

# GUÍA DE ENVÍO TELEMÁTICO DE INFORMACIÓN SOBRE NITROSAMINAS



Instrucciones para los Titulares de Autorización de  
Comercialización (TAC)

Evaluación del riesgo de la presencia de impurezas de nitrosaminas en todos  
los medicamentos de uso humano de síntesis química



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

---

Calle Campezo, 1, Edificio 8 - E-28022 Madrid  
<https://www.aemps.gob.es>  
Fecha de publicación: febrero 2020

# SUMARIO

 <b>1</b> INTRODUCCIÓN	4
 <b>2</b> ÁMBITO DE APLICACIÓN Y MEDICAMENTOS AFECTADOS	5
 <b>3</b> PLAZOS ESTABLECIDOS	6
 <b>4</b> INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN REQUERIDA	7
 <b>5</b> COMUNICACIÓN DE RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL RIESGO DE PRESENCIA DE NITROSAMINAS EN EL PRODUCTO TERMINADO ( <i>STEP1</i> ) Y ENVÍO DE RESULTADOS DE LAS PRUEBAS CONFIRMATORIAS ( <i>STEP2</i> ) A LA AEMPS	
5.1. COMUNICACIÓN DE LAS CONCLUSIONES DEL <i>STEP 1</i> (ANÁLISIS DEL RIESGO DE PRESENCIA DE NITROSAMINAS EN EL PRODUCTO TERMINADO), a través de la aplicación informática	9
5.2. COMUNICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL <i>STEP 2</i> (PRUEBAS CONFIRMATORIAS), a través de la aplicación informática	12



# 1. INTRODUCCIÓN

Esta 'Guía de Envío Telemático de Información sobre Nitrosaminas' tiene como objetivo potenciar la evaluación, por parte de los TAC, del riesgo de la presencia de nitrosaminas en todos los medicamentos de uso humano de síntesis química.

El documento explica, paso a paso, cómo se realiza el proceso de notificación por parte de los titulares, quienes deberán enviar a la AEMPS los resultados de sus análisis antes del 27 de marzo de 2020.

La evaluación del riesgo debe realizarse en 3 pasos secuenciales, aquí denominados *steps*:

- **STEP 1.- Análisis del riesgo (de presencia de nitrosaminas en el producto terminado):** estos resultados deberán proporcionarse de forma inmediata a la AEMPS en cuanto se disponga de ellos y, en ningún caso, más tarde del 27 de marzo del 2020.
- **STEP 2.- Pruebas confirmatorias:** es posible enviar los resultados de los análisis confirmatorios de forma paralela o secuencial a la comunicación de resultados del análisis del riesgo. También deberán proporcionarse tan pronto como se disponga de ellos.

En función del riesgo o debido al avance de la evaluación a nivel europeo, las autoridades podrán establecer plazos de envío más concretos para este segundo *step*.

- **STEP 3.- Cambios en la autorización de comercialización:** las autoridades proporcionarán más indicaciones sobre cómo implementar los cambios en las autorizaciones de comercialización durante el procedimiento, teniendo en cuenta los resultados de los *steps* anteriores y las decisiones científicas que se puedan adoptar durante el mismo. No obstante, todas las variaciones deberán estar implementadas en un plazo no superior a los tres años desde el inicio del procedimiento por art 5(3), esto es, 26 de septiembre de 2022.

Con el objetivo de facilitar la toma de decisiones, así como la priorización de los productos por parte de los TAC, las autoridades sanitarias europeas han publicado los documentos de apoyo listados a continuación, que incluyen las recomendaciones e indicaciones que deben ser tenidas en cuenta por los TAC durante los distintos *steps*:

- *CMDh practical guidance for Marketing Authorisation Holders of nationally authorised products (incl. MRP/DCP) in relation to the Art. 5(3) Referral on Nitrosamines.*
- *Questions and answers on "Information on nitrosamines for marketing authorisation holders"*  
<https://www.hma.eu/226.html#c6548>



## 2. ÁMBITO DE APLICACIÓN Y MEDICAMENTOS AFECTADOS

Este requerimiento será de aplicación para todos los MEDICAMENTOS DE USO HUMANO DE SÍNTESIS QUÍMICA. Si bien las autoridades valorarán la posibilidad de ampliar el alcance del procedimiento, por ejemplo, medicamentos de origen biológico. Los medicamentos homeopáticos no están incluidos en este primer *step*, pero también podrán ser incluidos en el ejercicio más adelante.

