

# GUÍA PARA LA VALORACIÓN, MANEJO Y MITIGACIÓN DE RIESGOS POR LA PRESENCIA DE IMPUREZAS DE NITROSAMINAS EN FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS EN MÉXICO

*Dirigida a los Titulares de Registro Sanitario, Fabricantes y/o Importadores de Fármacos y aquellos establecimientos que participan en la cadena de suministro para la fabricación y/o importación de fármacos y medicamentos*

*Julio 2024*

Versión 1.0



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**COFEPRIS**  
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN  
CONTRA RIESGOS SANITARIOS

En ejercicio de las facultades de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, en materia de regulación, control y fomento sanitarios, emite el presente documento que tiene carácter meramente orientativo, en el cual se describen las recomendaciones y sugerencias actuales de la COFEPRIS sobre el proceso para llevar a cabo la valoración, manejo y mitigación de riesgos por la presencia de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos comercializados en el país, para dar cumplimiento a la Ley General de Salud, sus Reglamentos y Normas Oficiales Mexicanas vigentes en materia de impurezas.

En caso de que se requiera citar la presente Guía, se realizará de la siguiente manera:

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, CEMAR. (2024). GUÍA PARA LA VALORACIÓN, MANEJO Y MITIGACIÓN DE RIESGOS POR LA PRESENCIA DE IMPUREZAS DE NITROSAMINAS EN FÁRMACOS Y MEDICAMENTOS EN MÉXICO. México: COFEPRIS.



Legales -----	2
Glosario y abreviaturas -----	4
Presentación -----	6
Objetivo -----	7
Alcance -----	7
Impurezas de nitrosaminas en los medicamentos -----	8
Criterios generales -----	10
Valoración, manejo y mitigación de impurezas de nitrosaminas -----	13
Valoración de riesgos: -----	13
<b>Etapa 1. Evaluación de Riesgos</b> -----	13
<b>Etapa 2. Pruebas Confirmatorias</b> -----	16
Manejo y Mitigación: -----	19
<b>Etapa 3. Acciones de Manejo</b> -----	19
Perspectivas -----	23
Bibliografía -----	24

### Para efectos de esta Guía se entiende por:

**Cadena de suministro**, al conjunto de procesos y actividades para producir y entregar un producto o servicio al consumidor final, abarcando desde la adquisición de materias primas hasta la entrega del producto final al cliente.

**Cancerígeno**, al agente físico, químico o biológico que favorece, estimula o desencadena cáncer.

**CAPA**, a las acciones correctivas y preventivas (CAPA, por sus siglas en inglés Corrective and Preventive Action).

**COFEPRIS**, a la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

**Contaminación cruzada**, a la presencia de entidades físicas, químicas o biológicas indeseables, procedentes de otros procesos de fabricación.

**Evaluación de riesgos**, a la comparación del riesgo estimado con determinados criterios de riesgo utilizando una escala cuantitativa o cualitativa para determinar la probabilidad y magnitud del riesgo.

**EMA**, a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés European Medicines Agency).

**ERR**, a la Evaluación de Riesgos Residual.

**Fabricación**, a las operaciones involucradas en la elaboración o producción de un fármaco o medicamento, desde la recepción de insumos, hasta su liberación como producto terminado. En el caso de medicamentos, también involucra las actividades de liberación de insumos, almacenamiento y distribución como producto terminado.

**Fármaco o principio activo**, a toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento.

**FDA**, a la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés U.S. Food and Drug Administration).

**FIF**, al Fabricante y/o Importador de Fármacos.

Forma farmacéutica, a la disposición física que se da a los fármacos y aditivos para constituir un medicamento y facilitar su dosificación y administración.

**Genotóxico**, a cualquier agente que induce un cambio o modificación nociva en el material genético independientemente del mecanismo por el cual se induce el cambio

**ICH**, al Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para el registro de los de los Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH, por sus siglas en inglés International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use).

**Impureza**, a cualquier sustancia presente en el medicamento que no es la entidad química definida como fármaco o aditivo.

**Impureza mutagénica**, a la impureza que se ha demostrado que es mutagénica en un modelo de prueba de mutagenicidad apropiado, por ejemplo, ensayo de mutagenicidad bacteriana.

**Ingesta aceptable (IA)**, al nivel de ingesta que presenta un riesgo insignificante de cáncer, o para indicaciones graves o potencialmente mortales donde el riesgo y el beneficio están adecuadamente equilibrados.

**Lote**, a la cantidad específica de cualquier materia prima o insumo, intermedio o fármaco, que haya sido elaborada en un ciclo de producción, bajo condiciones equivalentes de operación y durante un periodo determinado.

**LC**, al límite de cuantificación.

**LTL**, a las exposiciones de duración inferior a la vida útil (LTL por sus siglas en inglés Less than lifetime).

**Materia prima**, a la sustancia de cualquier origen natural o sintético que se use para la elaboración de fármacos.

**Medicamentos**, a toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas. Cuando un producto contenga nutrimentos, será considerado como medicamento, siempre que se trate de un preparado que contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrólitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios.

**Monitoreo**, a la actividad sistemática, continua y repetitiva, relacionada con la salud o desarrollada para implantar acciones correctivas siempre que sea necesario.

**TRS**, al Titular de Registro Sanitario.

**RR**, al Reporte de Resultados.

**Tercero Autorizado**, a la persona autorizada por la Secretaría de Salud, para emitir dictámenes respecto del cumplimiento de requisitos establecidos por la propia Secretaría o en las Normas correspondientes o para realizar estudios, para efectos de trámites o autorizaciones sanitarias.

**TTC**, al Umbral de Preocupación Toxicológica (TTC por sus siglas en inglés Threshold of Toxicological Concern).

Las nitrosaminas son una clase de compuestos químicos que en su estructura tienen un grupo nitroso unido a una amina, las cuales, han sido reconocidas como potentes agentes genotóxicos en especies animales y clasificadas como posibles cancerígenos en humanos.

Desde 2018, las autoridades regulatorias de medicamentos de todo el mundo han reportado la presencia de nitrosaminas en algunos procesos ligados a la fabricación y almacenamiento de fármacos y medicamentos. A fin de evitar riesgos en la población, se han tomado acciones para evaluar los factores relacionados con la presencia y formación de nitrosaminas durante la cadena de producción de los fármacos y productos finales, así como el empleo de metodologías analíticas para su cuantificación y poder determinar su potencial carcinogénico y los límites de ingesta aceptable (IA).

