**ANEXO V**

**Questionário de Avaliação de Risco da Presença de Nitrosaminas em Matérias-Primas Utilizadas na Fabricação de Medicamentos**

**PROCESSO: 25387.100191/2020-02**

|  |  |
| --- | --- |
| **Nome Comercial do Material** | Click here to enter text. |
| **Nome Genérico do Material** | Click here to enter text. |
| **Fabricante** | Click here to enter text. |
| **Endereço de Fabricação** | Click here to enter text. |
|  |
| **As Nitrosaminas são substâncias classiﬁcadas como prováveis agentes causadores de câncer em humanos. Em 2018, foi detectada a presença dessas substâncias em vários medicamentos para pressão arterial conhecidos como "sartanas" e, em 2019, impurezas do mesmo tipo foram detectadas em lotes do insumo farmacêutico ativo Ranitidina.****Sendo assim, em alinhamento com autoridades sanitárias de diversos países, a ANVISA recomenda a reavaliação das rotas de síntese dos insumos utilizados na fabricação de medicamentos para assegurar que as quantidades de Nitrosaminas nos produtos farmacêuticos não represente riscos aos pacientes.****Este questionário deve ser respondido pelo responsável técnico dos fabricantes de matérias-primas e tem o objetivo de conhecer os processos de fabricação desses materiais e identificar possíveis fontes de contaminação por Nitrosaminas.****Responda as questões a seguir de acordo com o processo de fabricação do material identificado acima:** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1) Nitrito de sódio (NaNO2), qualquer outro nitrito ou outro agente nitrosante é: |  |  |  |
| - Usado em qualquer etapa do processo de fabricação do material como reagente ou catalizador? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| - Sabidamente utilizado na preparação de matérias-primas ou intermediários usados no processo de fabricação do material? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** | [ ] **Informação não disponível** |
| - Sabidamente utilizado na preparação de reagents, catalizadores ou adjuvantes de processo usados na fabricação do material? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** | [ ] **Informação não disponível** |
| - Sabidamente gerado como impureza durante o processo de fabricação do material? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** | [ ] **Informação não disponível** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 2) Foi realizada alguma análise do material para identificação e quantificação dos seguintes: |  |  |  |
| * Nitritos?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Nitratos?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Nitrosaminas?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| Se **SIM** nessa seção, por favor, informe os resultados encontrados, qual a metodogia analítica utilizada e se os testes foram realizados internamente ou por laboratório contratado. |
| 3) O processo de fabricação do material utiliza água? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| Se **SIM**, essa água é obtida por destilação, troca iônica ou osmose reversa? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| Se a água utilizada na produção do material **NÃO** é submetida a nenhum desses processos, qual é o limite máximo permitido (em ppm) de: |  |  |  |
| * Nitritos
 | **Click here to enter text.** |
| * Nitratos
 | **Click here to enter text.** |
| 4) Alguma amina secundária e/ou terciária é utilizada no processo de fabricação do material como: |  |  |  |
| * Matéria-prima?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Material de embalagem?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Intermediário?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Reagente?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Adjuvantes de processo?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Catalizadores / Base?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Solvente?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| Se **SIM**, essas aminas estão presentes no processo de fabricação do material: | [ ]  **Antes** da fase em que são utilizados os agentes nitrosantes citados na seção 1 |
|  | [ ]  **Durante** a fase em que são utilizados os agentes nitrosantes citados na seção 1 |
|  | [ ]  **Depois** da fase em que são utilizados os agentes nitrosantes citados na seção 1 |
| Por favor, informe abaixo o(s) nome(s) químicos / estrutura(s) química(s) dessas aminas:**Click here to enter text.** | ☐ **Não aplicável** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 5) Alguma amida, amina primária ou sal de amônio é utilizado ou está presente no processo de fabricação do material como: |  |  |  |
| * Matéria-prima?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Material de embalagem?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Intermediário?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Reagente?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Adjuvantes de processo?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Catalizadores / Base?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Solvente?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| * Fluido de lavagem?
 | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| Por favor, informe abaixo o(s) nome(s) químicos / estrutura(s) química(s):**Click here to enter text.** | [ ]  **Não aplicável** |  |
| 6) São utilizados solventes reciclados ou recuperados contendo nitrogênio no processo de fabricação do material? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| 7) Os equipamentos usados na fabricação do material são dedicados para essa finalidade? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** |  |
| Caso **NÃO**, o equipamento é usado para a fabricação de outros materiais que utilizam nitritos, agentes nitrosantes ou outros materiais com risco de formação por nitrosaminas? | [ ] **SIM** | [ ] **NÃO** | [ ]  **Não aplicável** |

