

Eva Mações de Sousa Lobo

Relatório de Estágio em Industria Farmacêutica

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.^a Susana Cruz e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

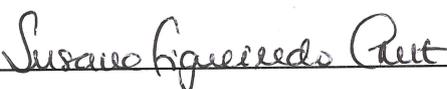
Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

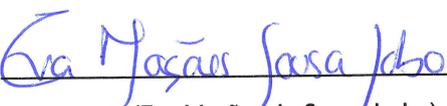


A Orientadora de Estágio



(Dr.ª Susana Cruz)

A Estagiária



(Eva Mações de Sousa Lobo)



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Eva Mações de Sousa Lobo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009008936, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia deste Relatório, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 18 de julho de 2014.

(Eva Mações de Sousa Lobo)

Índice

1	Introdução.....	1
2	CROFAR – Assessoria Científica Farmacêutica, Lda.....	2
3	Enquadramento legislativo.....	2
4	Atividades desenvolvidas.....	4
4.1	Medicamentos de Uso Humano.....	4
4.1.1	AIM – Procedimento nacional.....	4
4.1.2	Dossiê de AIM - CTD.....	5
4.1.3	RCM, FI e Rotulagem.....	7
4.1.4	Resumo Geral da Qualidade.....	7
4.2	Produtos cosméticos e de higiene corporal.....	8
4.2.1	Relatório de Segurança do Produto Cosmético (RSPC).....	8
5	Análise SWOT.....	11
5.1	Pontos fortes.....	11
5.1.1	Recursos humanos.....	11
5.1.2	Localização e instalações.....	11
5.1.3	Parceria com a empresa MEDESIGN.....	12
5.1.4	Grande disponibilidade de serviços.....	12
5.1.5	Contacto com clientes, INFARMED e outras empresas.....	12
5.2	Pontos fracos.....	13
5.2.1	Duração do estágio.....	13
5.2.2	Atividades desenvolvidas.....	13
5.2.3	Tipo de trabalho.....	13
5.3	Oportunidades.....	13
5.3.1	Formação académica.....	13
5.3.2	Conhecimentos adquiridos.....	14
5.3.3	Novos mercados.....	14
5.3.4	Posicionamento no contexto Europeu.....	14

5.4	Ameaças	15
5.4.1	Redução do poder de compra.....	15
5.4.2	Falta de experiência.....	15
5.4.3	Realização de tarefas simultâneas.....	16
6	Profissional de Assuntos Regulamentares.....	17
7	Conclusão.....	18
8	Referências bibliográficas	20

Abreviaturas

AC - Autoridade Competente

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

CEE - Comunidade Económica Europeia

CTD - *Common Technical Document* (Documento Técnico Comum)

DAM/UIM - Unidade de Introdução no Mercado da Direção de Avaliação de Medicamentos

DGAV - Direção-Geral de Veterinária

eCTD - *Electronic Common Technical Document*

EEE - Espaço Económico Europeu

EM - Estado-Membro

EMA - *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

EUA - Estados Unidos da América

FDA - *Food and Drug Administration*

FI - Folheto Informativo

ICH - *International Conference on Harmonisation* (Conferência Internacional de Harmonização)

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

MUH - Medicamentos de Uso Humano

NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*

NTA - *Notice to Applicants* (Instruções aos Requerentes)

PAR - Profissional de Assuntos Regulamentares

PCHC - Produto Cosmético e de Higiene Corporal

QRD - *Quality Review of Documents*

RCM - Resumo das Características do Medicamento

RGQ - Resumo Geral da Qualidade

SMUH - Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano

SWOT - *Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats* (Forças, Fraquezas, Oportunidades, Ameaças)

UE - União Europeia

I Introdução

A figura do Profissional de Assuntos Regulamentares é relativamente recente e resulta da necessidade sentida pelos governos de proteger a saúde pública, controlando a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos.

Os medicamentos só podem ser introduzidos no mercado segundo autorização concedida pela Autoridade Competente (AC), com base no seu perfil de benefício-risco. Após a sua introdução no mercado, os medicamentos são sujeitos a monitorização através da vigilância de possíveis eventos adversos tendo em conta as informações adicionais relevantes surgidas após início da sua comercialização.

A regulamentação do setor do medicamento tende a promover o seu uso racional, obriga a disponibilizar informação clara sobre o medicamento (Resumo das Características do Medicamento, para o profissional de saúde, e Folheto Informativo, para o doente) e estabelece normas para a publicidade, distribuição por grosso, dispensa, importação e exportação de medicamentos, assegurando a sua qualidade e eficácia.

Este setor está fortemente regulamentado em todo o mundo, apresentando na União Europeia (UE) um quadro regulamentar harmonizado. A Autoridade Competente que regula os medicamentos e produtos de saúde, em Portugal, é o INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.), constituído por peritos e técnicos especializados que avaliam a documentação sobre a qualidade, segurança e eficácia destes produtos.

Em consequência do crescente aumento de requisitos, nomeadamente regulamentares, como os testes de legibilidade e relatórios de avaliação da segurança de produtos cosméticos, muitas empresas, por não possuírem um departamento próprio para esse efeito ou por não terem capacidade interna de gerar toda a documentação exigida para os seus produtos, optam por recorrer a empresas de consultadoria e prestação de serviços, como a CROFAR.

