgo de que causen cáncer a seres humanos es muy bajo, habida cuenta de las concentraciones a las que se han detectado.

Solo se dispone de datos sobre la toxicidad específica de dos impurezas (la NDMA y la NDEA), información en la que la mayoría de los organismos de reglamentación se han basado para establecer los valores provisionales de ingesta diaria permisible que se muestran en el cuadro 1.

Debido a la similitud estructural de la NDIPA, la NEIPA y la NMBA con la NDMA y la NDEA, estos organismos consideran que tienen un perfil toxicológico parecido.

En cuanto las impurezas de nitrosaminas que no figuran en el cuadro 1, se recomienda remitirse a los principios fijados en las directrices M7(R1)<sup>8</sup> del Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano con el fin de establecer su ingesta diaria permisible. Se ha observado que al menos un análogo del valsartán con un grupo N-nitroso ha dado negativo en la prueba de Ames.<sup>4</sup>

**Cuadro 1. Límites provisionales de ingesta diaria permisible para las impurezas de determinadas N-nitrosaminas**

| Denominación abreviada de la impureza | Denominación química                                     | Ingesta diaria permisible |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------|
| NDMA <sup>6</sup>                     | <i>N</i> -nitrosodimetilamina                            | 96,0 ng/día               |
| NDEA <sup>6</sup>                     | <i>N</i> -nitrosodietilamina                             | 26,5 ng/día               |
| NMBA <sup>7</sup>                     | ácido <i>N</i> -nitroso- <i>N</i> -metil-4-aminobutírico | 96,0 ng/día               |
| NDIPA <sup>7</sup>                    | <i>N</i> -nitrosodiisopropilamina                        | 26,5 ng/día               |
| NEIPA <sup>7</sup>                    | <i>N</i> -nitrosoetilisopropilamina                      | 26,5 ng/día               |

...

## Medidas normativas

En la Unión Europea (UE), tras una evaluación de los sartanes que podrían contener impurezas de nitrosaminas (con un anillo tetrazol)<sup>9</sup> realizada en virtud del artículo 31 de una directiva europea, se exigió a los fabricantes que evaluaran sus procesos de fabricación y que los modificaran para reducir la presencia de dichas impurezas en la medida de lo posible. A fin de que pudieran realizarse esos cambios, se estableció un periodo de transición de dos años durante los cuales se aplican a los productos los límites provisionales mencionados en el cuadro 1. La Unión Europea prohíbe la distribución de los lotes de productos en los que se detecte alguna impureza de nitrosaminas que supere el límite correspondiente, así como los lotes que contengan NDMA o NDEA.

Se están revisando las monografías de la Farmacopea Europea correspondientes a los fármacos de la serie de los sartanes para incluir ensayos de detección de nitrosaminas. Además, se está revisando también la monografía general n.º 2034 (Sustancias para uso farmacéutico) con el fin de incluir las pruebas pertinentes.

Como consecuencia de estas medidas, se retiraron del mercado de la UE una serie de sartanes que, posteriormente, se han vuelto a distribuir. Sin embargo, las autoridades sanitarias de la UE recomendaron a los pacientes que no interrumpieran los tratamientos salvo que así lo aconsejara un farmacéutico o un médico.

Del mismo modo, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de los Estados Unidos de América decidió buscar y retirar los medicamentos que contuvieran niveles superiores a los límites provisionales permisibles. Además, este organismo publica una lista de productos que contienen antagonistas de los receptores de angiotensina II, con su contenido correspondiente de nitrosaminas.<sup>10</sup> Al igual que la EMA, la FDA hizo hincapié en que interrumpir bruscamente el tratamiento con un medicamento que contenga impurezas de nitrosaminas expone a riesgos (por ejemplo, un accidente cerebral vascular) muy superiores al bajo riesgo asociado a su mantenimiento.

Más recientemente se ha detectado NDMA en lotes de ranitidina y de nizatidina. La ranitidina es un fármaco de uso generalizado, tanto de venta libre como con receta, a fin de reducir la producción de ácido en el estómago en las personas con ardor o úlcera de estómago.