En México, la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) ha llevado a cabo diversas acciones para proteger la salud de la población mexicana por la potencial presencia de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos; entre éstas, destacan la publicación de alertas y restricciones en la comercialización de medicamentos como: valsartán y ranitidina, en 2018 y 2019, respectivamente; así como la publicación del Método General de Análisis MGA 0612 Determinación de nitrosaminas en fármacos y preparados farmacéuticos, incluido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13.0, publicada en diciembre de 2021 y actualizada en el Suplemento 13.1 de la FEUM, en diciembre de 2022. Si bien, la respuesta de la COFEPRIS sobre el tema de nitrosaminas en medicamentos ha sido oportuna conforme se ha generado información a nivel internacional, esta Autoridad Sanitaria reconoce la importancia de implementar acciones adicionales, que den respuesta a las necesidades actuales para prevenir y controlar la potencial presencia de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos que se fabrican, importan y acondicionan en nuestro país.

En virtud de lo anterior, esta Comisión ha desarrollado la presente Guía brindando así, las herramientas a los TRS y FIF, sobre la estrategia nacional acerca de cómo se puede abordar el tema, esto es, mediante la valoración de riesgos, manejo y mitigación, a través de 3 etapas que involucran a la evaluación de riesgos, pruebas confirmatorias y acciones de manejo, con una serie de recomendaciones e información que apoye en la identificación y manejo de este tipo de impurezas en fármacos y medicamentos, todo con el propósito de proteger la salud de la población mexicana.

## Objetivo

La presente Guía tiene como finalidad proporcionar información a los TRS, FIF y aquellos establecimientos que participan en la cadena de suministro para la fabricación y/o importación de fármacos y medicamentos, considerando desde el desarrollo hasta la administración al paciente sobre los criterios técnicos que los orienten y les faciliten la implementación inmediata de acciones, para detectar y manejar los riesgos por la posible presencia de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos que pueden representar un riesgo potencial para la salud de la población mexicana.

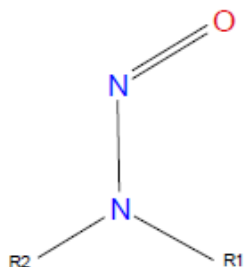
## Alcance

Esta Guía está dirigida a toda persona física o moral reconocida por esta COFEPRIS como TRS, FIF y aquellos establecimientos que participan en la cadena de suministro para la fabricación, acondicionamiento, almacenamiento, distribución y/o importación de fármacos y medicamentos (incluidos los biológicos) hasta su administración al paciente, así como todos los insumos relacionados con la fabricación y acondicionamiento de medicamentos, tomando en cuenta cualquiera de los ingredientes activos que están incluidos en el **Apéndice 1**, independientemente si al momento de la emisión de la presente Guía, se encuentre comercializado el producto o en fase de desarrollo.

Las acciones establecidas en la presente Guía, también podrán incluir a otros fármacos y/o medicamentos cuando la COFEPRIS así lo informe o notifique, lo cual puede resultar de la confirmación de nueva información sobre impurezas de nitrosaminas, o bien, de cualquier sospecha, amenaza, alerta o notificación que se manifieste a nivel nacional o internacional.

## Impurezas de nitrosaminas en los medicamentos

Las nitrosaminas son un grupo de compuestos orgánicos tóxicos que representan una preocupación importante en la industria farmacéutica y de salud, éstas tienen la estructura química de un grupo nitroso unido a una amina (Figura 1), su presencia en medicamentos se considera indeseable, debido a que se han reconocido como impurezas mutagénicas que al reaccionar con el Ácido Desoxirribonucleico (ADN), resultan ser probables o posibles cancerígenos para el ser humano.



**Figura 1.** Estructura química de una N-nitrosamina

De acuerdo con la información internacional disponible, existen diversos factores que favorecen la formación de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, de manera enunciativa, más no limitativa, se mencionan a continuación:

- existe el riesgo de su formación en presencia de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias y sales de nitrito en condiciones de reacción ácidas. En estas condiciones, las sales de nitrito pueden formar ácido nitroso, que puede reaccionar con una amina para formar una nitrosamina;
- pueden estar presentes en el proceso de fabricación por diversas razones. Materiales de partida, el fármaco y productos intermedios pueden contener grupos funcionales de amina secundaria o terciaria;
- durante el proceso de fabricación también se pueden añadir aminas terciarias y cuaternarias, como aditivos, reactivos, disolventes o catalizadores, que pueden reaccionar con ácido nitroso u otros agentes nitrosantes para formar impurezas de nitrosaminas;
- contaminación por nitrosaminas de solventes como: dimetilformamida, orto-xileno, tolueno y cloruro de metileno durante el envío desde los proveedores, por ejemplo, durante la transferencia entre recipientes de almacenamiento;
- presencia de aminas residuales en materiales reciclados como disolventes, reactivos y catalizadores contaminados con impurezas de nitrosaminas o precursores de éstas;
- existe el riesgo de formación de nitrosaminas cuando se realiza un paso de extinción directamente en la mezcla de reacción principal; es decir, cuando se agrega ácido nitroso a la mezcla de reacción para descomponer la azida residual;



- contaminación cruzada de materiales con impurezas de nitrosaminas o precursores de éstas en instalaciones multi producto cuando hay uso de equipos compartidos;
- realizar operaciones que facilitan el contacto entre precursores de nitrosamina, por ejemplo, granulación húmeda sólo cuando el agua que se utiliza en dicha operación contiene nitritos o cloraminas o al introducir agentes o precursores nitrosantes, por ejemplo, óxidos de nitrógeno durante el proceso de secado;
- uso de cierto tipo de materiales en componentes de cierre de envases como la nitrocelulosa, la cual se encuentra en ciertas láminas utilizadas para el envasado en blíster o ciertos tipos de aceleradores de vulcanización; por ejemplo, ditiocarbamato, tiourea, thiram; que se utilizan en la fabricación de caucho;
- para el caso de los medicamentos biológicos los factores de riesgo pueden ser:
  - biológicos que contengan fragmentos sintetizados químicamente, cuando los factores de riesgo están presentes sustancias activas sintetizadas;
  - productos biológicos que utilizan procesos en los que se añaden deliberadamente reactivos nitrosantes;
  - productos biológicos envasados en determinados materiales de envasado primario, como blísteres que contengan nitrocelulosa.
- otros precursores de agentes nitrosantes también incluyen:
  - ion nitrito utilizado intencionalmente en procesos de fabricación, por ejemplo, en la diazotización o como un agente reductor para el ion azida;
  - nitrito presente como impureza en reactivos tales como la azida de sodio;
  - ingredientes comunes no medicinales, por ejemplo, celulosa microcristalina, estearato de magnesio;
  - óxidos de nitrógeno, como el óxido nítrico (NO), óxido de nitrógeno (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), entre otros.
  - ácido nítrico; haluros de nitrosilo;
  - nitritos de alquilo y compuestos nitro, por ejemplo, nitrometano;
  - agua purificada y agua para fabricación de inyectables, que contiene nitritos o cloraminas;

- reacción del ion nitrito y una amina en condiciones de proceso con pH > 7 bajo catálisis por un compuesto de carbonilo;
- oxidación de un grupo funcional de hidracina en un fármaco, material de partida, intermedio o un reactivo para producir una nitrosamina;
- mal funcionamiento de un paso del proceso (por ejemplo, durante la separación de fases líquido-líquido), que está destinado a purgar las impurezas de nitrosaminas, entre otros.

