

## La AEMPS actualiza la información para los Titulares de Autorizaciones de Comercialización de medicamentos de uso humano, autorizados por procedimiento nacional (incluyendo PRM/PDC) en relación con el art. 5(3) del Reglamento (CE) N° 726/2004

Fecha de publicación: 18 de septiembre de 2020  
Categoría: medicamentos de uso humano  
Referencia: MUH 27/2020

- Con fecha 06 de agosto de 2020, la Agencia Europea de Medicamentos (en adelante, EMA) y el Grupo Europeo de Coordinación de Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado (en adelante, CMDh), instaron a los Titulares de Autorización de Comercialización de medicamentos de uso humano que contienen sustancias activas sintetizadas químicamente o sustancias activas biológicas, a identificar y mitigar el riesgo de la presencia de impurezas de nitrosamina.
- La AEMPS informa de las principales novedades en las instrucciones que se detallan a continuación:
  - Inclusión de medicamentos biológicos en el ámbito de aplicación.
  - Nuevas fechas límite para el envío de la información en medicamentos que contengan sustancias activas sintetizadas químicamente.
  - Establecimiento de fechas límite para el envío de la información para medicamentos biológicos.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) actualiza las instrucciones para el envío de información sobre impurezas de nitrosamina en medicamentos de uso humano, por parte de los Titulares de Autorizaciones de Comercialización (en adelante, TACs) de medicamentos en el ámbito nacional. (incluyendo PRM/PDC).

Esta información se publica como continuación a las notas informativas de la AEMPS sobre el procedimiento de evaluación del riesgo de presencia de nitrosaminas, [MUH, 22/2019](#)<sup>1</sup>, [MUH, 26/2019](#)<sup>2</sup>, [MUH, 31/2019](#)<sup>3</sup>, y [MUH 01/2020](#)<sup>4</sup> siguiendo el procedimiento de conformidad con el artículo 5(3), del Reglamento (CE) n° 726/2004.

La presente actualización se publica como resultado de la publicación de la *Practical Guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines*, donde se solicita a los TACs que evalúen el riesgo de la presencia de impurezas de nitrosamina en medicamentos de uso humano que contengan sustancias activas sintetizadas químicamente o sustancias activas biológicas, y si es necesario, mitigar el riesgo de la presencia de impurezas de nitrosamina.

La *CMDh Practical Guidance* se ha publicado en línea con la actualización del *“Questions and answers for marketing/authorisation holders/applicants on the CHMP opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products”*, a fin de brindar orientación y explicar las fases necesarias para cumplir con la evaluación del riesgo solicitada específicamente para productos autorizados a nivel nacional.

Esta evaluación deberá realizarse en 3 fases secuenciales:

- Análisis del riesgo: Todas las actividades en Fase 1 (STEP 1)
- Evaluación del riesgo: Fase 2 (STEP 2)
- Cambios en la Ac: Fase 3 (STEP 3)

Esta actualización se publica para establecer indicaciones nuevas y adicionales a las publicadas con anterioridad, relativas al requerimiento de que todos los TACs de medicamentos lleven a cabo un análisis del riesgo de la formación y presencia de impurezas de nitrosamina.

Las novedades principales son las descritas a continuación:

## I. Medicamentos biológicos de uso humano:

Tras la *“call for review”*, con arreglo al artículo 5, apartado 3, el CHMP considera que también existe un riesgo de presencia de nitrosamina en los medicamentos biológicos, en particular para los medicamentos biológicos con los siguientes factores de riesgo:

- a) Medicamentos biológicos que contienen fragmentos sintetizados químicamente, donde existen factores de riesgo similares a los principios activos sintetizados químicamente.
- b) Medicamentos biológicos que utilizan procesos en los que se añaden deliberadamente reactivos nitrosantes.
- c) Medicamentos biológicos envasados en cierto material de embalaje primario, como blísteres conteniendo nitrocelulosa.

Por las razones anteriores, la actual revisión se ha ampliado para abarcar también todos los medicamentos biológicos de uso humano.

La *“call for review”*, establece, de forma similar a la establecida para medicamentos de uso humano de síntesis química, la realización de las siguientes fases secuenciales:

- **FASE 1:** Análisis de riesgo para identificar las sustancias activas y los productos terminados en riesgo de formación de N-nitrosamina o contaminación (cruzada) y notificación del resultado.

La Red Europea de regulación de medicamentos alienta a los TACs a enviar el resultado de la fase 1 antes de los plazos si completan e identifican un riesgo en sus productos.

También deben evaluar el riesgo inmediato para los pacientes y tomar las medidas adecuadas para evitar o minimizar la exposición de los pacientes a las nitrosaminas.

Si se identifica un riesgo para una sustancia activa, los titulares de la autorización de comercialización deben enviar la plantilla de respuesta de la fase 1 y continuar con las pruebas de confirmación de la fase 2 del producto terminado.

