

# SUBMISSÃO DO RISCO DE NITROSAMINAS FORMULÁRIO ELETRÓNICO

---

## INSTRUÇÕES AOS REQUERENTES

INFARMED, I.P - DAM

# RESPONSABILIDADES TITULARES AIM

---

TENDO EM CONSIDERAÇÃO O CONHECIMENTO DOS PROCESSOS DE FABRICO ASSIM COMO AS FONTES POTENCIAIS DE IMPUREZAS DE NITROSAMINAS OS TAIM DEVEM, EM CONJUNTO COM OS FABRICANTES DE API E DOS PRODUTOS ACABADOS, EFETUAR UMA REVISÃO DOS PROCESSOS DE FABRICO DA API E DO PRODUTO ACABADO DE FORMA A EVITAR A FORMAÇÃO DE NITROSAMINAS, BEM COMO A CONTAMINAÇÃO OU CONTAMINAÇÃO CRUZADA.

**ETAPA 1 - Avaliação de risco:** realização pelos TAIM de uma avaliação de risco dos seus medicamentos que contêm API sintetizada quimicamente.

**ETAPA 2 - Teste de confirmação:** no caso de ser identificado um risco de presença de nitrosaminas como resultado da avaliação de risco, o teste de confirmação deve ser realizado utilizando métodos validados e sensíveis, de acordo com a priorização decorrente da avaliação de risco realizada na etapa 1.

**ETAPA 3 - Alterações na autorização de introdução no mercado:** alteração da AIM para introduzir as alterações necessárias, como alteração do processo de fabrico ou alterações nas especificações do produto.

## INFARMED, I.P.

---

Foi desenvolvido um **formulário eletrónico** através do SMUH-ALTER (plataforma nacional para submissão de alterações) de forma a que os TAIM submetam diretamente os resultados das suas avaliações ao risco e testes de confirmação de nitrosaminas.

### SMUH-ALTER

## COMO UTILIZAR O FORMULÁRIO DE SUBMISSÃO?

# PARA INICIAR O REGISTO CLICAR NO BOTÃO “NITROSAMINE RISK ASSESSMENT”

The screenshot shows a web browser window with the URL `http://iis-interno-testes/smuh_alter_gwp/frmPesquisaAlter.aspx`. The user is logged in as 'gpon12' and is the marketing authorisation holder for Bayer Portugal, S.A. The interface includes a search bar, a 'Create New Application Marketing Authorization' dropdown, and a 'Nitrosamine Risk Assessment' button highlighted by a pink arrow. Below this is a 'VARIATION APPLICATIONS' section with a search table and a 'List of Applications to submit' area.

User: gpon12  
Marketing authorisation holder: Bayer Portugal, S.A.  
[View Documents \(SmPC & PIL\)](#)

[Change Password](#) [Logout](#) [Alerts\(82\)](#)

Create New Application Marketing Authorization

Nitrosamine Risk Assessment

Name of the medicinal product	Submission Date	Procedure Number	MRP/National variation number
	From <input type="text"/> To <input type="text"/> (yyyy-mm-dd)		
Procedure Status	Fee Status	Payment Form	Authorisation Type
Any	Any		Marketing Authorization
Application Type	Variation Type	Variation	
Any	Any		

Add to submission list

List of Applications to submit

Create Proposal of payment form & Submit. Clear List.

PARA A SUBMISSÃO DA ANÁLISE DO RISCO, CLICAR NO BOTÃO “SUBMIT NITROSAMINE ANALYSIS RISK”