En las Normas Oficiales Mexicanas NOM-164-SSA1-2015 Buenas Prácticas de Fabricación de Fármacos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 4 de febrero de 2016, y NOM-059-SSA1-2015, Buenas Prácticas de Fabricación de medicamentos, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 5 de febrero de 2016, se describe el control de procesos en el tema de impurezas, sin embargo para el caso de las impurezas de nitrosaminas, es un tema que requiere incluirse en los esquemas regulares de vigilancia y de Gestión de Riesgos de la Calidad que realiza la industria farmacéutica mexicana.

Actualmente, la COFEPRIS reconoce que existe suficiente evidencia técnica y científica para que dicho sector lleve a cabo las acciones necesarias para el control y prevención de la presencia de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos. En este sentido, en México los TRS y FIF son los responsables de la seguridad, eficacia y calidad de sus productos, por tanto, la responsabilidad de prevenir, identificar, cuantificar y controlar la formación o la introducción de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos que se fabrican y/o importan para ser comercializados en nuestro país, queda bajo el actuar de estos; sin menoscabo de las acciones de regulación, control, vigilancia y fomento sanitario que le corresponden a esta Comisión Federal.

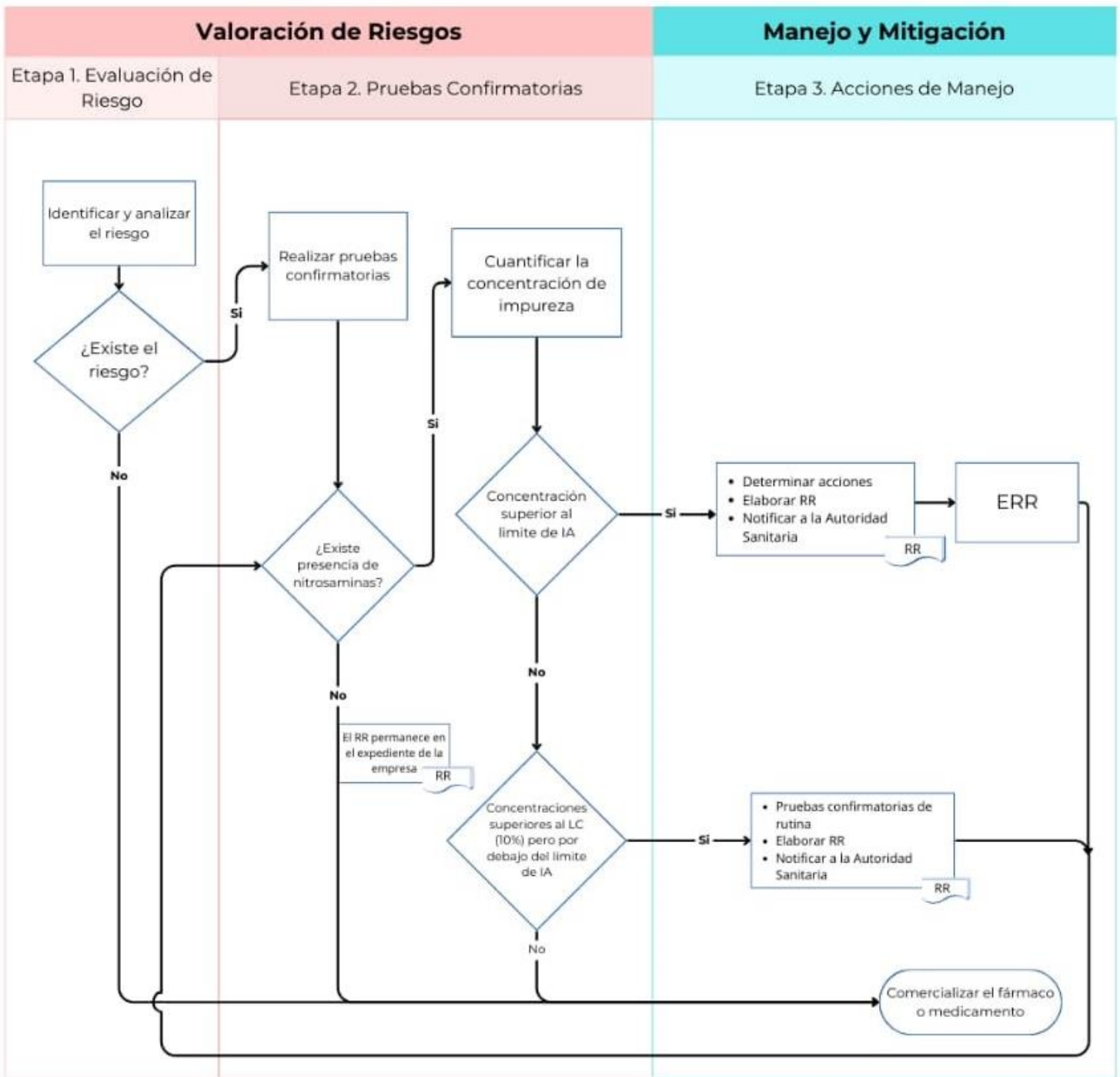
## Criterios generales

La COFEPRIS emite los siguientes criterios, con la finalidad de apoyar a los TRS y FIF, para la toma de decisiones en los distintos escenarios que pueden explorar durante la valoración, manejo y mitigación de impurezas de nitrosaminas:

- 1** la presencia de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos es un tema de seguridad y calidad, su presencia en productos farmacéuticos representa un riesgo para la salud de la población;
- 2** el TRS es responsable de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos al ser autorizado su registro sanitario y el FIF es responsable de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los fármacos que se comercializan en el territorio nacional; responsabilidad que adquieren ante esta Autoridad Sanitaria;
- 3** en el territorio nacional solo se deben comercializar fármacos y medicamentos que no representen riesgos a la salud, indistintamente si su origen es nacional o de importación;

