

REPÚBLICA DE PANAMÁ
MINISTERIO DE SALUD
RESOLUCIÓN No. 336
De 2 de mayo de 2019

LA DIRECTORA NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS
En uso de sus facultades legales y.

CONSIDERANDO:

Que el 6 de julio de 2018, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó en su portal web, la detección de la impureza N-nitrosodimetilamina (NDMA) en el principio activo valsartán fabricado por el Laboratorio Zhejiang Huahai Pharmaceutical de China.

Que el Ministerio de Salud de manera inmediata emitió un comunicado donde daba a conocer que los laboratorios fabricantes de la Comunidad Europea que utilizaban materia prima del fabricante antes mencionado y se señalaba no tener valsartán de estos laboratorios. Sin embargo, la base de datos de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas posee productos con el principio activo valsartán de otros laboratorios.

Que la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas realizó un monitoreo a estos laboratorios fabricantes a través de sus representantes, que importaron productos con el principio activo valsartán, a fin de identificar la procedencia de la materia prima.

Que el artículo primero de la Resolución N° 409 de 11 de julio de 2018, ordena a las agencias distribuidoras, importadoras y fabricantes a informar la procedencia de la materia prima utilizada para fabricar productos con el principio activo valsartán.

Que el artículo segundo de la Resolución N° 409 de 11 de julio de 2018, ordena el retiro inmediato de todos los lotes que estén comercializados en el país, cuya materia prima provenga del Laboratorio Zhejiang Huahai Pharmaceutical de China.

Que la Agencia Reguladora de Medicamentos de Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) ha comunicado que el retiro de medicamentos con valsartán se extiende a los productos manufacturados con la materia prima de Hetero Labs Limited de India, quien utilizó un método similar a Zhejiang Huahai Pharmaceutical en la elaboración del principio activo valsartán. Que los resultados de las pruebas realizadas por la FDA a los productos con Valsartán fabricados con la materia prima de Hetero Labs demostraron cantidades de NDMA que exceden el nivel aceptable, aunque son generalmente más bajos que las cantidades descubiertas en el principio activo manufacturado por Zhejiang Huahai Pharmaceutical.

Que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) también ha identificado bajos niveles de NDMA en el principio activo valsartán manufacturado por una compañía secundaria llamada Zhejiang Tianyu comparados a los niveles detectados en el principio activo manufacturado por Zhejiang Huahai Pharmaceutical.

Que la EMA y la FDA han ampliado la revisión de impurezas en el principio activo valsartán a otros antagonistas de los receptores de angiotensina (candesartán, irbesartán, losartán y olmesartán) después de la detección de muy bajos niveles de otro compuesto nitrogenado denominado N-nitrosodietilamina (NDEA) en otra sustancia activa (losartán) elaborada por Hetero Labs en la India.

Que al igual que valsartán, otros antagonistas de los receptores de angiotensina (candesartán, irbesartán, losartán y olmesartán) tienen en su estructura el anillo de tetrazol, cuya síntesis podría potencialmente conducir a la formación de impurezas nitrogenadas como la NDEA.

Que la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, mediante las circulares 0158, 0161, 0162, 0163 y 0164 de noviembre de 2018, realizó un monitoreo a los laboratorios fabricantes a través de sus representantes, que importaron productos con los principios activos valsartán, losartán, candesartán, olmesartán y telmisartán, a fin de identificar la procedencia de la materia prima empleada en la manufactura de estos antagonistas de los receptores de angiotensina, así como la determinación de la no afectación de la materia prima por las impurezas NDEA y NDMA.

Que las impurezas nitrogenadas identificadas [N-nitrosodimetilamina (NDMA) y N-nitrosodietilamina (NDEA)], se clasifican como probables carcinógenos humanos.

Que Health Canadá encontró que la Compañía Zhejiang Huahai Pharmaceutical, localizada en Linhai, China, no cumple con los requisitos de las Buenas Prácticas de Manufactura para la fabricación de principios activos farmacéuticos, basada en la revisión de la información proveniente de la inspección realizada por la Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

Continuación de la Resolución No. 336 de 2 de mayo de 2019

Que el 18 de enero de 2019, debido a la presencia de bajos niveles de NDEA, la Dirección Europea para la Calidad de los Medicamentos (EDQM), suspendió los certificados de calidad: R1-CEP2010-033-Rev 01/Irbesartán y R1-CEP 2010-139-Rev 00/Losartán potásico, de Laboratorios Zhejiang Huahai pharmaceuticals Co., Ltd.