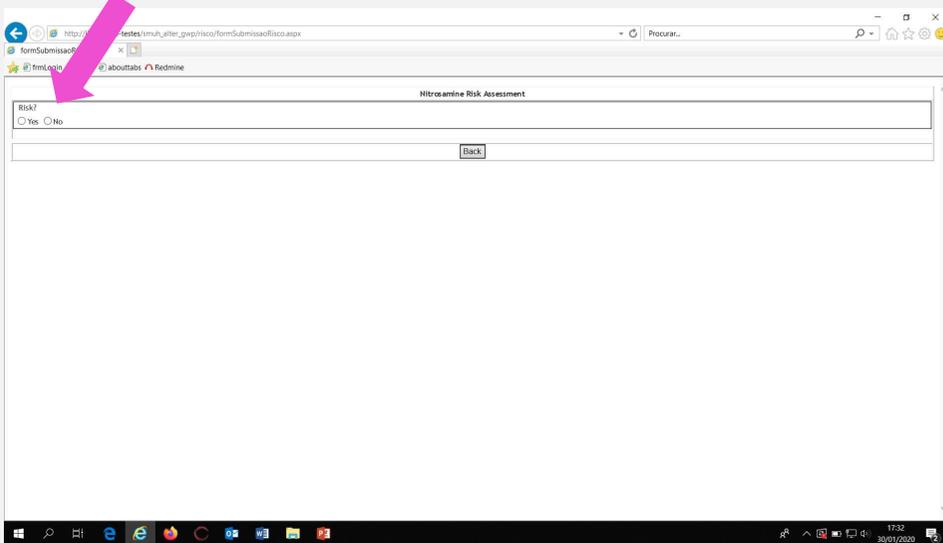
The screenshot shows a web browser window with the URL `http://iis-interno-testes/smuh_alter_gwp/risco/Default.aspx`. The page title is "Nitrosamine Risk Assessment". The main content area contains a table with the following structure:

Name of the medicinal product	INN	Pharmaceutical Form	Strength

Below the table, there are three dropdown menus labeled "Risk", "Analysis Scheduled Date", and "Analysis Result". To the right of these dropdowns are "Clear" and "Search" buttons. A large blue button labeled "Submit Nitrosamine Analysis Risk" is positioned below the "Search" button. A pink arrow points to this button. At the bottom of the form, there is a "Back" button. The Windows taskbar at the bottom shows the date and time as 17:29 on 30/01/2020.

# SE SE PRETENDER SUBMETER ANÁLISE DO RISCO A “NÃO”

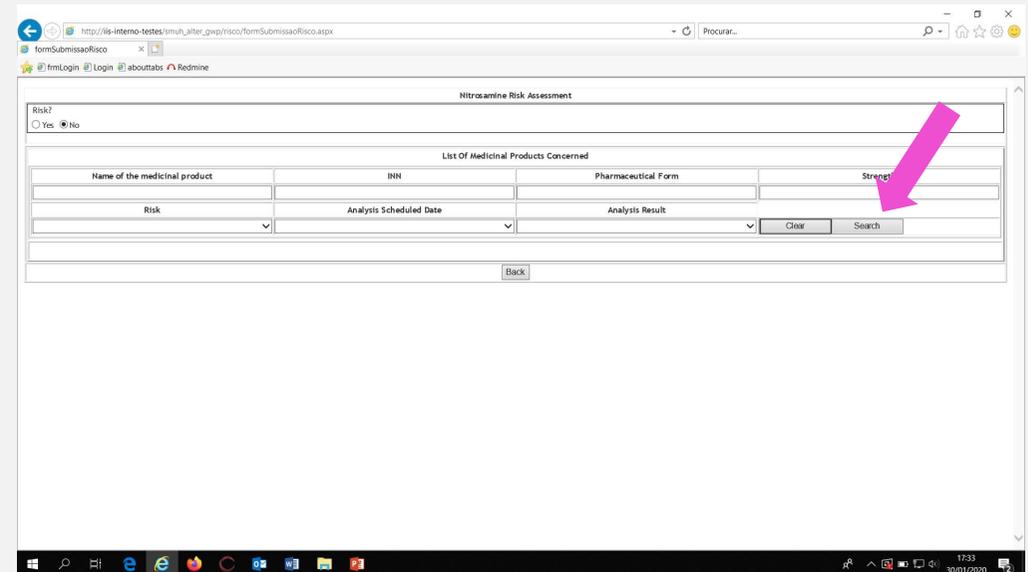
1. Clicar no “NO”



The screenshot shows a web browser window displaying the 'Nitroamine Risk Assessment' form. The form has a 'Risk?' section with two radio buttons: 'Yes' and 'No'. A pink arrow points to the 'No' radio button. Below the radio buttons is a 'Back' button. The browser's address bar shows the URL 'http://.../formSubmissaoRisco.aspx'.