Deberán presentarse a la AEMPS los resultados del análisis del riesgo de los medicamentos con autorización nacional, es decir, todos los medicamentos autorizados por los procedimientos Descentralizado, Reconocimiento Mutuo o Nacional. Los únicos eximidos de presentar los resultados a la AEMPS son los medicamentos autorizados por procedimiento centralizado, que deberán comunicar los resultados a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

Deberán aportarse los datos requeridos de todos los medicamentos AUTORIZADOS, incluyendo aquellos que se encuentren en SUSPENSIÓN TEMPORAL y con independencia de que los productos se encuentren o no comercializados en nuestro país.

Los medicamentos que se encuentren en fase de solicitud (validación) o de evaluación deberán aportar la información requerida (análisis del riesgo y, si procede, resultados de las pruebas confirmatorias) durante la fase de evaluación.



## 3. PLAZOS ESTABLECIDOS

Tal como se describe en las notas informativas y como se ha comentado anteriormente, la evaluación del riesgo debe realizarse en 3 pasos secuenciales:

- **STEP 1.- Análisis del riesgo (de presencia de nitrosaminas en el producto terminado):** estos resultados deberán proporcionarse de forma inmediata a la AEMPS en cuanto se disponga de ellos y, en ningún caso, más tarde del 27 de marzo del 2020.
- **STEP 2.- Pruebas confirmatorias:** es posible enviar los resultados de los análisis confirmatorios de forma paralela o secuencial a la comunicación de resultados del análisis del riesgo. Deberán proporcionarse tan pronto como se disponga de ellos.  
En función del riesgo o debido al avance de la evaluación a nivel europeo, las autoridades podrán establecer plazos de envío más concretos para este segundo *step*.
- **STEP 3.- Cambios en la autorización de comercialización:** las autoridades proporcionarán más indicaciones sobre cómo implementar los cambios en las autorizaciones de comercialización durante el procedimiento teniendo en cuenta los resultados de los *steps* anteriores y las decisiones científicas que se puedan adoptar durante el mismo. No obstante, todas las variaciones deberán estar implementadas en un plazo no superior a los tres años desde el inicio del procedimiento por art 5(3), esto es, 26 de septiembre de 2022.

### **Nota: tener en cuenta las siguientes definiciones**

**Análisis del riesgo (de presencia de nitrosaminas en el producto terminado):** todas las actividades en el *STEP 1*.

**Evaluación del riesgo:** todas las actividades en los *STEPS 2 Y 3*.



## 4. INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN REQUERIDA

A continuación, se detalla la Información/documentación requerida a los TAC en cada *step* del procedimiento, de acuerdo a lo establecido a nivel europeo.

**NOTA:** estos requerimientos podrían ser actualizados/modificados durante el procedimiento en función de la evaluación y la toma de decisiones al respecto que se lleve a cabo a nivel europeo, en los grupos CHMP y CMDh.

- **STEP 1.- Análisis del riesgo (de presencia de nitrosaminas en el producto terminado):** los TAC deberán proporcionar a la AEMPS las conclusiones de los análisis del riesgo llevados a cabo para cada medicamento individual. Para ello utilizarán las plantillas europeas creadas a tal efecto. Hay dos plantillas disponibles, una para comunicar el 'riesgo' y otra para comunicar la 'ausencia del riesgo o riesgo bajo', según proceda. Los TAC deberán adecuar la información a lo establecido en estas plantillas. (Ver más información en el punto 4 del presente documento).
- **STEP 2.- Pruebas confirmatorias:** los resultados de los análisis confirmatorios deberán incluirse en la plantilla correspondiente y deberán incluir los resultados analíticos, un informe de investigación que detalle la evaluación del riesgos y los CAPA propuestos.
- **STEP 3.- Cambios en la autorización de comercialización:** las autoridades proporcionarán más indicaciones sobre qué cambios implementar en las autorizaciones de comercialización durante el procedimiento (por ejemplo, límites de nitrosaminas) teniendo en cuenta los resultados de los *steps* anteriores y las decisiones científicas que se puedan adoptar durante el mismo. Los TAC deberán implementar los cambios mediante la solicitud de las modificaciones necesarias, de acuerdo a la regulación vigente sobre la materia (1).