Que en febrero de 2019, la EMA ha solicitado a las compañías farmacéuticas que fabrican antagonistas de los receptores de angiotensina revisar los procesos de fabricación para evitar la presencia de impureza de nítritosamina, dando un periodo de 2 años de transición para permitir a los laboratorios fabricantes de los antagonistas de los receptores de angiotensina realizar cambios en los procesos de fabricación. Que después de este periodo, los laboratorios fabricantes deben excluir la presencia de las impurezas nitrogenadas.

Que la FDA y la EMA establecieron límites temporales para las impurezas nitrogenadas presentes en los antagonistas de los receptores de angiotensina (cuadro N°1)

Cuadro N°1: Límites provisionales de NDEA y NMMA en los Antagonistas de los receptores de angiotensina

Medicamento	Dosis máxima diaria (mg/día)	Ingesta aceptable de NDMA (ng/día)*	Ingesta aceptable de NDMA (ppm)**	Ingesta aceptable de NDEA (ng/día)*	Ingesta aceptable de NDEA (ppm)**
Valsartán	320	96	0.3	26.5	0.083
Losartán	150	96	0.640	26.5	0.177
Irbesartán	300	96	0.32	26.5	0.088
Olmesartán	40	96	2.4	26.5	0.663
Candesartán	32	96	3.0	26.5	0.82

Que el 1 de febrero de 2019, se realizó una reunión con los importadores y fabricantes nacionales de los sartanes y se les solicitó por escrito la presentación de evidencia que demuestre que los mismos se encuentran libres de las impurezas nitrogenadas (NDMA y NDEA) o cumplen con los límites internacionalmente establecidos.

Que mediante Resolución N° 127 de 11 de febrero de 2019, se le reitera a las agencias distribuidoras, importadoras y fabricantes que informen sobre la procedencia de la materia prima para fabricar los productos con los principios activos: valsartán, irbesartán, losartán, candesartán y olmesartán. También se le ordena a estas instancias presentar las evidencias que demuestren que estos principios activos se encuentran libres de las impurezas nitrogenadas o cumplen con los límites internacionalmente establecidos.

Que mediante circular 038/CNFV/DFV/DNFD-2019 de 15 de marzo de 2019, dirigida a los laboratorios fabricantes de sartanes, indica que las evidencias analíticas que serán consideradas como válidas en función a los lineamientos establecidos por la FDA y EMA son los resultados analíticos y certificados de análisis que demuestren que los niveles de las impurezas nitrogenadas se encuentran por debajo de los límites establecidos.

Que el 19 de marzo de 2019, se realizó una reunión de seguimiento con los importadores y fabricantes de antagonistas de los receptores de angiotensina, a fin de presentar de manera global el nivel de cumplimiento de la Resolución N° 127 de 11 de febrero de 2019.

Que en esta reunión mediante nota se le informó a los laboratorios fabricantes de antagonistas de los receptores de angiotensina que aún no han dado respuesta a lo solicitado en la Resolución N° 127 de 11 de febrero de 2019, que solo tenían hasta el 15 de abril de 2019 para cumplir con la misma.

Que a la fecha, varios laboratorios fabricantes de productos que contienen valsartán, irbesartán, candesartán, olmesartán y candesartán, no han presentado las evidencias solicitadas en la Resolución N° 127 de 11 de febrero de 2019.

Que el artículo 7 de la Ley No.1 de 10 de enero de 2001, sobre Medicamentos y Otros Productos para la Salud Humana, señala la responsabilidad de los proveedores respecto al consumidor por la calidad, seguridad y eficacia de los productos regulados por la precitada exenta legal.

Que el artículo 175 de la Ley No.1 del 10 de enero del 2001 sobre medicamentos y otros productos para la salud humana señala que sin perjuicio de las facultades de sanción establecidas, la Autoridad de Salud está autorizada para dictar las medidas provisionales o preventivas necesarias para garantizar la vida, la salud, la integridad física y demás intereses de los consumidores.