**Elaborado por:**

|  |  |
| --- | --- |
| Nome | **Click here to enter text.** |
| Descrição do cargo | **Click here to enter text.** |
| Assinatura |  |

**Questionnaire for Risk Assessment of the Presence of Nitrosamine in Raw Materials Used in the Manufacture of Medicines**

|  |  |
| --- | --- |
| **Material Comercial Name** | Click here to enter text. |
| **Material Type / Generic Name** | Click here to enter text. |
| **Manufacturer Name** | Click here to enter text. |
| **Production Site Address** | Click here to enter text. |
|  |
| **Nitrosamines are substances classified as probable cancer-causing agents in humans. In 2018, the presence of these substances was detected in various blood pressure medicines known as "sartans" and, in 2019, impurities of the same type were detected in batches of the active pharmaceutical ingredient ranitidine.****Therefore, in alignment with health authorities of several countries, ANVISA (Brazilian Health Authority) recommends a reassessment of the synthesis routes of raw materials used in the manufacture of medicines to ensure that the amounts of nitrosamines in pharmaceutical products do not present risks to patients.****This questionnaire must be answered by a qualified person of the manufacturers of raw materials and has the objective of knowing the manufacturing processes of these materials and to identify possible sources of contamination by nitrosamines.****Please, answer the following questions according to the manufacturing process of the material identified above:** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 1) Is Sodium Nitrite (NaNO2) or any other nitrite or nitrosating agent: |  |  |  |
| - Used in any steps in the manufacturing process as reagents / catalyst?  | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| - Known to be used in the preparation of raw materials or intermediates used in the manufacturing process? | ☐**YES** | ☐**NO** | ☐**Unavailable information** |
| - Known to be used in the preparation of reagents / catalysts / processing aids used in the manufacturing process? | ☐**YES** | ☐**NO** | ☐**Unavailable information** |
| - Known to be generated as impurities during the manufacturing process? | ☐**YES** | ☐**NO** | ☐**Unavailable information** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 2) Have your company analysed the material for identification and quantification of: |  |  |  |
| * Nitrites?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Nitrates?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Nitrosamines?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| If any answer in this section is **YES**, please inform the results, test methodology and if the tests were performed in-house or by a third-party contractor. |
| 3) Does the manufacturing process of the material use water? | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| If so, is this water prepared by distillation, ion Exchange or reverse osmosis? | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| If this water is not prepared using one of the processes mentioned above. Inform (in ppm) the maximum level permitted for: |  |  |  |
| * Nitrites
 | **Click here to enter text.** |
| * Nitrates
 | **Click here to enter text.** |
| 4) Is there any secondary and/or tertiary amine present in the material manufacturing process as: |  |  |  |
| * Raw material?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Package material?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |
| * Intermediate?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Reagent?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Processing aids?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Catalyst / Base?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Solvent?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| If **YES**, are those amines present in which step of the manufacturing process? | ☐ **BEFORE** the step on which any nitrosating agent mentioned in section 1 is added. |
|  | ☐ The **SAME** step on which any nitrosating agent mentioned in section 1 is added. |
|  | ☐ **AFTER** the step on which any nitrosating agent mentioned in section 1 is added. |
| Please, inform below the chemical name / structure of the amine (s):**Click here to enter text.** | ☐ **Not applicable** |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 5) Is there any amide, primary amine or ammonium salt used or present in the material manufacturing process as: |  |  |  |
| * Raw material?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Package material?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |
| * Intermediate?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Reagent?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Processing aids?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Catalyst / Base?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Solvent?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| * Washing fluid?
 | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| Please, inform below the chemical name / structure of the substances:**Click here to enter text.** | ☐ **Not applicable** |  |
| 6) Are recycled and / or recovered nitrogen containing solvents used in the manufacturing process of the material? | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| 7) Are the equipment used in the maufacturing process of the material dedicated? | ☐**YES** | ☐**NO** |  |
| If **NO**, are the equipment used to manufacture any other products that require nitrites, nitrosating agents or material with identified risk of formatting nitrosamines? | ☐**YES** | ☐**NO** | ☐ **Not applicable** |

**Issued by:**

|  |  |
| --- | --- |
| Name | **Click here to enter text.** |
| Job title | **Click here to enter text.** |
| Signature |  |