2. Será sempre necessário incluir um critério de pesquisa

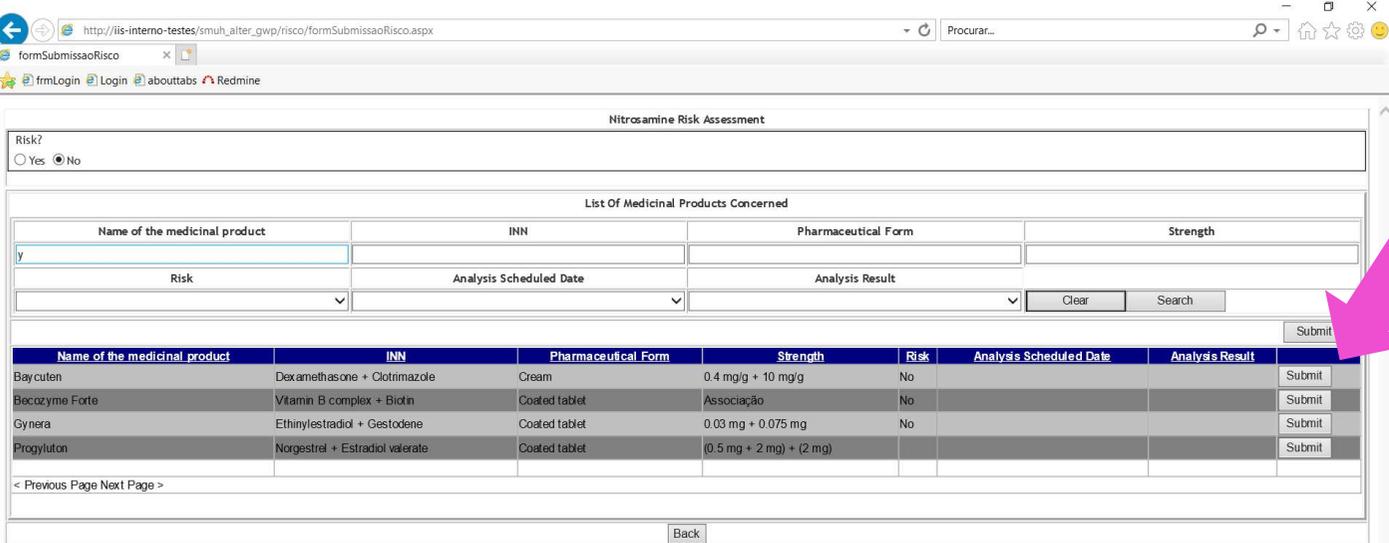
Clicar de seguida em “Search”



The screenshot shows the same 'Nitroamine Risk Assessment' form, but now with a 'List Of Medicinal Products Concerned' section. This section contains a table with columns for 'Name of the medicinal product', 'INN', 'Pharmaceutical Form', and 'Strength'. Below the table are dropdown menus for 'Risk', 'Analysis Scheduled Date', and 'Analysis Result', along with 'Clear' and 'Search' buttons. A pink arrow points to the 'Search' button. The 'Back' button is also visible at the bottom of the form. The browser's address bar shows the URL 'http://.../formSubmissaoRisco.aspx'.

# SE SE PRETENDER SUBMETER ANÁLISE DO RISCO A “NÃO”

3. Após efetuar a pesquisa, clicar no botão “Submit” na linha correspondente ao medicamento para o qual se pretende submeter a análise do risco



Nitrosamine Risk Assessment

Risk?  
 Yes  No

List Of Medicinal Products Concerned

Name of the medicinal product	INN	Pharmaceutical Form	Strength	Risk	Analysis Scheduled Date	Analysis Result
Baycuten	Dexamethasone + Clotrimazole	Cream	0.4 mg/g + 10 mg/g	No		
Becozyme Forte	Vitamin B complex + Biotin	Coated tablet	Associação	No		
Gynera	Ethinylestradiol + Gestodene	Coated tablet	0.03 mg + 0.075 mg	No		
Progyluton	Norgestrel + Estradiol valerate	Coated tablet	(0.5 mg + 2 mg) + (2 mg)			

