

## Circular Informativa

---

N.º 113/CD/100.20.200

Data: 26/09/2022

Assunto: **Avaliação do risco de presença de nitrosaminas nos medicamentos**

Para: Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (TAIM)

Contacto: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373; Fax: 21 111 7552; E-mail: [cimi@infarmed.pt](mailto:cimi@infarmed.pt); Linha do Medicamento: 800 222 444

---

A avaliação do risco de presença de nitrosaminas nos medicamentos foi iniciada em 2019<sup>1</sup> com o objetivo de os titulares de Autorização de Introdução no Mercado efetuarem a revisão dos medicamentos que contêm substâncias ativas sintetizadas quimicamente para verificar a presença de nitrosaminas e testar todos os medicamentos com potencial risco, reportando, em ambos os casos, os resultados às autoridades nacionais competentes.

Foi definido que esta avaliação seria realizada em 3 etapas:

- **Etapa 1 - Avaliação de risco** para identificar se substâncias ativas ou produtos acabados que podem estar em risco de presença de nitrosamina(s).

Prazo: 31 março 2021 (para as substâncias sintetizadas quimicamente) e 01 julho 2021 (para substâncias biológicas)

- **Etapa 2 - Teste de confirmação (da avaliação do risco efetuada)** – nos casos em que tiver sido identificado um potencial risco de presença de nitrosamina(s), os TAIM devem realizar testes laboratoriais para confirmar ou refutar a presença de nitrosaminas. Os TAIM devem reportar os resultados o mais rapidamente possível.

Prazo: 26 setembro de 2022 (para as substâncias sintetizadas quimicamente)

---

<sup>1</sup> Circular Informativa nº 145/DC/100.20.200 de 27/09/2019, Circular Informativa nº 051/DC/100.20.200 de 11/02/2020 e Circular Informativa nº 081/DC/100.20.200 de 08/04/2020

- Etapa 3 – apresentação de alterações às AIM - se a presença de nitrosamina(s) for confirmada, os TAIM devem implementar medidas eficazes de mitigação de risco através da submissão de alterações  
Prazo: 1 outubro de 2023 (para as substâncias sintetizadas quimicamente) e 1 julho de 2023 para (para substâncias biológicas)

O Infarmed em cooperação com a rede europeia de avaliação de medicamentos tem promovido a implementação concertada e articulada entre os Estados-membros no âmbito da revisão da presença de nitrosaminas nos medicamentos, e tem acompanhado este procedimento e a elaboração de [orientações práticas \(PG\)](#) e [Perguntas e Respostas \(Q&A\)](#) de forma de fornecer [orientações adicionais](#). Estes documentos são alvo de atualizações frequentes, devendo ser consultados periodicamente. Deve ser também monitorizada a página eletrónica da Agência Europeia do Medicamento (EMA), nomeadamente na área específica relativa a [nitrosaminas](#).

Assim sendo, considerando as responsabilidades dos titulares de AIM, reforça-se a necessidade de comunicação da avaliação do risco, etapa 1 e dos resultados dos testes laboratoriais, etapa 2.

As [instruções aos requerentes](#) são atualizadas para a submissão da informação correspondente à etapa 2 através do SMUH-Alter. Recordamos ainda que sempre que foi/é identificado risco, devem ser preenchidos os modelos disponibilizados no site do CMDh e anexados nesta plataforma.

O Presidente do Conselho Diretivo

  
(Rui Santos Ivo)

## Information Circular

---

N.º 113/CD/100.20.200

Date: 26/09/2022

Subject: **Review on the risk of nitrosamine impurities in human medicines**

To: Marketing Authorisation Holders (MAH)

Contact: Centro de Informação do Medicamento e dos Produtos de Saúde (CIMI); Tel. 21 798 7373; Fax: 21 111 7552; E-mail: [cimi@infarmed.pt](mailto:cimi@infarmed.pt); Linha do Medicamento: 800 222 444

---

The review on the risk of nitrosamine impurities in human medicines started in 2019. Marketing Authorisation Holders should assess the presence of nitrosamines and test all medicinal products with potential risk. In both cases, the results should be reported to the National Competent Authorities.

This evaluation should be performed in 3 Steps:

### Step 1: Risk evaluation

Conduct a risk evaluation to identify active substances and finished products at risk of N-nitrosamine formation or (cross-)contamination and report the outcome by 31 March 2021 for chemical medicines and 1 July 2021 for biological medicines.

### Step 2: Confirmatory testing

Perform further confirmatory testing on the products identified to be at risk of N-nitrosamine formation or (cross) contamination and report confirmed presence of nitrosamines as soon as possible. The **deadline** for completing confirmatory testing for chemical medicines is 26 September 2022.

### Step 3: Update marketing authorisations

Apply for any necessary changes to the manufacturing process resulting from this review, by requesting a variation to the marketing authorisation via standard regulatory procedures. The **deadline** for submission of variations is 1 October 2023 for chemical medicines and 1 July 2023 for biological medicines.



1/2

Infarmed in cooperation with the European network has promoted the implementation with all Member States on the review of the presence of nitrosamines in medicinal products, and has contributed to the European guidance [Practical Guidance \(PG\)](#) and [Question and Answers \(Q&A\)](#) in order to provide [additional guidelines](#). These documents are frequently updated and should be consulted frequently.

Therefore, considering the Marketing Authorisation Holder's responsibilities, INFARMED reinforces the need to communicate the assessment done on step 1 and step 2 of the procedure. The nitrosamine's [Notice To Applicants](#) has been updated regarding the step 2 submission in the SMUH-Alter platform . Whenever a risk is identified, the corresponding CMDh templates should be submitted via this platform.

The Presidente of the Executive Board

  
(Rui Santos Ivo)