Si no se identifica ningún riesgo para una sustancia activa, los TACs deben realizar una evaluación de riesgos del producto terminado y presentar el resultado de la fase 1 solo cuando lleguen a una conclusión final sobre la sustancia activa y el producto terminado.

Los TACs deben utilizar las siguientes plantillas en sus respuestas:

*Step 1 - No risk identified response template*

*Step 1 - Risk identified response template (doc)*

*Step 1 - Risk identified response template (xls)*

- **FASE 2:** Si se identifica un riesgo, los TACs deben llevar a cabo pruebas confirmatorias en los productos identificados con riesgo de formación de N-nitrosamina o contaminación (cruzada) e informar de la presencia confirmada de nitrosaminas lo antes posible.

Los TACs deben utilizar las siguientes plantillas en sus respuestas:

*Step 2 - No nitrosamine detected response template*

*Step 2 - Nitrosamine detected response template (doc)*

*Step 2 - Nitrosamine detected response template (xls)*

- **FASE 3:** Si se confirma la presencia de nitrosaminas, los TACs deben implementar medidas efectivas de mitigación de riesgos mediante realizando los cambios necesarios en el proceso de fabricación que resulten de esta revisión, solicitando una variación a la autorización de comercialización a través de los procedimientos regulatorios de modificaciones de la Ac establecidos.

Para cumplir con los plazos anteriores para la presentación de cualquier cambio requerido a las Autorizaciones de comercialización en la fase 3 se espera que las pruebas confirmatorias correspondientes a la fase 2 finalicen antes de estos plazos.

## II. Plazos establecidos:

En todas las fases los plazos deben acortarse y los TACs deben informar inmediatamente a las autoridades si los hallazgos indican un riesgo inmediato para la salud pública.

Los plazos de implementación establecidos y acordados para el envío de la información relativa a cada fase se detallan a continuación en dos categorías:

1. PRORROGA de los plazos establecidos para medicamentos de uso humano conteniendo sustancias activas sintetizadas químicamente.
2. NUEVOS PLAZOS para medicamentos biológicos de uso humano.

El calendario quedaría establecido de la siguiente manera:

<b>Medicamentos que contienen sustancias activas sintetizadas químicamente</b>	Fecha límite para FASE 1	31/03/2021
	Fecha límite para FASES 2 y 3	26/09/2022
<b>Medicamentos biológicos de uso humano</b>	Fecha límite para FASE 1	01/07/2021
	Fecha límite para FASES 2 y 3	01/07/2023

La AEMPS puso a disposición de los TACs la [Guía de envío telemático de información sobre nitrosaminas](#), a fin de introducir los cambios pertinentes en las instrucciones para el envío de información sobre nitrosaminas por parte de los TACs de medicamentos en el ámbito nacional.

Por último, se recuerda que existe a disposición de los Titulares de Autorizaciones de Comercialización un correo electrónico de contacto "NITROSAMINES SPAIN ([ES-nitrosamines@aemps.es](mailto:ES-nitrosamines@aemps.es))" para la consulta y resolución de problemas concretos con el fin de facilitar la gestión de esta información.

## Referencias

### 1. Nota informativa MUH, 22/2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2019-muh/revision-de-los-medicamentos-que-contienen-ranitidina-por-la-presencia-de-nitrosaminas/>

### 2. Nota informativa MUH 26/2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/industria-2/2019-industria-2/informacion-sobre-nitrosaminas-para-titulares-de-autorizaciones-de-comercializacion-evaluacion-del-riesgo-de-la-presencia-de-impurezas-de-nitrosamina-en-todos-los-medicamentos-de-uso-humano-de-sintes/>

### 3. Nota informativa MUH 31/2019

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2019-muh/nueva-informacion-sobre-nitrosaminas-para-titulares-de-autorizaciones-de-comercializacion-evaluacion-del-riesgo-de-la-presencia-de-impurezas-de-nitrosamina-en-todos-los-medicamentos-de-uso-humano-de/>

### 4. Nota informativa MUH 1/2020

<https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2020-medicamentosusohumano-3/la-aemps-publica-una-guia-para-el-envio-de-informacion-sobre-nitrosaminas-por-parte-de-los-titulares-de-autorizaciones-de-comercializacion-tac/>

### 5. *Questions and answers for marketing authorisation holders/applicants on the CHMP Opinion for the Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 referral on nitrosamine impurities in human medicinal products*

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-questions-answers-marketing-authorisation-holders/applicants-chmp-opinion-article-53-regulation-ec-no-726/2004-referral-nitrosamine-impurities-human-medicinal-products_en.pdf)

### 6. *CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines*

[https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Advice\\_from\\_CMDh/Nitrosamins/CMDh\\_412\\_2019\\_Rev.5\\_clean\\_2020\\_08\\_PG\\_to\\_MAHs\\_on\\_nitrosamines.pdf](https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/Nitrosamins/CMDh_412_2019_Rev.5_clean_2020_08_PG_to_MAHs_on_nitrosamines.pdf)