La reacción de las autoridades sanitarias no ha sido uniforme. Algunos organismos de reglamentación de la UE, así como Swissmedic y Health Canada, decidieron, por precaución, retirar o suspender la distribución de todos los productos que contuvieran ranitidina hasta que se demostrara en los análisis de lotes que la concentración de NDMA era inferior a los límites aceptables. Actualmente, la EMA está evaluando los datos disponibles para determinar si los pacientes en tratamiento con ranitidina corren riesgo de sufrir los efectos tóxicos que causa la NDMA.<sup>11</sup>

Sin embargo, otras autoridades, como es el caso de la FDA, han solicitado la retirada facultativa de estos productos solamente cuando los resultados de las pruebas indiquen que los niveles de NDMA sean superiores a los límites establecidos provisionalmente.<sup>12</sup> La FDA ha concluido que las concentraciones de NDMA detectadas en la mayoría de los medicamentos que contienen ranitidina o nizatidina son similares a los que cabe esperar tras ingerir alimentos de consumo habitual como la carne ahumada o a la plancha.

Por su parte, ciertas empresas han empezado a retirar voluntariamente la ranitidina que comercializan como medida profiláctica.

Como medida de aplicación general, la EMA ha pedido a los titulares de la autorización de comercialización de todo producto farmacéutico acabado que evalúen la posibilidad de que haya nitrosaminas en cualquier producto que contenga principios activos de síntesis.<sup>5</sup> Aunque no cabe esperar que se formen nitrosaminas durante la fabricación de la mayor parte de los medicamentos, esta petición a las empresas de realizar una evaluación preventiva se ha emitido ante la posibilidad de que se produzca una contaminación cruzada o la introducción fortuita de aminas y nitritos. Se espera que el alcance de estas evaluaciones sea amplio y abarque la totalidad de los procesos de fabricación, incluida la de los productos farmacéuticos acabados. La EMA ha solicitado a los titulares de la autorización de comercialización de esos productos que realicen las evaluaciones en un plazo de seis meses.

## Métodos de ensayo

La baja concentración a la que se encuentran las impurezas de nitrosaminas dificulta su detección. Con el fin de ayudar a que se realicen ensayos a las muestras, la FDA ha publicado varios métodos que se pueden emplear para determinar el contenido de nitrosaminas en un principio activo o un producto farmacéutico acabado.

<https://www.USFDA.gov/media/124025/download>

<https://www.USFDA.gov/media/115965/download>

<https://www.USFDA.gov/media/130801/download>

<https://www.USFDA.gov/media/131868/download>

Gracias a la baja temperatura a la que se utiliza el método LC-HRMS, la FDA lo recomienda para realizar pruebas a los productos que contengan ranitidina, ya que las temperaturas más elevadas podrían dar lugar a la formación de NDMA.<sup>13</sup>

Del mismo modo, la red europea de Laboratorios Oficiales de Control de Medicamentos del Consejo de Europa ha publicado varios métodos con el mismo propósito, que están disponibles en su sitio web, en la dirección: <https://www.edqm.eu/en/ad-hoc-projects-omcl-network>.

## Recomendaciones

En relación con los sartanes, la ranitidina y otros productos en los que se han detectado nitrosaminas, las autoridades sanitarias deberían adoptar las siguientes medidas:

- Comprobar las concentraciones de nitrosaminas en los productos distribuidos en su mercado, ya sea en los laboratorios nacionales de ensayo o mediante autodeclaraciones de las empresas que los provean, mediante métodos adecuados.
- Solicitar a los titulares de la autorización de comercialización de estos productos que lleven a cabo evaluaciones de riesgos para determinar las causas de la contaminación por nitrosaminas y establecer límites que mantengan esas impurezas por debajo de los niveles permisibles.
- Solicitar a los titulares de la autorización de comercialización que adopten las medidas necesarias para que, en el futuro, las concentraciones de nitrosaminas sean prácticamente inexistentes.