## 5. COMUNICACIÓN DE RESULTADOS DEL ANÁLISIS DEL RIESGO (*STEP 1*) Y ENVÍO DE RESULTADOS DE LAS PRUEBAS CONFIRMATORIAS (*STEP 2*) A LA AEMPS

Con el objetivo de facilitar y sistematizar la presentación de los resultados, tanto el análisis del riesgo de presencia de nitrosaminas en el producto terminado (*STEP 1*), como las pruebas confirmatorias (*STEP 2*) de los medicamentos objeto de este procedimiento, la AEMPS ha habilitado una aplicación informática específica que se encuentra disponible desde el 31 de enero de 2020.

Todos los TAC tendrán acceso a ella a través de Raefar II eligiendo, dentro de las diferentes opciones del desplegable, la “opción # 80” donde se ha creado el procedimiento denominado “*Información sobre impurezas de nitrosaminas. Evaluación del riesgo*”.

La aplicación va a permitir la comunicación de los resultados de los *STEP 1* y *STEP 2* de forma sistemática e inequívoca, por TAC y medicamento. Por esto es importante tener en cuenta que no se considerarán válidas las comunicaciones realizadas por cualquier otra vía distinta a esta aplicación (por ejemplo, vía e-mail).

La aplicación va a disponer de un desplegable, conteniendo las cuatro plantillas (en adelante *templates*) de comunicación de resultados adoptadas a nivel europeo por el CMDh, según se describe a continuación:

### ○ **STEP 1 RESPONSES: RISK EVALUATION**

- *TEMPLATE 1: Template for the notification of STEP 1 risk evaluation outcome: **confirmation of no risk identified.***
- *TEMPLATE 2: Template for the notification of STEP 1 risk evaluation outcome: **risk identified.***

Archivo Excel: este archivo no tiene que adjuntarse con cada envío de notificación.

La AEMPS informará, cuando proceda, sobre la necesidad del archivo Excel que contiene el envío de los resultados de la evaluación del riesgo para todos los medicamentos de un TAC.

### ○ **STEP 2 RESPONSES: CONFIRMATORY TESTING FOR APPROVED PRODUCTS:**

- *TEMPLATE 3: Template for the notification of STEP 2 confirmatory testing outcome: **confirmation of no nitrosamine detected.***
- *TEMPLATE 4: Template for the notification of STEP 2 confirmatory testing outcome: **confirmation of nitrosamine detected.***

Archivo Excel: este archivo no tiene que adjuntarse con cada envío de notificación.

La AEMPS informará, cuando proceda, sobre la necesidad del archivo Excel que contiene el envío de los resultados de la evaluación del riesgo para todos los medicamentos de un TAC.

[1] Reglamento (CE) 1234/2008 de la Comisión Europea de 24 de noviembre de 2008 y el documento de la Comisión Europea “Directrices sobre los detalles de las diversas categorías de modificaciones, sobre la aplicación de los procedimientos establecidos en los capítulos II, II bis, III y IV del Reglamento (CE) nº 1234/2008 de la Comisión, de 24 de noviembre de 2008, relativo al examen de las modificaciones de los términos de las autorizaciones de comercialización de medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios, y sobre la documentación que debe presentarse de conformidad con estos procedimientos”.

## 5.1. COMUNICACIÓN DE LAS CONCLUSIONES DEL STEP 1 (ANÁLISIS DEL RIESGO DE PRESENCIA DE NITROSAMINAS EN EL PRODUCTO TERMINADO) A TRAVÉS DE LA APLICACIÓN INFORMÁTICA:

La comunicación de las conclusiones del análisis del riesgo a través de la aplicación informática creada por la AEMPS a tal efecto se realizará de acuerdo a las instrucciones detalladas a continuación.

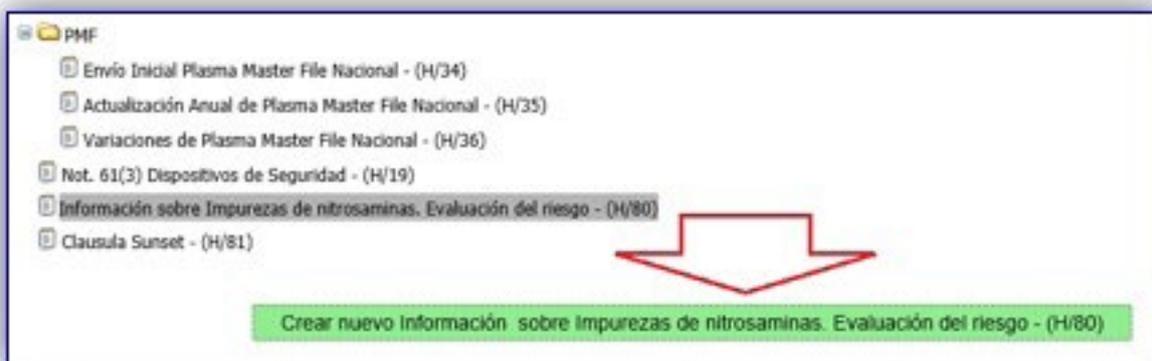
### A TENER EN CUENTA:

- El TAC adjuntará el/los ficheros en formato PDF, (*template* 1 o 2, según proceda), para el *STEP* 1 donde se declarará el resultado de la evaluación.
- No será necesaria en esta primera fase adjuntar los documentos del resultado de la evaluación del riesgo (que deben estar disponibles de forma inmediata a solicitud de la AEMPS).
- Para esta primera fase, *STEP* 1, se podrán combinar en un *template* varios medicamentos en un único envío, (siempre y cuando el resultado sea idéntico) considerando los siguientes requisitos:
  - Un máximo de 25 medicamentos por envío, por motivos operativos
  - Para un correcto funcionamiento de la aplicación y poder extraer posteriormente datos estadísticos, este envío grupal no exime que a la hora de utilizar la aplicación se deban marcar de forma individual cada uno de los medicamentos incluidos.
- Para los productos MRP / DCP se indicara el número de procedimiento europeo.
- Se recuerda asimismo a los solicitantes que NO será necesario efectuar el envío por la plataforma CESP.
- Se utilizará única y exclusivamente RAEFAR II para el envío de las comunicaciones.
- Tampoco será necesario el envío de secuencia correlativa en formato electrónico (e-CTD)
- Para esta primera fase, la aplicación estará abierta a todos los usuarios que sean TAC de los medicamentos incluidos en el ámbito de esta actividad hasta la fecha límite establecida, por tanto, en principio, el acceso para la *STEP* 1 quedará cerrado a partir del 27 de marzo de 2020.

### MANUAL DE USO DE LA APLICACIÓN STEP 1 :

Para realizar la comunicación, el TAC accederá a RAEFAR II, eligiendo “*Información sobre impurezas de nitrosaminas. Evaluación del riesgo*”, dentro de las diferentes opciones del menú desplegable en la pestaña “**SOLICITUD**”, y clicando en “**NUEVA SOLICITUD**”.





- a) Una vez creada la solicitud, desde el apartado “**SOLICITANTE**” el TAC buscará y seleccionará de la lista desplegable el nombre del laboratorio titular del medicamento. Una vez seleccionado clicará en el botón “**CONFIRMAR DATOS**” para generar el formulario de solicitud.

The image shows a 'Nueva Solicitud' form with the following fields:
 

- Departamento: Humana - Test
- Tipo de Servicio: Información sobre Impurezas de nitrosaminas. Evaluación del riesgo
- Código: 20201220000
- Solicitante: Todos los Estados

 A 'Confirmar datos' button is located at the bottom right.

The image shows the 'Datos Generales' section of the application form. It includes:
 

- Navigation tabs: Datos Generales, Ficheros Adjuntos, Acciones
- Title: Información sobre Impurezas de nitrosaminas. Evaluación del riesgo - v-v- 2020122014601960
- Section: GENERAL
- Fields:
  - Departamento: Humana - Test
  - Tipo de Servicio: Información sobre Impurezas de nitrosaminas. Evaluación del riesgo
  - Nro. Solicitud: 20201220000
  - Solicitante: AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PROD
  - Situación actual: En Borrador
  - Fecha Situación: 20201220 14:00:19
  - Acuerdo: MBUDOL 400 MG SUSPENSIÓN ORAL, ACICLOVIR PHARMAGENUS 800 mg COMPRIMIDOS EFG, ABRION 150 mg COMPR
  - Descripción de la solicitud: [Empty text area]
  - Tipo Procedimiento: Reconocimiento Mutuo
  - Nº de Proc. Europeo: HES143001OC
- Section: OTRAS DATOS
  - Opción a marcar por TAC: Step 1: Risk evaluation outcome: confirmation of NO op
- Section: RESULTADOS
  - Ver Medicamentos

- b) Una vez dentro del formulario de solicitud, el TAC deberá cumplimentar los campos: **“DATOS DEL TITULAR”, “RESPONSABLE” Y “DATOS DE LA SOLICITUD”**.

