

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS

PROCEDIMIENTO PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA DECISIÓN DE EJECUCIÓN DE LA COMISIÓN C(2019) 2698 final, de fecha 2.4.2019, CON BASE EN EL ARTÍCULO 31 DE LA DIRECTIVA 2001/83/CE, RELATIVA A LOS MEDICAMENTOS DE USO HUMANO QUE CONTIENEN ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA-II (SARTANES) CON UN GRUPO TETRAZOL: “CANDESARTÁN, IRBESARTÁN, LOSARTÁN, OLMESARTÁN Y VALSARTÁN”. (Nº EMA: EMEA/H/A-31/1471)

Fecha de publicación: 26 de abril de 2019

Fecha de revisión: 25 de junio de 2019

Con fecha 2 de abril de 2019, la Comisión Europea publicó la [Decisión de Ejecución de la Comisión C\(2019\) 2698 final](#), relativa a las autorizaciones de comercialización de los medicamentos de uso humano que contienen los principios activos “candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán”.

La Comisión Europea, después de considerar la Opinión del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), pone de manifiesto la necesidad de modificar los términos de la autorización de comercialización de los medicamentos que contienen “candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán”, en interés de la Unión, sobre la base del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE.

AMBITO DE APLICACIÓN

Se modificarán las autorizaciones de comercialización nacionales de los medicamentos que contienen “candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán”, autorizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

- La lista de medicamentos afectados por la presente decisión de la Comisión se recoge en la tabla anexada al campo “Medicamentos Afectados” de la [tabla activa](#).
- las autorizaciones nacionales de comercialización se modificaran de conformidad con lo establecido en el plan de implementación del arbitraje establecido por el Grupo Europeo de Coordinación de Procedimientos de Reconocimiento Mutuo y Descentralizado (“*Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*”, en adelante, [CMDh](#)) publicado en su nota de prensa de fecha 29 de marzo de 2019 “Implementation of outcome of Art. 31 referral on angiotensin-II-receptor antagonists (“sartans”) containing a tetrazole group”, ([EMA/CMDh/189064/2019](#)), así como las futuras actualizaciones que sobre este tema pueda emitir dicho grupo de coordinación.



PROCEDIMIENTO GENERAL DE APLICACIÓN

El [procedimiento general](#) para la implementación nacional de arbitrajes, se describe en el documento “PROCEDIMIENTO PARA LA IMPLEMENTACIÓN NACIONAL DE LAS DECISIONES DE LA COMISIÓN EUROPEA RELACIONADAS CON LAS OPINIONES DEL COMITÉ DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO (CHMP) DERIVADOS DE ARBITRAJES, artículos 30 y 31 DE LA DIRECTIVA 2001/83/CE y Artículo 29 DEL REGLAMENTO (CE) 1901/2006”.

La solicitud de modificación/es se realizará de acuerdo con el [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”.

PROCEDIMIENTO ESPECIFICO DE IMPLEMENTACIÓN NACIONAL DE LA DECISIÓN DE LA COMISIÓN DEL ARBITRAJE ARTÍCULO 31 DE LOS ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA-II (SARTANES) QUE CONTIENEN UN GRUPO TETRAZOL

La AEMPS establece que implementación nacional de esta decisión de la Comisión sobre los medicamentos que contienen sartanes se haga efectiva en tres fases:

PRIMERA FASE de la implementación de la decisión de la Comisión

Esta primera fase de implementación se corresponde con el punto 1) de la nota de prensa del CMDh del 26-28 Marzo 2019, publicada el 26 de Abril de 2019 ([EMA/CMDh/189064/2019](#)). Consultar el documento “[CMDh Questions & Answers on implementation of outcome of Art. 31 referral on angiotensin-II-receptor antagonist \(sartans\) containing a tetrazole group](#)”, publicado en la página del CMDh, con fecha 14 de junio de 2019.

Los TACs deberán presentar una solicitud de variación **Tipo IAin C.I.11.a**, antes del **14 de mayo** de 2019, con el objetivo de incorporar las condiciones de la autorización de comercialización establecidas por la Comisión Europea.

Además, se debe incluir en la sección “*Ámbito*” del eAF el texto “*Implementación de nuevas condiciones de autorización de comercialización: Decisión de la Comisión C(2019) 2698 final, de fecha 2.4.2019, relativa a las autorizaciones de comercialización, en el marco del artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE del*



Parlamento Europeo y del Consejo, de los medicamentos de Uso humano que contienen antagonistas de receptores de angiotensina II (sartanes) con un grupo tetrazol: “candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán”.

Esta variación no podrá utilizarse para incorporar las nuevas especificaciones ni las actualizaciones o cambios en el proceso de fabricación que se requieran. Para dichos cambios deberán presentarse las correspondientes variaciones según lo descrito a continuación, en los apartados segunda y tercera fase de implementación de la decisión de la Comisión.