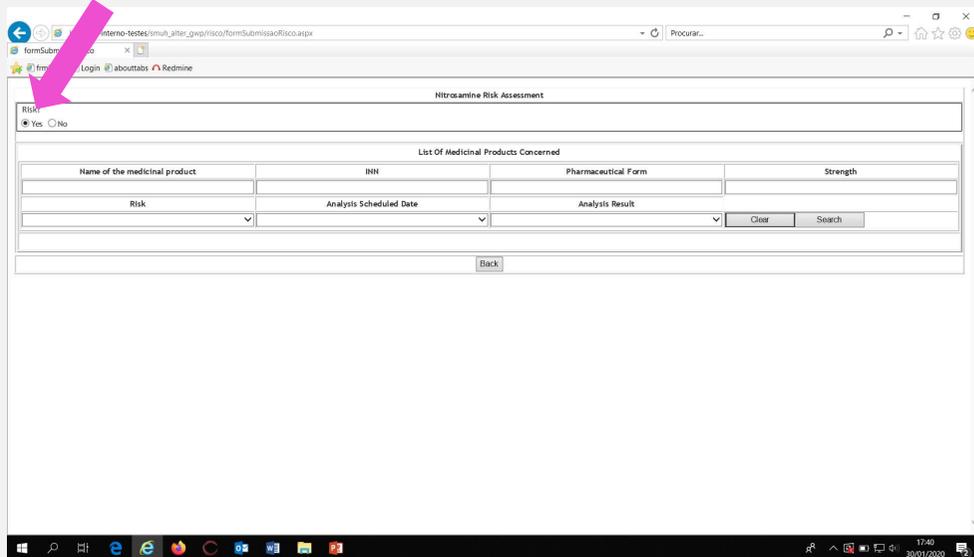
< Previous Page Next Page >

Back

Submit

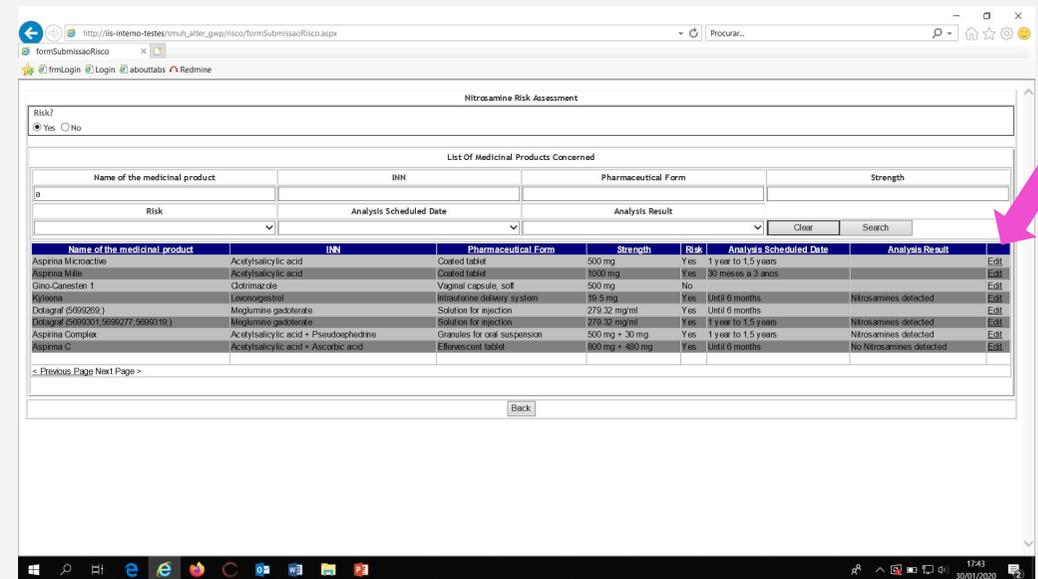
# SE SE PRETENDER SUBMETER ANÁLISE DO RISCO A “SIM”