Además, deberá indicar, en función del resultado del análisis del riesgo motivo de la comunicación, la fase de que se trate (en este caso *STEP 1*) y marcará el *template 1* o el *template 2*, según proceda. Una vez cumplimentado el formulario, no olvidar clicar en **“GUARDAR Y CONTINUAR”**.

- c) En este paso, el TAC vinculará cada uno de los medicamentos correspondientes desde el modulo **“VER MEDICAMENTOS”**. Si se hace un envío agrupado, **se deberán marcar de forma individual cada uno de los medicamentos incluidos**.

- d) Desde la pestaña **“FICHEROS ADJUNTOS”** podremos descargar el anexo correspondiente, (*template 1* o *2*, según proceda), el cual una vez cumplimentado deberemos adjuntar a nuestra solicitud. De nuevo, como indicado anteriormente, se recuerda que se podrán combinar en un *template* varios medicamentos en un único envío, siempre y cuando el resultado sea idéntico y siempre que no exceda de 25 medicamentos por envío, por motivos operativos.

- e) Una vez cumplimentadas las pestañas “**DATOS GENERALES**” y “**FICHEROS ADJUNTOS**”, el TAC procederá al envío de la solicitud desde la pestaña “**ACCIONES**”.
- Seleccionará desde el desplegable la opción “**ENVIAR BORRADOR**” (existe la opción de incluir un comentario si se considera apropiado) y al clicar el botón “**REALIZAR ACCIÓN**” se ejecutara el envío a la AEMPS.

The screenshot shows the 'ACCIONES' section of the application. At the top, there are tabs for 'Página principal', 'Solicitudes', 'Solicitud', and 'Novedades'. Below that, there are sub-tabs for 'Datos Generales', 'Ficheros Adjuntos', and 'Acciones'. The main content area is titled 'REALIZAR ACCIÓN' and contains a form with the following elements:

- A header bar with the text: 'Información sobre impurezas de nitrosaminas. Evaluación del riesgo >>> 20200122/14/01/0001'.
- A red header bar with the text: 'ACCIONES'.
- A section titled 'REALIZAR ACCIÓN' containing:
  - An 'Acción:' dropdown menu with the text 'Seleccione una acción de las disponibles'. The options are 'Enviar borrador' (highlighted with a blue box) and 'Descartar borrador'.
  - A 'Comentarios:' text area (highlighted with a red box).
  - A 'Realizar Acción' button at the bottom right, indicated by a red arrow.

## 5.2. COMUNICACIÓN DE LAS CONCLUSIONES DEL **STEP 1** (ANÁLISIS DEL RIESGO DE PRESENCIA DE NITROSAMINAS EN EL PRODUCTO TERMINADO) A TRAVÉS DE LA APLICACIÓN INFORMÁTICA:

- Los análisis confirmatorios deben realizarse tan pronto como se identifique un riesgo potencial de formación o presencia de nitrosaminas en el análisis del riesgo. En caso de que se identifique un alto riesgo, las pruebas confirmatorias deben iniciarse de inmediato y las AASS deben ser informadas tan pronto como sea posible.
- Los resultados de los análisis confirmatorios deberán incluir resultados e informe de investigación que detalle la evaluación del riesgo y los CAPA propuestos.

### MANUAL DE USO DE LA APLICACIÓN **STEP 2** :

Para realizar la comunicación se procederá exactamente igual a lo indicado para el **STEP 1**, es decir:

- a) El TAC accederá a RAEFAR II, eligiendo la “opción # 80”, como se explicó anteriormente.

#### Con las siguientes salvedades:

- b) En función de los resultados de los análisis confirmatorios motivo de la comunicación, se indicará la fase de que se trate (en este caso **STEP 2**) y se marcará el *template 3* o el *template 4*, según proceda.

- c) Para esta fase la información deberá adjuntarse de forma individual para cada medicamento y no se podrán combinar varios medicamentos en un envío.

Para las siguientes acciones, se remite a lo detallado en punto 4.1.

La información contenida en esta guía se irá actualizando a medida que avance el procedimiento y en base a los acuerdos adoptados a nivel europeo sobre este tema. Igualmente, la AEMPS informará de los aspectos prácticos que deban considerarse a nivel nacional.

**Se informa de que se pone a disposición de los TAC un correo electrónico de contacto “NITROSAMINES SPAIN (ES-nitrosamines@aemps.es)” para la consulta y resolución de problemas concretos con el fin de facilitar la gestión de esta información.**