SEGUNDA FASE de la implementación de la decisión de la Comisión

Esta segunda fase de implementación se corresponde con los puntos 2) y 3) de la nota de prensa del CMDh del 26-28 marzo 2019 publicada el 26 de abril de 2019 ([EMA/CMDh/189064/2019](https://www.ema.europa.eu/es/press-room/2019/W019000010)).

Una vez realizada la primera fase, los TACs de medicamentos que contengan las sustancias activas candesartán, irbesartán, losartán, olmesartán y valsartán afectados por el arbitraje, deberán presentar en una segunda fase, antes del **26 de mayo**, las variaciones descritas a continuación:

Punto 2) de la nota de prensa del CMDh - Análisis de riesgos

- En el caso de que los resultados de la evaluación del riesgo no requiera modificaciones en la estrategia de control o en el proceso de fabricación de la sustancia activa, se presentará una variación **tipo IAin C.I.11.a** adicional a la que se presentó para introducir las condiciones, para realizar el levantamiento de esta condición (realización del análisis de riesgo).
- En el caso de que la evaluación de riesgos requiera modificaciones en la estrategia de control o en el proceso de fabricación de la sustancia activa para asegurar el cumplimiento de los límites de nitrosaminas establecidos durante el periodo de transición, estos cambios deberán solicitarse con las correspondientes variaciones (**B.I.a.4.f** o **B.I.a.2.b**) en el caso de sustancias activas avaladas por un ASMF o aquellas para las que se incluye toda la información en el módulo 3.2.S. En el caso de sustancias activas avaladas con un CEP, la actualización del CEP deberá solicitarse con la correspondiente variación B.III.1. tipificada de acuerdo a la reglamentación en vigor.
- En el caso de sustancias activas avaladas con un CEP, la actualización del CEP deberá solicitarse, de forma inmediata a la actualización de CEP por parte de la EDQM, con la correspondiente variación **B.III.1.** tipificada de acuerdo a la reglamentación en vigor.



Se recuerda a los TACs que el no cumplimiento de todas las condiciones establecidas para una variación tipo IA implica, obligatoriamente, que el cambio se tipifique como variación IB.

Punto 3) de la nota de prensa del CMDh – Actualización de especificaciones

Se recuerda a todos los TACs de las sustancias activas afectadas que deben solicitar la adición del control de NDEA, NDMA y cualquier otra NITROSAMINA identificada, siempre que proceda, en las especificaciones de la sustancia activa.

- En el caso de sustancias activas avaladas por un ASMF o aquellas para las que se incluye toda la información en el módulo 3.2.S. se deberá presentar la correspondiente variación **B.I.b.1.h**.
- En el caso de sustancias activas avaladas por un CEP, la actualización de dicho CEP deberá solicitarse, de forma inmediata a la actualización de CEP por parte de la EDQM, mediante la correspondiente variación **B.III.1**, tipificada de acuerdo a la reglamentación en vigor, y la adición del control de nitrosaminas deberá solicitarse con la correspondiente variación **B.I.b.1.h**.

Los límites para la **NDMA** y la **NDEA** que se describen a continuación deben aplicarse **durante un periodo de transición no superior a 2 años**:

Principio activo*	Dosis diaria máxima (mg)	NDEA Límite en ng/día	NDEA Límite en ppm en el principio activo	NDMA Límite en ng/día	NDMA Límite en ppm en el principio activo
Valsartán	320	26,5	0,082	96,0	0,300
Losartán	150	26,5	0,177	96,0	0,640
Olmesartán	40	26,5	0,663	96,0	2,400
Irbesartán	300	26,5	0,088	96,0	0,320
Candesartán	32	26,5	0,820	96,0	3,000

* Estos límites no son aplicables a los lotes en los que se haya identificado simultáneamente más de una de las N-nitrosaminas anteriores; estos lotes deben rechazarse.

La AEMPS insiste en que la identificación de más de una nitrosamina en algún lote implica automáticamente el rechazo de los lotes afectados, que no podrán liberarse al mercado (incluso en el caso de que ambas nitrosaminas se encuentren en niveles inferiores a los indicados en la tabla anterior). Por tanto, los límites indicados en la tabla únicamente serán aceptables e implicarán que el producto se encuentra dentro de especificaciones sólo si se identifica una única nitrosamina.



Aunque las medidas se centran en la NDMA y la NDEA, los principios utilizados en este procedimiento en cuanto a evaluación toxicológica, estrategia de control y cambios en los procesos de fabricación de los principios activos deben aplicarse por analogía con otras nitrosaminas.