## 1. Clicar no “YES”



The screenshot shows the 'Nitrosamine Risk Assessment' form. The 'Risk?' section has radio buttons for 'Yes' (selected) and 'No'. Below is a table titled 'List Of Medicinal Products Concerned' with columns for Name of the medicinal product, INN, Pharmaceutical Form, and Strength. There are also dropdown menus for Risk, Analysis Scheduled Date, and Analysis Result, along with 'Clear' and 'Search' buttons. A 'Back' button is at the bottom.

## 2. Ao clicar no botão “Edit” terá acesso à ficha do medicamento



The screenshot shows the 'Nitrosamine Risk Assessment' form with the 'Risk?' section set to 'No'. Below is a table titled 'List Of Medicinal Products Concerned' with columns for Name of the medicinal product, INN, Pharmaceutical Form, Strength, Risk, Analysis Scheduled Date, and Analysis Result. The table contains several rows of data, and the 'Edit' button in the last column of the first row is highlighted with a pink arrow.

Name of the medicinal product	INN	Pharmaceutical Form	Strength	Risk	Analysis Scheduled Date	Analysis Result	Edit
Aspirina Microactive	Acetylsalicylic acid	Coated tablet	500 mg	Yes	1 year to 1.5 years		Edit
Aspirina Mini	Acetylsalicylic acid	Coated tablet	1000 mg	Yes	30 meses a 5 anos		Edit
Gino-Canesten 1	Clotrimazole	Vaginal capsule, soft	500 mg	No			Edit
Kyllena	Levonorgestrel	Intrauterine delivery system	39.5 mg	Yes	Until 6 months	Nitrosamines detected	Edit
Dotagraf (5092009)	Meglumine gadobutrol	Solution for injection	270.32 mg/ml	Yes	Until 6 months		Edit
Dotagraf (5092011;5092017;5092016)	Meglumine gadoterate	Solution for injection	270.32 mg/ml	Yes	1 year to 1.5 years	Nitrosamines detected	Edit
Aspirina Complex	Acetylsalicylic acid + Pseudoephedrine	Granules for oral suspension	500 mg + 30 mg	Yes	1 year to 1.5 years	Nitrosamines detected	Edit
Aspirina C	Acetylsalicylic acid + Ascorbic acid	Effervecent tablet	800 mg + 480 mg	Yes	Until 6 months	No Nitrosamines detected	Edit

# FICHA DO MEDICAMENTO - ANÁLISE DO RISCO A “SIM”

No campo “**Analysis Scheduled Date**” deve ser selecionado o período proposto para a realização do teste confirmatório. Clicar no “**Submit**”

The screenshot shows a web browser window displaying a form for drug analysis. The form includes a 'Description' field with the text 'Não Comercializado'. Below this is an 'Attached Documents' section with a table containing one entry: 'item.pdf'. A pink arrow points to the 'Delete Document' button. The 'Analysis Scheduled Date' dropdown menu is open, showing options: 'Until 6 months', '6 months to 1 year', '1 year to 1.5 years', '1.5 years to 2 years', '2 years to 2.5 years', and 'Not applicable'. Another pink arrow points to the 'Nitrosamine Concentration' field. At the bottom, there are 'Back' and 'Submit' buttons. A text box on the right side of the form contains the text 'Campo de escrita livre'.

No campo “**Analysis Result**” selecionar o resultado final do teste confirmatório. Escolher **No Nitrosamines detected** ou **Nitrosamines detected**

The screenshot shows the same web browser window as the previous one, but with the 'Analysis Result' dropdown menu open. The menu shows two options: 'No Nitrosamines detected' and 'Nitrosamines detected'. A pink arrow points to the 'Analysis Result' dropdown. The 'Analysis Scheduled Date' dropdown is now closed. The 'Nitrosamine Concentration' field is empty. The 'Back' and 'Submit' buttons are visible at the bottom.