- 4 la evaluación de riesgos se debe considerar como el elemento esencial para identificar y analizar la presencia de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, el resultado de ésta es determinante para la definición de acciones a seguir;
- 5 para elaborar la evaluación de riesgos sobre la presencia potencial de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, el TRS y FIF son responsables de recabar toda la información, incluyendo datos sobre los insumos, fármacos y medicamentos fabricados y/o importados;
- 6 la evaluación de riesgos debe elaborarse por personal calificado y con la experiencia requerida en el tema, misma que debe ser revisada y autorizada por el TRS y FIF en México;
- 7 es indispensable realizar la evaluación de riesgos previo a ejecutar las pruebas confirmatorias de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos;
- 8 cualquier modificación en los procesos de fabricación y/o en la importación de fármacos y medicamentos, incluyendo cambio de proveedores, es necesario la actualización de la evaluación de riesgos;
- 9 las pruebas confirmatorias para impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos se realizará en laboratorios Terceros Autorizados por esta Autoridad Sanitaria;
- 10 la COFEPRIS ha adoptado los límites de IA o de seguridad de impurezas de nitrosaminas establecidos por las agencias regulatorias a nivel internacional (Apéndice 2) y, en caso de que existiera alguna diferencia entre éstas, esta Autoridad Sanitaria definirá el límite conforme a la evidencia existente;
- 11 cada proceso de fabricación de un fármaco o de un medicamento, es único, por lo que la perspectiva de esta COFEPRIS es que cada evaluación de riesgos, así como los resultados de las pruebas confirmatorias de impurezas de nitrosaminas, serán diferentes entre los TRS y FIF, específicos para cada fármaco, medicamento y forma farmacéutica;
- 12 la presente Guía y sus Apéndices están sujetos a modificaciones y/o actualizaciones en la medida que se disponga de más información sobre el tema, o bien, cuando esta COFEPRIS considere necesario la implementación de medidas adicionales;
- 13 el TRS considerará dentro de su evaluación de riesgos, la posibilidad de que se presenten reacciones adversas de medicamentos por impurezas de nitrosaminas, en cuyo caso se apegará a lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-220-SSA1-2016, Instalación y operación de la Farmacovigilancia y su modificación;
- 14 para atender dudas relacionadas con las recomendaciones que se describen en esta Guía, la COFEPRIS pone a disposición de los TRS y FIF el siguiente correo electrónico [nitrosaminas.mexico@cofepris.gob.mx](mailto:nitrosaminas.mexico@cofepris.gob.mx)

Conforme a estos criterios, la COFEPRIS ha definido la estrategia nacional que este país ha adoptado para llevar a cabo la prevención y el control de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, misma que está integrada en **3 etapas englobadas en dos categorías basadas en los principios de Gestión de Riesgos de la Calidad (el proceso y sus relaciones se explican en la figura 2).**



**Figura 2.** Diagrama de flujo de la estrategia en México para la valoración, manejo y mitigación de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos.

## Valoración, manejo y mitigación de impurezas de nitrosaminas

La COFEPRIS exhorta a los TRS y FIF, a que se remitan a la regulación técnica, establecida en el numeral 6. Gestión de Riesgos de Calidad, de la Norma Oficial Mexicana NOM-164-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de fármacos y el numeral 6. Sistema de Gestión de Calidad de la NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos, así como utilizar los principios de la Gestión de Riesgos de la Calidad, descritos en el documento ICH guideline Q9 on quality risk management. A través de estos principios se busca identificar, analizar y evaluar el riesgo, para continuar con su manejo adecuado que lo reduzca a un nivel aceptable o inclusive eliminándolo, y tomando en cuenta que la comunicación del riesgo es igualmente primordial para cumplir con el objetivo deseado.

### Valoración de Riesgos:

#### Etapa 1. Evaluación de Riesgos

Esta etapa es fundamental para identificar las posibles causas de la formación o introducción de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, por lo que además de los documentos antes citados, la COFEPRIS recomienda a los TRS y FIF, la evaluación correspondiente para cada uno de sus fármacos y medicamentos (en primera instancia a los citados en el **Apéndice 1**), bajo los principios y metodologías descritas en el documento ICH guideline M7 (R2) on assessment and control of DNA reactive (mutagenic) impurities in pharmaceuticals to limit potential carcinogenic risk.

Es importante que los TRS y FIF consideren que la formación o introducción de nitrosaminas puede ocurrir durante el proceso de fabricación del fármaco o del medicamento, su acondicionamiento o bien, por mecanismos de degradación en su vida útil, por lo que la información generada a partir de la posible identificación de una o más impurezas de nitrosamina, permitirá orientar el desarrollo y validación de los métodos analíticos que se requieren durante la siguiente etapa de pruebas confirmatorias.

El TRS deberá solicitar y contar con la información correspondiente de los FIF, fabricantes de aditivos y/o fabricantes del medicamento, así como la evaluación del proceso de fabricación (incluidos los sistemas críticos) a fin de considerar todas las etapas del ciclo de vida del fármaco o medicamento, incluyendo, entre otros, la evaluación de los controles y condiciones de fabricación de fármacos, aditivos y medicamentos obtenidos; las interacciones con los sistemas contenedor-cierre de los envases; así como la vida útil del preparado farmacéutico.

Respecto a los fármacos y medicamentos de importación, el TRS y FIF en México solicitarán y contarán con la información o evaluación de riesgos del fármaco o medicamento al TRS y FIF o similar del país de origen, la cual debe estar disponible en idioma original y español. En este escenario, los TRS y FIF en México seguirán siendo los responsables de garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos y fármacos, por lo que también son responsables de solicitar, validar, adoptar y presentar ante la COFEPRIS, la información recibida del país de origen en caso de requerirse, así como fabricantes de cualquier otro insumo que se considere crítico en el proceso, destacando que es importante mencionar que las declaraciones proporcionadas por los fabricantes no reemplazarán el expediente completo que debe realizar el TRS y FIF.

En caso de que existan dos o más fármacos o medicamentos (en diferentes presentaciones) que requieran establecer prioridades para la evaluación de riesgos, se recomienda tomar en cuenta los principios referidos en el documento ICH guideline Q9 on quality risk management, además de considerar la información internacional o nacional que refiera la detección de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos, perfil toxicológico del fármaco o medicamento, presencia de elementos estructurales en el fármaco o en las condiciones existentes en los procesos de fabricación y envasado de medicamentos, que pueden favorecer la formación de impurezas de nitrosaminas, dosis diaria máxima del medicamento, duración del uso del medicamento, indicaciones y consideraciones de poblaciones especiales como mujeres embarazadas, lactando o menores de edad, consideraciones de mercado tales como disponibilidad de medicamentos en el mercado nacional o número de pacientes tratados con el medicamento.

Una vez que se cuente con los resultados de la evaluación de riesgos, en aquellos casos en los que se reconoce el riesgo de formación o presencia de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos, el TRS y FIF deben identificar claramente qué nitrosaminas están en riesgo de formación para cada fármaco y preparado farmacéutico, toda vez que éstas serán el objetivo primordial para llevar a cabo la siguiente etapa de la valoración de riesgo: las pruebas confirmatorias. En aquellos casos en que se concluya que no se identifica un riesgo de presencia de impurezas de nitrosaminas, existiendo toda la evidencia que se sustente en la ausencia de los factores que favorecen su presencia, esta COFEPRIS precisará que no es necesario que se lleven a cabo pruebas confirmatorias, lo cual no limita a que el TRS y FIF realicen sus evaluaciones correspondientes como parte de la vigilancia de calidad y seguridad que realiza de manera regular.