Como medida provisional, los valores que se presentan en el cuadro 1 son la mejor información disponible relativa a la ingesta diaria permisible. En cuanto a las impurezas de nitrosaminas que no figuran en ese cuadro, se recomienda remitirse a los principios fijados en las directrices M7(R1)<sup>8</sup> del Consejo Internacional de armonización de los requisitos técnicos para el registro de medicamentos de uso humano<sup>8</sup>.

A la vista de los resultados de los estudios sobre la presencia de nitrosaminas, es evidente que, para realizar una evaluación completa de la posible contaminación por nitrosaminas de los productos farmacéuticos acabados, no basta con determinar si, en algún momento de la fabricación de un principio activo, puede darse una reacción entre aminas y nitritos. Por esta razón, las evaluaciones que lleven a cabo los fabricantes de todo tipo de productos farmacéuticos acabados deben tener en cuenta todas las circunstancias que, accidentalmente, puedan dar lugar a esa contaminación, y atajar ese riesgo convenientemente. En su requerimiento a los fabricantes,<sup>5</sup> la UE detalla los factores que se deben tener en cuenta.

Cuando se determine que la concentración de una determinada impureza de nitrosamina en un producto es inferior a los límites provisionales aceptables debe considerarse, de forma general, que no hay riesgos asociados y que el producto se puede seguir comercializando.

...

Por el contrario, cuando esas concentraciones superen los límites permisibles o se observe la presencia de más de una nitrosamina, la recomendación general es prohibir la distribución del producto. Aun así, antes de tomar esa decisión, cada autoridad nacional debe sopesar las consecuencias de retirarlo para los pacientes. Con ese fin, deberá determinar si hay otras marcas o tratamientos alternativos en su mercado y cuáles son las consecuencias clínicas de la interrupción del tratamiento o de su sustitución por otro distinto.

En todos los casos conocidos hasta la fecha se está recomendando a los pacientes que no interrumpan su tratamiento a menos que así lo aconseje un profesional sanitario.

La OMS continuará haciendo un seguimiento de la situación relativa a la contaminación por nitrosaminas y publicará actualizaciones, si es necesario. También se deberán consultar los sitios web de la FDA y la EMA, donde aparecerá nueva información sobre los estudios en curso.

## Referencias

- 1 [https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/press-release/update-nitrosamine-impurities-ema-continues-work-prevent-impurities-medicines_en.pdf).
- 2 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-review-ranitidine-medicines-following-detection-ndma>.
- 3 <https://www.USFDA.gov/news-events/press-announcements/statement-alerting-patients-and-health-care-professionals-ndma-found-samples-ranitidine>.
- 4 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/sartans-article-31-referral-chmp-assessment-report_en.pdf).
- 4b [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-information-nitrosamines-marketing-authorisation-holders_en.pdf).
- 5 <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-advises-companies-steps-take-avoid-nitrosamines-human-medicines>.
- 6 Febrero de 2019, EMA/44960/2019: Sartan medicines: companies to review manufacturing processes to avoid presence of nitrosamine impurities.
- 7 20 de agosto de 2019 EMA/351053/2019 rev 1: Temporary interim limits for NMBA, DIPNA and EIPNA impurities in sartan blood pressure medicines.
- 8 [https://database.ich.org/sites/default/files/M7\\_R1\\_Guideline.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/M7_R1_Guideline.pdf).
- 9 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valsartan-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/valsartan-article-31-referral-sartan-medicines-companies-review-manufacturing-processes-avoid_en.pdf).
- 10 <https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/USFDAs-assessment-currently-marketed-arb-drug-products>.
- 11 <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products>.
- 12 <https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/laboratory-tests-ranitidine>.
- 13 <https://www.USFDA.gov/drugs/drug-safety-and-availability/USFDA-updates-and-press-announcements-ndma-zantac-ranitidine>.