## FICHA DO MEDICAMENTO - ANÁLISE DO RISCO A “SIM”

Sempre que no campo “Analysis Result” tiver selecionado como resultado final do teste confirmatório - Nitrosamines detected

Deve ser incluída informação no campo “Nitrosamine concentration”, relativa ao nível de nitrosaminas detetadas, copiando na íntegra a frase que corresponde ao cenário aplicável:

- Scenario A - exceeding the AI or exceeding the lifetime excess cancer risk of 1:100,000
- Scenario B - not exceeding the AI or the lifetime excess cancer risk of 1:100,000 but its content is above 10% the AI

Neste caso, deve ainda ser indicado o objetivo da alteração a submeter e previsão de submissão da mesma.

# FICHA DO MEDICAMENTO - ANÁLISE DO RISCO A “SIM”

- Scenario C - is consistently below 10% of the AI or the risk level of 1:100,000

CLICAR NO “SUBMIT”

The screenshot shows a web application interface for drug risk analysis. The browser address bar displays the URL: [http://iis-interno-testes/smuu\\_alter\\_gwp/risco/Details.aspx?D=593221](http://iis-interno-testes/smuu_alter_gwp/risco/Details.aspx?D=593221). The page title is "Detalhes".

The interface contains the following elements:

- Description:** A text area containing "Não Comercializado".
- Attached Documents (Max: 10 MB):** A table with one row: "rcm.pdf" with a "Download" link. Below the table is a "Delete Document" button.
- Analysis Scheduled Date:** A dropdown menu.
- Analysis Result:** A dropdown menu with "No Nitrosamines detected" and "Nitrosamines detected" options.
- Nitrosamine Concentration:** A text area with a pink arrow pointing to it. A text box next to it contains the instruction: "Colocar Frases tipo/Informação relativa aos cenários aplicáveis".

At the bottom of the form are "Back" and "Submit" buttons. The Windows taskbar at the bottom shows the date and time as 30/01/2020, 17:55.

## FICHA DO MEDICAMENTO - ANÁLISE DO RISCO A “SIM”

Sempre que no campo “**Analysis Result**” tiver selecionado como resultado final do teste confirmatório - **Nitrosamines detected**, devem ser preenchidos os modelos disponibilizados no [site do CMDh](#) e anexados no SMUH-ALTER.

É possível efetuarem o upload dos vários documentos na plataforma. Apesar dos TAIM não visualizarem todos os documentos, o Infarmed consegue visualizá-los.

## FICHA DO MEDICAMENTO - ANÁLISE DO RISCO A “SIM”

Caso sejam detetadas novas nitrosaminas (Cenário D) devem também incluir informação na aplicação SMUH-ALTER, no campo “Nitrosamine concentration” através da inclusão da frase seguinte:

“New nitrosamina detected – Name of nitrosamine – Scenario proposed: A, B ou C”, anexando toda a documentação de suporte prevista:

- 1 - Template(s) disponibilizados para o efeito no site do CMDh

## FICHA DO MEDICAMENTO - ANÁLISE DO RISCO A “SIM”

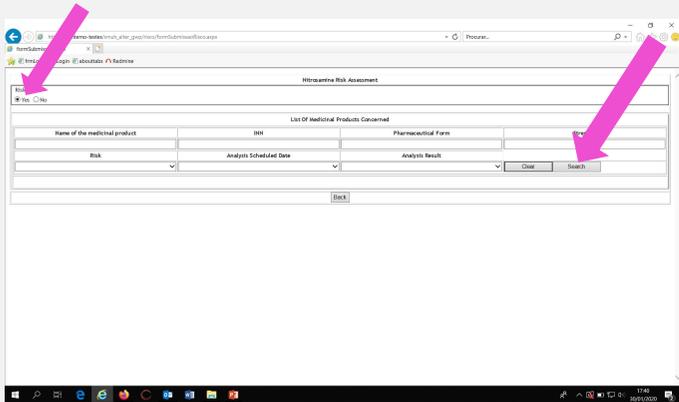
2 - Toda a informação de qualidade e toxicológica referente à etapa 2 do procedimento, nomeadamente (sempre que aplicável):