Es importante mencionar que cualquier modificación en el proceso de fabricación de fármacos y medicamentos, así como la inclusión de cualquier otra materia prima o uso de nuevos insumos, es razón suficiente para que el TRS y FIF realicen la actualización de su evaluación de riesgos y, si en esta resulta la identificación de riesgos por presencia de impurezas de nitrosaminas o bien, se detecta el riesgo de nuevas impurezas de nitrosaminas, el TRS y FIF realizarán las pruebas confirmatorias.



A continuación, se enlistan diversos elementos y criterios que los TRS y FIF pueden considerar en lo referente a esta etapa:

- 1** se realizará para cada lote de fármaco y/o medicamento que maneje el TRS y/o FIF. En dicha evaluación se deben incluir todas las presentaciones y formas farmacéuticas del medicamento y considerará el proceso de fabricación completo;
- 2** en aquellos casos en que se ha determinado la posible presencia de nitrosaminas en el fármaco o medicamento, la evaluación de riesgos incluirá la memoria de cálculo de las dosis de exposición a impurezas de nitrosaminas;
- 3** se elaborará por personal calificado y con experiencia en el tema;
- 4** es importante que la evaluación de riesgos sea autorizada por el responsable sanitario y el TRS o FIF, dicha autorización estará impresa en hoja membretada de la empresa y anexa al RR;
- 5** cuando la evaluación concluya que no existen riesgos de formación o introducción de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos evaluados, el TRS y FIF continuarán con la comercialización de sus productos en territorio nacional;
- 6** cuando se concluya la potencial presencia de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos, el TRS y FIF realizarán las pruebas confirmatorias de estas impurezas en sus productos;
- 7** la COFEPRIS puede solicitar la revisión de la evaluación de riesgos de cualquiera de los fármacos o medicamentos directamente al TRS o FIF, en los términos de las disposiciones generales aplicables;
- 8** ampliar la evaluación de riesgos a fármacos y medicamentos que comparten el uso de la fuente de impurezas de nitrosaminas;
- 9** esta COFEPRIS recomienda a los TRS y FIF atender esta etapa, en los próximos **8 meses** contados a partir de la publicación de la presente Guía.

## Etapa 2. Pruebas Confirmatorias

Actualmente, la industria farmacéutica realiza diversos controles en sus productos para garantizar su calidad, seguridad y eficacia, incluyendo métodos analíticos de carácter microbiológico para descartar posible contaminación, así como diversos estudios de potencia y pruebas de estabilidad que permiten asegurar que el fármaco y/o medicamento cumplirá con su objetivo en el tratamiento. Otros estudios que se realizan de manera continua a fármacos y medicamentos es el monitoreo de impurezas, cuya presencia puede representar un riesgo para la calidad y, en algunos casos, para la seguridad e inocuidad del producto.

Por lo anterior, una vez identificado el riesgo sobre la presencia de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, los TRS y FIF procederán a realizar las pruebas confirmatorias con **métodos validados, específicos y selectivos** para la detección de dichas impurezas de una forma cuantitativa, para cada uno de los fármacos, medicamentos y formas farmacéuticas, **considerando como parte de la validación la correcta preparación de** muestras y utilizando métodos analíticos validados con un LC igual o inferior al límite de la IA más conservador para las impurezas de nitrosaminas detectadas, tomando en cuenta que si se utiliza el mismo método analítico para analizar múltiples nitrosaminas, entonces la selectividad del método debe demostrarse en el LC para cada nitrosamina. En este contexto, cabe mencionar que el MGA 0612 Determinación de nitrosaminas en fármacos y preparados farmacéuticos publicado en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, establece diversos métodos para la determinación de impurezas de nitrosaminas en algunos medicamentos y, en caso necesario, se puede tomar de referencia los métodos publicados por la EMA o Health Canada.

Para determinar la cantidad de lotes de fármacos y medicamentos que se someterán a pruebas confirmatorias, dependerá del riesgo que representen, por ejemplo, se consideran de alto riesgo aquellos en los que:

- existen grupos funcionales precursores de impurezas de nitrosaminas en el fármaco;
- la formación o introducción de la impureza de nitrosamina se realiza en una etapa tardía del proceso de fabricación o acondicionamiento;
- existe el riesgo potencial de formación de impurezas de nitrosaminas durante la etapa de acondicionamiento o almacenamiento.

Es así que, los TRS y FIF en México analizarán una cantidad representativa de lotes de fármacos y medicamentos, según corresponda, de acuerdo con los resultados de su evaluación de riesgos. Si se identifica y demuestra la causa raíz del riesgo de impurezas de nitrosaminas y se espera consistencia de un lote a otro, las pruebas se realizarán en el 10% de los lotes anuales o 3 lotes por año, lo que sea mayor, esto incluye analizar los lotes recién producidos y las muestras retenidas de los que aún están dentro de la fecha de caducidad. Si se fabrican menos de tres lotes anuales, entonces es necesario realizar pruebas confirmatorias a todos los lotes.



Para los fármacos y medicamentos que no se tiene identificada y demostrada la causa raíz del riesgo de impurezas de nitrosaminas o tampoco se pueda demostrar consistencia entre lotes fabricados (o ambos), se analizará la totalidad de los lotes fabricados.

En caso de múltiples fabricantes, procesos de fabricación y/o fuentes de materias primas en riesgo (o se utilizaron históricamente para lotes que aún están dentro de la fecha de caducidad), se necesitarán pruebas de lotes adicionales para cubrir estos factores de riesgo.

Respecto a fármacos y medicamentos de importación, el TRS y FIF en México solicitará los resultados de estas pruebas confirmatorias de impurezas de nitrosaminas realizadas en los fármacos y medicamentos que fueron importados a nuestro país, los cuales deberán tenerlos disponibles en idioma original y español. Adicional, la evaluación de riesgo en este supuesto, se realizará con las muestras de retención presentes en territorio nacional y los estudios se llevarán a cabo por un laboratorio Tercero Autorizado.

La directriz ICH M7(R2) define a las impurezas de nitrosaminas como sustancias de la “cohorte de preocupación”, ya que son impurezas más potentes que la mayoría de los compuestos mutagénicos, por lo que no puede aplicarse el límite basado en el concepto TTC de 1.5 µg/día. Derivado de lo anterior, los límites para estas impurezas se determinan con la IA, estableciéndola por cada sustancia específica, para lo cual las agencias internacionales han definido estos límites de IA o de seguridad a partir de estudios de carcinogenicidad en animales o por similitud estructural.