Que el artículo 324 del Decreto Ejecutivo No. 40 de 13 de febrero de 2019, señala que los laboratorios fabricantes nacionales y extranjeros, así como las agencias distribuidoras, mantendrán un Sistema de Farmacovigilancia que permita asegurar la adopción de medidas oportunas

Continuación de la Resolución No. 336 de 2 de mayo de 2019

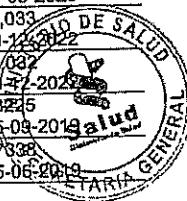
relacionadas a situaciones de seguridad derivadas del uso de medicamentos y/o productos farmacéuticos.

Que le corresponde al Ministerio de Salud velar por la calidad, seguridad y eficacia de los productos farmacéuticos que se comercializan en el territorio nacional.

RESUELVE:

ARTÍCULO PRIMERO: Suspender como medida de precaución el uso y comercialización de todos los lotes de los siguientes productos:

Laboratorios	Productos	Registro Sanitario
Aizant Drug Research Solutions Pvt. Ltd., de India	Cardisar 80 Tabletas Recubiertas.	99,139 Exp: 17-04-2023
	Cardisar 160 Tabletas Recubiertas.	99,140 Exp: 17-04-2023
Balkanpharma Dupnitsa ad, de Bulgaria	Ariva Denk 5/160 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película	101,644 Exp: 09-11-2023
	Ariva Denk 10/160 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película	98,623 Exp: 20-02-2023
	Ariva Denk 5/80 Mg Comprimidos Recubiertos Con Película	98,622 Exp: 20-02-2023
Denk Pharma GmbH & co. KG, de Alemania	Covalsar - Denk 320/12,5 Mg Comprimidos Con Cubierta Pelicular	98,331 Exp: 15-01-2023
	Covalsar -Denk 80/12,5mg Comprimidos Con Cubierta Pelicular	97,731 Exp: 29-11-2022
	Valsar-Denk 80 Mg Comprimidos Con Cubierta Pelicular	96,666 Exp: 18-08-2022
	Valsar-Denk 160mg Comprimidos Con Cubierta Pelicular	96,667 Exp: 18-08-2022
	Valsar-Denk 320 Mg Comprimidos Con Cubierta Pelicular	96,668 Exp: 18-08-2022
	Valsar-Denk 40 Mg Comprimidos Con Cubierta Pelicular	96,172 Exp: 03-07-2022
	Valsartan Calox 160 Mg Capsulas.	R2-59280 Exp: 12/09/2019
	Cardioval Hct 160/12.5 (160 Mg/12.5 Mg) Tabletas Recubiertas	99,082 Exp: 12-04-2023
Incepta Pharmaceuticals Ltd, de Bangladesh	Cardioval 80 (80 Mg) Tabletas Recubiertas	99,081 Exp: 12-04-2023
	Cardik A 80 / 5 Tabletas Recubiertas.	87488 Exp: 26-06-2019
Laboratorios Legrand, S. A. de Colombia	Cardik 3 160 / 5 / 12,5 Tabletas Recubiertas	87489 Exp: 26-06-2019
	Cardik A 160/10 Tabletas Recubiertas.	87457 Exp: 23-06-2019
	Cardik 3 160/10/12,5 Tabletas Recubiertas.	87458 Exp: 23-06-2019
	Cardik A 160 / 5 Tabletas Recubiertas.	87452 Exp: 20-06-2019
	Ampliron VI 5/320 Comprimidos Recubiertos.	94,356 Exp: 19-01-2022
Laboratorios Rowe S.R.L., de República Dominicana	Vapresan A 320 / 10 Comprimidos Recubiertos.	91437 Exp: 26-01-2021
	Ampliron VI 10/320 Comprimidos Recubiertos.	88222 Exp: 24-09-2019
	Ampliron VI H 5/160/12.5 Capsulas	87114 Exp: 16-05-2019
	Ampliron VI H 5/160/25 Capsulas	87115 Exp: 16-05-2019
	Ampliron VI H 10/160/12.5 Cápsulas	87116 Exp: 16-05-2019
	Dalaplan Hctz 80 Mg / 12,5 Mg Tabletas Recubiertas	90059 Exp: 24-08-2020
	Dalaplan Hctz 160 Mg / 25 Mg Tabletas Recubiertas	90054 Exp: 21-08-2020
Pharmaceutical Works Polpharma S.A., de Polonia	Dalaplan Hctz 160 Mg / 12,5 Mg Tabletas Recubiertas	90045 Exp: 20-08-2020
	Varteral 160/10mg Capsulas Blandas	98,033 Exp: 20-11-2022
	Varteral 160/5mg Capsulas Blandas	98,037 Exp: 20-11-2022
	Varteral 80/10 Mg Cápsulas Blandas	88225 Exp: 25-09-2019
Procaps S.A., de Colombia	Varteral 80/5 Mg Capsulas Blandas	87339 Exp: 05-06-2019