En caso de **IDENTIFICACIÓN DE OTRAS NITROSAMINAS**, deberá notificarse inmediatamente a las autoridades competentes, junto con una evaluación toxicológica de la impureza, una evaluación clínica de los pacientes expuestos, un análisis de la causa primordial y un plan de acción corrector (p. ej., cambios en el proceso de fabricación).

Deben tenerse en cuenta los límites que aparecen en el documento "[CMDh Questions & Answers on implementation of outcome of Art. 31 referral on angiotensin-II-receptor antagonist \(sartans\) containing a tetrazole group](#)" (ver tabla).

La AEMPS recomienda encarecidamente la agrupación de las variaciones descritas en esta segunda fase para facilitar y agilizar la validación, evaluación y gestión de los procedimientos.

TERCERA FASE de la implementación de la decisión de la Comisión

Esta tercera fase de implementación se corresponde con los puntos 4) y 5) de la nota de prensa del CMDh del 26-28 marzo 2019, publicado el 26 de abril de 2019 ([EMA/CMDh/189064/2019](#)).

Dentro de los dos años posteriores a la decisión de la Comisión, se debe realizar el mismo proceso descrito en la segunda fase de implementación para introducir los límites de NDMA, NDEA y de cualquier otra nitrosamina identificada, de un máximo de 0,03 ppm.

Esto implica que los TACs deberán presentar las variaciones correspondientes a los cambios en la estrategia de control, proceso de fabricación y cambio de especificaciones, tal como se describen y clasifican en la segunda fase de implementación, con el objetivo de adaptarse a este nuevo límite, a menos que dicho límite de 0,03 ppm ya se haya introducido en la segunda fase de implementación.

ACLARACIONES FINALES

En todos los casos, para autorizaciones de comercialización existentes, la solicitud de modificaciones se presentará según la Nota Informativa publicada en la página web de la AEMPS con fecha 29 de febrero de 2016 "Implementación del Formulario de solicitud electrónico "["Electronic Application Form"](#) (eAF) para medicamentos de uso humano y medicamentos veterinarios", y debe ir acompañada de la siguiente documentación:



1. Carta de presentación, con una referencia a la decisión de la Comisión correspondiente.
2. Justificante de pago de tasas.
3. Documentación que proceda, según la variación.

La tasa a aplicar por medicamento estará acorde a lo recogido en el artículo 123.6 del [Real Decreto Legislativo 1/2015](#), “*Las modificaciones de la autorización de un medicamento, que sean consecuencia de una decisión de la Comisión Europea y **que no conlleven actividad de evaluación científica por parte de la AEMPS** devengarán la tasa prevista en el epígrafe 1.19*”.

Por tanto deberá tenerse en cuenta que las modificaciones de la autorización de un medicamento, que sean consecuencia de una decisión de la Comisión Europea y **que conlleven actividad de evaluación científica por parte de la AEMPS** (variaciones tipo IB/II), devengarán las tasas correspondientes en los epígrafes 1.6 y 1.5, del artículo 123.1 del [Real Decreto Legislativo 1/2015](#) y además será de aplicación el tercer párrafo del artículo 123.6 del Real Decreto Legislativo 1/2015, “*Cuando una modificación afecte a distintos medicamentos del mismo titular, y que conlleven una única evaluación científica, la segunda y siguientes devengarán la tasa prevista en el epígrafe 1.19*”.

El importe de la tasa se actualiza anualmente en el [documento Tasas AEMPS](#), acorde con la Ley 6/2018, de 4 de julio, de Presupuestos Generales del Estado para el año 2018, artículo 86. uno (B.O.E. nº 161, 4-7-2018).

Las solicitudes de variaciones se presentará según el procedimiento por el que se autorizó el medicamento. En el caso del procedimiento de Reconocimiento Mutuo o Procedimiento Descentralizado, esta se realizará de forma coordinada con el Estado miembro de referencia.

La no presentación de las modificaciones en el plazo establecido podrá dar lugar a la suspensión y/o revocación de la autorización de comercialización.

La presentación y autorización de los cambios y variaciones requeridas para cumplir las condiciones establecidas por la CE implicara, automáticamente, la eliminación de dichas condiciones.

Solo en el caso de que los TACs no tengan que presentar variaciones para implementar cambios (por ejemplo, en caso de que el análisis de riesgos concluya que no es necesario implementar ningún cambio en el proceso) el titular de la autorización de comercialización debiera presentar una variación tipo **IAin C.I.11.a** para eliminar la condición.

Los TACs deberán justificar que las variaciones presentadas implican el levantamiento de una o varias de las condiciones establecidas tanto en el



formulario como en el ámbito de la solicitud (situación actual/situación propuesta).



La AEMPS actualizará la información relativa a la implementación de este arbitraje a medida que se alcancen acuerdos en el CMDh en cuanto a los plazos de implementación del resto de los cambios.