A continuación, se describen los criterios de acuerdo con las concentraciones de impurezas de nitrosaminas detectadas y los límites de IA o de seguridad referidos en el **Apéndice 2** conforme a lo siguiente:

- 1** cuando hay presencia de una o más impurezas de nitrosaminas y el LC es <10% de su límite de IA constituyen un riesgo toxicológico insignificante, y como tal, no es necesario especificarlas. Además, no necesitan considerarse para calcular los límites de nitrosaminas totales;
- 2** cuando hay presencia de una o más impurezas de nitrosaminas que están dentro del límite de IA, es importante notificar a esta Autoridad Sanitaria, además se recomienda a los TRS y FIF a mejorar sus procesos y controles, ya que estos son diseñados para prevenir o mitigar tanto como sea posible la presencia de estas impurezas;
- 3** cuando hay presencia de una o más impurezas de nitrosaminas y las concentraciones son superiores a los límites de IA, el TRS y FIF determinarán las acciones de manejo para disminuirlas a niveles debajo de los límites de IA y presentar de inmediato a la Autoridad Sanitaria un RR;

- 4 si se detecta la presencia de múltiples impurezas de nitrosaminas en un fármaco o un medicamento, se debe considerar que la exposición diaria total y acumulada de todas las impurezas de nitrosaminas identificadas no debe superar el límite de IA más conservador en la dosis diaria máxima del medicamento. Por ejemplo, si un medicamento contiene N-nitroso-dietilamina (NDEA) y N-nitroso-dimetilamina (NDMA), la exposición diaria total y acumulada de las dos nitrosaminas debe limitarse a 26.5 ng/día;
- 5 en caso de que el TRS o FIF detecten una impureza de nitrosamina no incluida en el **Apéndice 2** de la presente Guía, esta COFEPRIS sugiere consultar la Directriz ICH M7 referida con anterioridad y, en su caso, aplicar el TTC específico de 18 ng/día para impurezas de nitrosamina como límite predeterminado.

Adicionalmente, se enlistan otros criterios que los TRS y FIF pueden considerar en lo referente a las pruebas confirmatorias:

- las pruebas confirmatorias en fármacos y medicamentos se deben realizar en todos aquellos donde la evaluación de riesgos identifica un riesgo real o potencial de formación o introducción de tales impurezas, durante el proceso de fabricación, importación o acondicionamiento, transporte, distribución y uso;
- los resultados analíticos que refieran la ausencia de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, no se requieren presentar a la COFEPRIS, sin embargo estarán disponibles por si la Autoridad Sanitaria los solicita;
- para dar cumplimiento al artículo 194 de la LGS y numeral 5.2.5.7.2 de la NOM-059-SSA1-2015, es importante que el TRS resguarde todos los resultados analíticos de las pruebas confirmatorias, por si en algún momento la Autoridad Sanitaria los solicita en el ejercicio de sus atribuciones;
- si durante las pruebas confirmatorias no se detecta la presencia de impurezas de nitrosaminas, el TRS o FIF puede continuar con la comercialización de sus fármacos o medicamentos, siempre y cuando, no se realice alguna modificación a su proceso, incluyendo el cambio de proveedores;
- es importante contar con un protocolo de preparación de muestras .documentado como parte de la estrategia;
- el método de preparación de muestras será realizado por personal calificado;
- Durante la preparación de la muestra analítica, es importante considerar las condiciones en las cuales se puede favorecer la generación de nitrosaminas como el calor, la condición ácida, la pureza de los solventes, entre otros;
- es importante y conveniente que el TRS y FIF garanticen que se lleven a cabo las pruebas confirmatorias que incluyan procedimientos analíticos validados a lo largo de la cadena de producción, lo cual es de utilidad para identificar en qué parte de los procesos se forman o introducen las impurezas de nitrosamina.

### Etapa 3. Acciones de Manejo

La comercialización continua de un medicamento en México está determinada, además del cumplimiento de la regulación sanitaria vigente, por su calidad, eficacia y seguridad que ofrece a la población. En este sentido, se describen algunas acciones que los TRS y FIF pueden considerar cuando se detectan impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos en cualquier parte de su ciclo de vida.

#### Notificación inmediata a la COFEPRIS

Reconociendo los riesgos que involucran la detección de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, mediante acciones conjuntas y responsables y con el objetivo de salvaguardar la salud de la población, el TRS y FIF podrá notificar a la Autoridad Sanitaria a través de un RR, en **los siguientes 15 días hábiles posteriores a la recepción de resultados de sus pruebas confirmatorias**, lo cual se puede realizar a través de escrito libre dirigido a la Comisión de Evidencia y Manejo de Riesgos, mismo que se debe entregar en el Centro Integral de Servicios de esta COFEPRIS, ubicado en Oklahoma No. 14 Planta Baja, Col. Nápoles, Demarcación Territorial Benito Juárez, Ciudad de México. El RR sobre la detección de nitrosaminas en fármacos y medicamentos que se entregará a la COFEPRIS, incluirá la siguiente evidencia:

- 1 evaluación de riesgos que contenga la información descrita en la etapa 1;
- 2 resultados de las pruebas confirmatorias;
- 3 relación actualizada de lotes vigentes en el mercado nacional y análisis de su distribución;
- 4 cuando se detecten impurezas de nitrosaminas con concentraciones superiores al límite de IA o de seguridad, incluir plan de acciones de manejo y mitigación de riesgos para garantizar que estas concentraciones en los fármacos y medicamentos estarán consistentemente por debajo de los límites de IA hasta el final de su vida útil.

Recibida la información, la COFEPRIS iniciará su revisión y análisis, en caso necesario emitirá, en un periodo no mayor de 60 días hábiles, recomendaciones a las acciones a seguir conforme a las opciones de manejo que se consideren pertinentes para cada caso. Cabe mencionar que la Autoridad, en ejercicio de sus atribuciones, podrá solicitar información adicional al TRS y FIF.

#### Acciones para el manejo y mitigación de riesgos por presencia de impurezas de nitrosaminas

Considerando que cada proceso es único y tomando en cuenta los múltiples factores que favorecen la formación o introducción de nitrosaminas, para estar en posibilidades de llevar a cabo cualquier modificación en un proceso, es fundamental que el TRS y FIF, cuenten con toda la evidencia que identifique la causa raíz de la presencia de las impurezas de nitrosamina y, conscientes de la responsabilidad que tienen, realizarán los ajustes necesarios para evitar la presencia de dichas impurezas, en las cuales se pueden incluir, por ejemplo, las siguientes:

- modificación del proceso de fabricación en el cual se deben incluir o evitar, según sea el caso, el uso de ciertas sustancias químicas como catalizadores, diluyentes, aditivos, coadyuvantes, estabilizantes, emulsificantes, colorantes, saborizantes, conservadores, etcétera;
- evaluar la pertinencia de evitar el uso de materiales, reactivos o sustancias recicladas en la fabricación;
- aumentar o mejorar los controles para garantizar condiciones de reacción como es el pH o la temperatura de los procesos o, en su caso, mejorar la secuencia en la adición de materias primas, reactivos o productos intermedios;
- procurar el uso dedicado de materiales, utensilios o equipos para evitar la posible contaminación cruzada durante la fabricación de cada fármaco y/o medicamento;
- evaluar la calidad de materias primas y, en su caso identificar el uso de materiales contaminados, para modificar su uso o realizar el cambio de proveedores;
- evaluar la posible disminución de la vida útil del medicamento;
- evaluar el uso de ciertos materiales de empaque o los que intervienen durante la fabricación que puedan inducir la formación de nitrosaminas.