Continuación de la Resolución No. 336 de 2 de mayo de 2019

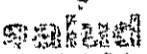
West Pharma-Producoes de Especialidades Farmaceuticas, S.A., de Portugal	Xolmes H (Valsartan / Hidroclorotiazida) 80 Mg /12,5 Mg Tabletas Recubiertas Con Película	98,619 Exp: 20-02-2023
	Xolmes H (Valsartan/Hidroclorotiazida) 320 Mg / 12.5 Mg Tabletas Recubiertas Con Película	98,606 Exp: 15-02-2023
Laboratorios Bussie S.A. (Colombia)	Satoren H 50 Mg / 12,5 Mg Tabletas	53654 Exp: 02-05-2019
Laboratorios Cinfa S.A. (España)	Losartan Cinfa 50mg Comprimidos Recubiertos Con Película	75,963 Exp: 25-07-2022
Laboratorios Liomont, S.A. de C.V. (México)	Lodestar 100mg Tabletas Recubiertas	78,992 Exp: 22-12-2022
	Lodestar 50mg Tabletas Recubiertas.	77,811 Exp: 01-12-2022
Laboratorio Magnachem International S.R.L (República Dominicana)	Klovat 50 (50 Mg) Tabletas	88268 Exp: 30-09-2019
	Klovat 100 (100 Mg) Tabletas	88269 Exp: 30-09-2019
Laboratorios Medipan, S.A. (Panamá)	Xartan 50 (50mg) Comprimidos Recubiertos	69,606 Exp: 19-12-2023
	Xartán Hct 100/25 (100mg/25mg) Comprimidos Recubiertos	94,982 Exp: 08-03-2022
Laboratorio Raven, S.A. (Costa Rica)	Losaraven 50 (50mg) Tabletas,	76,635 Exp: 19-12-2023
	Losaraven 100 (100mg) Tabletas.	76,636 Exp: 30-11-2023
	Losaraven 100-H 25 Tabletas.	77,581 Exp: 12-06-2023
Acromax Laboratorio Químico Farmacéutico, S.A.	Coropres 32 Comprimidos	83,108 Exp: 03-09-2023
	Coropres H 16 / 12.5 Comprimidos	89035 Exp: 27-02-2020
La Santé, S. A. de Colombia	Candesartan Cilexetilo 16 Mg Tabletas	88997 Exp: 23-02-2020
Laboratorios Cinfa, S. A. de España	Olmepress Plus 40mg/12,5mg Comprimidos Recubiertos Con Película	102007 Exp: 05-12-2023
	Olmepress 20mg Comprimidos Recubiertos Con Película	101256 Exp: 27-09-2023
	Olmepress 40mg Comprimidos Recubiertos Con Película	101257 Exp: 27-09-2023
Tecnoquímica, S. A. de Colombia	Olmesarteg 40 Mg Tabletas Recubiertas	99107 Exp: 16-04-2023
	Olmesarteg 20 Mg Tg Tabletas Recubiertas	99106 Exp: 16-04-2023

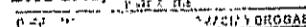
ARTÍCULO SEGUNDO: Ordenar a las agencias distribuidoras, importadoras y fabricantes, el retiro inmediato de todos los lotes de los productos que se encuentran en lista del artículo primero.

ARTÍCULO TERCERO: La presente Resolución rige a partir de su publicación.

FUNDAMENTO DE DERECHO: Ley N° 1 de 10 de enero de 2001.
Decreto Ejecutivo N° 40 de 13 de febrero de 2019
Resolución N° 127 de 11 de febrero de 2019

PUBLÍQUESE Y CÚMPLASE.

José D. Almeida 
LICDA. IRIS ÁBREO 
DIRECTORA NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS, ENCARGADA



ES FIEL COPIA DE SU ORIGINAL

Verificación
SECRETARÍA GENERAL
MINISTERIO DE SALUD

4