- tipo de método utilizado
- limites de deteção e quantificação (LoD, LoQ)
- Resultados dos lotes analisados
- Validação dos métodos
- Relatório da análise SAR

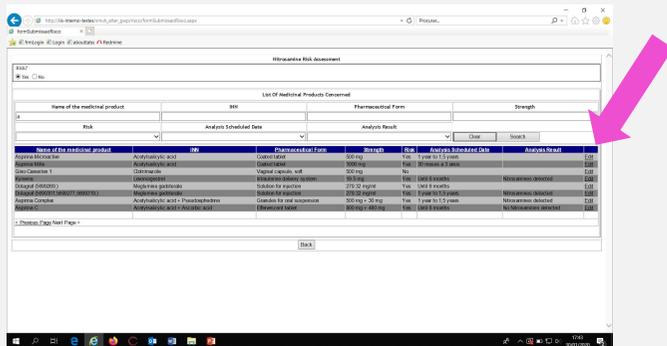
Em paralelo, deve ser comunicada esta situação para o e-mail [pt\\_chmp\\_referrals@infarmed.pt](mailto:pt_chmp_referrals@infarmed.pt).

# ALTERAR A ANÁLISE DO RISCO DE “NÃO” PARA “SIM”

1. Clicar no “**YES**” e como critério de pesquisa colocar informação do medicamento que se pretende alterar o risco. E de seguida clicar “**Search**”

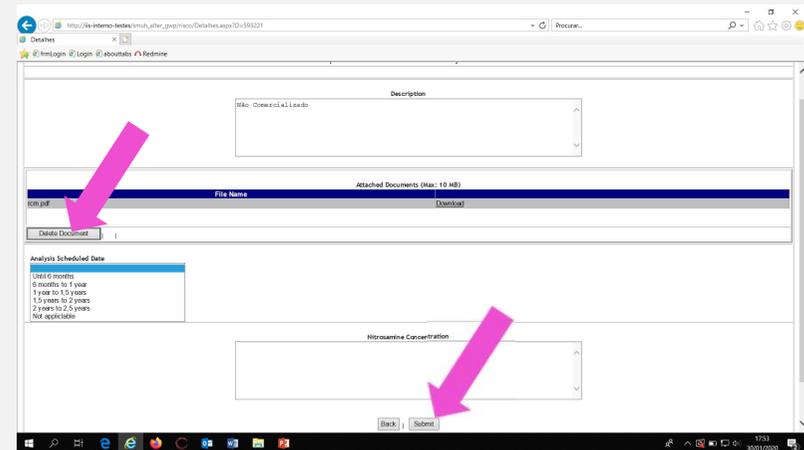


2. Clicar no botão “**Edit**” na linha do medicamento que se pretende alterar e terá acesso à ficha do medicamento



3. No campo “**Analysis Scheduled Date**” deve ser selecionado o período proposto para a realização do teste confirmatório. Clicar no “**Submit**”

E o risco passará a **SIM**



# ANÁLISE DO RISCO A “NÃO” POR MOTIVO DO MEDICAMENTO NÃO SER COMERCIALIZADO

Carregar o risco como “NO” conforme descrito acima. Em seguida acessar à ficha do medicamento como se fosse uma submissão “YES” e no campo “DESCRIPTION” escrever “NÃO COMERCIALIZADO”.

The screenshot shows a web browser window with the URL `http://iis-interno-testes/smuht_alter_gwp/risco/Detalhes.aspx?D=593221`. The page title is "Detalhes". The main content area contains a form with several sections:

- Description:** A text input field containing the text "Não Comercializado". A pink arrow points to this text.
- Attached Documents (Max: 10 MB):** A table with the following structure:

File Name	
rcm.pdf	Download
- Analysis Scheduled Date:** A dropdown menu.
- Analysis Result:** A dropdown menu.
- Nitrosamine Concentration:** A text input field.

At the bottom of the form, there are "Back" and "Submit" buttons. The Windows taskbar at the bottom shows the time as 17:51 on 30/01/2020.

# OBRIGADA

---