Una vez que se tiene validada la modificación que permite disminuir o evitar la presencia de impurezas de nitrosaminas en fármacos y medicamentos, es importante que el TRS informe a la COFEPRIS sobre la **Modificación a las condiciones del registro sanitario de medicamentos con cambio en los procesos de fabricación**, trámite que se realiza de acuerdo con los procedimientos ya establecidos por esta Autoridad Sanitaria.

Cabe señalar, que cualquier fármaco y medicamento que contenga impurezas de nitrosamina superiores a los límites de IA o de seguridad, representa un **RIESGO PARA LA SALUD**, por lo que esta COFEPRIS recomienda a los TRS y FIF **evitar su comercialización en territorio nacional**, excepto, bajo condiciones o situaciones en las que se reconozca que no existen alternativas terapéuticas disponibles y/o el riesgo a la salud por posible escasez del fármaco o medicamento sea mayor al riesgo que puede representar la presencia de nitrosaminas, o cuando el TRS o FIF establezca un límite provisional basado en el enfoque LTL descrito en la directriz ICH M7 (R2), esto último con carácter temporal, es decir que no sobrepase los 3 años a partir de la implementación CAPA.

Una vez realizadas las acciones de manejo, es importante llevar a cabo la **ERR**, que permitirá medir el impacto de las acciones, siendo necesario establecer nuevamente controles, en caso de que el riesgo continúe siendo alto, lo anterior con el objetivo de mantener las impurezas de nitrosaminas en niveles por debajo del límite de IA o incluso en su eliminación.

## Pruebas confirmatorias de rutina

Existen algunas situaciones o escenarios en los cuales el TRS y FIF deben considerar la necesidad de incluir pruebas de detección de impurezas de nitrosaminas de manera rutinaria y permanente, a fin de garantizar que los fármacos y medicamentos no contengan dichas impurezas o en su caso, éstas se encuentran debajo de los límites de IA establecidos, es importante tomar en cuenta la evaluación de riesgos previamente realizado. Se propone de manera enunciativa más no limitativa, que estas pruebas rutinarias se lleven a cabo cuando la evaluación de riesgos señale que:

- el riesgo de presencia de nitrosaminas se considera alto en el fármaco o medicamento, toda vez que existe potencial de formación de nitrosaminas durante el almacenamiento, presencia de grupos funcionales precursores de nitrosaminas en el fármaco o bien, existe la formación o introducción de una nitrosamina en alguna etapa tardía de la fabricación;
- se identifica la potencial introducción de la impureza de nitrosamina durante el proceso fabricación del medicamento, durante el acondicionamiento y/o el almacenamiento;
- durante las pruebas confirmatorias de impurezas de nitrosaminas éstas fueron detectadas y la causa raíz de su origen es desconocida. Se continuarán realizando pruebas rutinarias hasta que se identifique la causa raíz y se hayan implementado las medidas de prevención y control requeridas para asegurar que las impurezas de nitrosaminas se encuentren por debajo de los límites de IA o de seguridad;
- durante el programa de vigilancia post-comercialización que realiza la COFEPRIS se identifique la presencia de impurezas de nitrosaminas fuera del límite permitido.

Como se ha descrito anteriormente, sobre fármacos y medicamentos que se encuentren con concentraciones por encima del límite de IA, el TRS y FIF considerarán las especificaciones para la liberación de cualquier fármaco o medicamento, bajo esta situación, es indispensable analizar todos los lotes nuevos de fármacos y medicamentos que se pretendan comercializar en el territorio nacional, con el objeto de detectar concentraciones impurezas de nitrosaminas y, solo liberar los lotes que cumplan con los criterios de aceptación establecidos.

## Retiro de medicamento

Cuando existe evidencia de la presencia de impurezas de nitrosaminas en los fármacos y medicamentos y que éstas se encuentran por encima de los límites de IA descritos en el Apéndice 2 de esta Guía, el fármaco y/o medicamento representa un riesgo para sus usuarios, particularmente por razones de seguridad y, a pesar de estar en posibilidades de establecer límites provisionales basados en el enfoque LTL, se recomienda el retiro de mercado como medida de control para evitar la exposición de pacientes a las impurezas de nitrosaminas.

El retiro de mercado es la acción de recuperar y recoger un producto que, por sus características o condiciones, representa un riesgo a la salud de la población. En México, se reconocen dos tipos de retiro:

- retiro de producto de mercado voluntario, en donde el TRS o FIF retira el producto bajo sus procedimientos e informa a la COFEPRIS de manera voluntaria;
- retiro de producto de mercado ordenado por la Autoridad Sanitaria, el cual es indicado por la COFEPRIS mediante escrito, pero las acciones las realiza el TRS o FIF conforme a lo solicitado por la Autoridad Sanitaria.

Esta COFEPRIS considera importante que los TRS y FIF evalúen y en su caso realicen el retiro de mercado de sus productos de manera voluntaria y oportuna, a través del formato correspondiente (que puede ser descargado en siguiente enlace electrónico: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/664239/Formato\\_de\\_Reporte\\_de\\_Retiro\\_de\\_Producto\\_del\\_Mercado.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/664239/Formato_de_Reporte_de_Retiro_de_Producto_del_Mercado.pdf)) y mediante el proceso ya establecido por esta Autoridad Sanitaria.

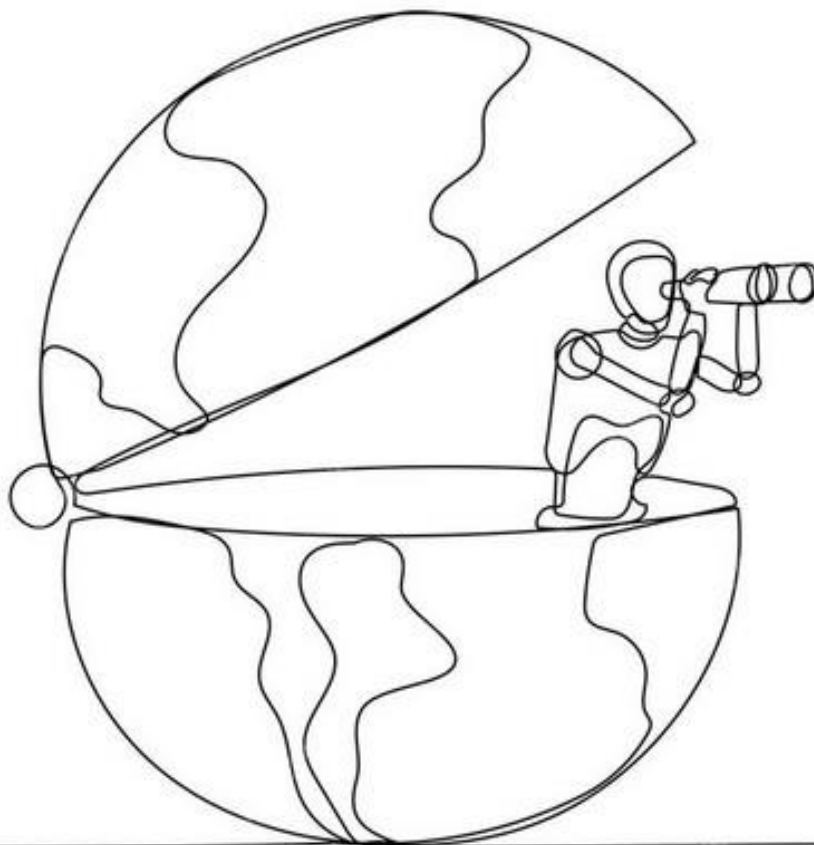
Para la atención de las etapas 2 y 3, la COFEPRIS recomienda un periodo de **36 meses** contados a partir de la publicación de esta Guía.

Debido a los riesgos potenciales asociados con las impurezas de nitrosaminas, esta COFEPRIS solicita a los TRS y FIF tomar las medidas necesarias para implementar acciones que permitan prevenir y reducir la presencia de estas impurezas en los medicamentos comercializados en el país.



## Perspectivas:

COFEPRIS actualizará esta guía conforme a la nueva evidencia científica, alertas y notificaciones a nivel nacional e internacional.



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2019, February 8). Presencia de nitrosaminas en los medicamentos denominados “sartanes”. Conclusión de la revisión de la agencia europea de medicamentos. Agencia Española De Medicamentos Y Productos Sanitarios AEMPS.

[https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/docs/NI-MUH\\_4-2019-arbitraje-sartanes.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/calidad/2019/docs/NI-MUH_4-2019-arbitraje-sartanes.pdf)

Aldunate G., M. F., & Duvauchelle R., C. G. (2021). Nitrosaminas, impurezas presentes en productos farmacéuticos de síntesis química. Boletín de Farmacovigilancia. Instituto De Salud Pública De Chile.

<https://www.ispch.cl/newsfarmacovigilancia/19/images/parte04.pdf>

Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. (2023). Guia sobre o Controle de Nitrosaminas em Insumos Farmacêuticos Ativos e Medicamentos. Guia no 50/2021 – versão 3.

[https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/Guia\\_50\\_vers%C3%A3o+3\\_12+06+23.pdf/fb31d2c8-16cc-4176-9578-bf85d9dea053](https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/6279847/Guia_50_vers%C3%A3o+3_12+06+23.pdf/fb31d2c8-16cc-4176-9578-bf85d9dea053)

European Medicines Agency. (2020, June 25). Assessment report. Nitrosamine impurities in human medicinal products.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/nitrosamines-emea-h-a53-1490-assessment-report_en.pdf)

European Medicines Agency. (2020, October 27). Lessons learnt from presence of N-nitrosamine impurities in sartan medicines. European Medicines Agency.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines-implementation-plan\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/lessons-learnt-presence-n-nitrosamine-impurities-sartan-medicines-implementation-plan_en.pdf)

European Medicine Agency. (2021, February 22). European Medicines Regulatory Network approach for the implementation of the CHMP Opinion pursuant to Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004 for nitrosamine impurities in human medicines.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-regulatory-network-approach-implementation-chmp-opinion-pursuant-article-53/2004-nitrosamine-impurities-human-medicines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/european-medicines-regulatory-network-approach-implementation-chmp-opinion-pursuant-article-53/2004-nitrosamine-impurities-human-medicines_en.pdf)

European Medicines Agency. (2023, October 2). 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)



Health Canada. (2022). Nitrosamine impurities in medications: Test methods and test results.

<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/nitrosamine-impurities/test-results.html>

Health Canada. (2023, October 20). Guidance on nitrosamine impurities in medications. Evaluating and managing the risks of N-nitrosamine impurities in human pharmaceutical, biological and radiopharmaceutical products.

<https://www.canada.ca/content/dam/hc-sc/documents/services/drugs-health-products/compliance-enforcement/information-health-product/drugs/nitrosamine-impurities/medications-guidance/guidance-nitrosamine%20impurities-medications.pdf>

Organización Mundial de la Salud. (2019). Nota informativa de la OMS. Actualización sobre las impurezas de nitrosaminas. Organización Mundial De La Salud.

[https://www.who.int/docs/default-source/essential-medicines/medical-alert-2019/information-note-nitrosamine-impurities-nov2019-esp.pdf?sfvrsn=d189497f\\_21](https://www.who.int/docs/default-source/essential-medicines/medical-alert-2019/information-note-nitrosamine-impurities-nov2019-esp.pdf?sfvrsn=d189497f_21)

Secretaría de Salud. (2021). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 13.0. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Secretaría de Salud. (2022). Suplemento 13.1 de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2023). ICH guideline Q9 (R1) on quality risk management. The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_Q9%28R1%29\\_Guideline\\_Step4\\_2023\\_0126\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_Q9%28R1%29_Guideline_Step4_2023_0126_0.pdf)

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use. (2023). ASSESSMENT AND CONTROL OF DNA REACTIVE (MUTAGENIC) IMPURITIES IN PHARMACEUTICALS TO LIMIT POTENTIAL CARCINOGENIC RISK M7(R2). The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use.

[https://database.ich.org/sites/default/files/ICH\\_M7%28R2%29\\_Guideline\\_Step4\\_2023\\_0216\\_0.pdf](https://database.ich.org/sites/default/files/ICH_M7%28R2%29_Guideline_Step4_2023_0216_0.pdf)

U.S. Food and Drug Administration. (2021, February). Control of Nitrosamine Impurities in Human Drugs Guidance for Industry. U.S. Food And Drug Administration (FDA).

<https://www.fda.gov/media/141720/download>

U.S. Food and Drug Administration (FDA). (2023, August). Recommended Acceptable Intake Limits for Nitrosamine Drug Substance Related Impurities (NDSRIs) Guidance for Industry. U.S. Food And Drug Administration.

<https://www.fda.gov/media/170794/download>



[www.gob.mx/cofepris](http://www.gob.mx/cofepris)



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



**COFEPRIS**  
COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN  
CONTRA RIESGOS SANITARIOS



[gob.mx/cofepris](http://gob.mx/cofepris)