Este relatório descreve a minha experiência de estágio na CROFAR – Assessoria Científica Farmacêutica, Lda., na cidade do Porto, no período de 5 de Maio a 20 de Junho de 2014, num total de 280 horas, sob orientação da Dr.^a Susana Cruz. Nele estão descritas algumas das atividades realizadas, o enquadramento regulamentar, as *guidelines* atuais sobre medicamentos e produtos de saúde e uma análise SWOT, que avalia as forças, fraquezas, oportunidades e ameaças do estágio, tendo em conta a realidade atual e o futuro desenvolvimento na área dos assuntos regulamentares.

2 CROFAR – Assessoria Científica Farmacêutica, Lda.

A CROFAR surge no contexto das exigências crescentes colocadas ao setor do medicamento e produtos de saúde, com o objetivo de oferecer aos clientes uma gama alargada de serviços especializados de consultoria em assuntos regulamentares para além de consultoria noutros aspetos técnico-científicos na área médica e farmacêutica. A sua atividade centra-se, maioritariamente, na área de assessoria e consultadoria farmacêutica, prestando serviços a diversas empresas no mercado de medicamentos e produtos de saúde, a nível nacional e internacional.

Fundada em 1996, a CROFAR iniciou a sua atividade na cidade de Coimbra, onde funcionou durante um curto período de tempo. Atualmente, encontra-se sediada na cidade do Porto, no Centro Empresarial MAPFRE, rua Gonçalo Cristóvão, sala 217, próximo da estação de metro da Trindade.

A CROFAR é, no Norte do país, uma das poucas empresas que se dedicam à prestação de serviços de consultoria farmacêutica.

3 Enquadramento legislativo

No decurso do século XX, verificou-se uma profunda alteração no setor da saúde, nomeadamente no registo e documentação no âmbito do medicamento e dos produtos de saúde.

Esta mudança surge na sequência de incidentes graves que envolveram a utilização de dois medicamentos e contribuíram, de forma marcante, para que passasse a ser exigida a certificação da eficácia e segurança dos medicamentos antes da sua entrada no mercado. O elixir de sulfanilamida começou a ser usado nos Estados Unidos da América (EUA), em 1937, para o tratamento de infeções causadas por *Streptococcus*. O seu uso provou várias mortes, na sequência da ingestão do dietilenoglicol, um anticongelante, que foi utilizado como solvente no medicamento. Como nessa época não eram exigidos estudos de segurança, o medicamento foi utilizado por muitas pessoas, sobretudo crianças, revelando-se extremamente tóxico. A segunda catástrofe que catalisou a evolução da regulamentação farmacêutica foi o desastre da talidomida. Introduzida em 1957, foi comercializada na Europa como um medicamento sedativo e anti-emético, utilizado no tratamento sintomático das náuseas e vômitos na gravidez. Nos anos que se seguiram, o seu uso foi relacionado com malformações congénitas em recém-nascidos, nomeadamente focomélia, e outros problemas genéticos graves, de mães medicadas com talidomida^[1].

Estes eventos foram determinantes para que vários países criassem organismos oficiais com o intuito de avaliar a segurança, a qualidade e a eficácia dos novos medicamentos, antes da sua introdução no mercado, e monitorizar a sua utilização.

Assim, nos EUA, foi instituída a Food and Drug Administration (FDA), autoridade reguladora dos medicamentos em território americano. Um pouco mais tarde, na Europa, a Comunidade Económica Europeia (CEE) reconheceu a necessidade de um maior controlo e monitorização dos medicamentos, adotando a Diretiva 65/65/CEE, que passou a constituir a base da legislação europeia do medicamento. Essa Diretiva impôs a obrigatoriedade de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para medicamentos de uso humano declarando que “nenhuma especialidade farmacêutica pode ser colocada no mercado de um Estado-Membro sem que uma autorização tenha sido previamente concedida pela AC deste Estado-Membro”.

Em Portugal, o INFARMED é a AC responsável por regular e tutelar todos os setores respeitantes aos medicamentos de uso humano, incluindo medicamentos à base de plantas e homeopáticos, e produtos de saúde, como dispositivos médicos e produtos cosméticos e de higiene corporal. O INFARMED é um instituto público do Estado sob tutela do Ministério da Saúde^[2].

De forma a harmonizar as ações de controlo e monitorização dos medicamentos pela AC de cada país e simplificar os respetivos procedimentos de registo no mercado europeu, foi instituída, em Londres, em 1995, a Agência Europeia para Avaliação de Produtos Médicos (EMEA), cuja designação foi posteriormente alterada para Agência Europeia do Medicamento (EMA)^[1]. A principal responsabilidade da EMA é a proteção e promoção da saúde humana e animal através da avaliação da segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos para uso humano e veterinário^[3]. Todavia, em Portugal, estes medicamentos de uso veterinário são da responsabilidade da Direcção-Geral de Veterinária (DGAV) e não do INFARMED (anexo I), facto que tem motivado algumas críticas pela desnecessária duplicação de serviços, contrariamente ao que se verifica na EMA e na FDA.

4 Atividades desenvolvidas

4.1 Medicamentos de Uso Humano

O quadro legislativo e regulamentar no setor do Medicamento de Uso Humano (MUH) tem sido objeto de grandes alterações no contexto de harmonização com as Diretivas Europeias. Segundo a Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro (alterada pela Diretiva 2004/27/CE de 31 de março), transposta para a legislação Portuguesa pelo Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto, recentemente alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013 de 14 de fevereiro, o medicamento é definido como “*toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas*”. O DL n.º 176/2006, correntemente referido como Estatuto do Medicamento, tem como princípio primordial a proteção da saúde pública e a regulamentação dos medicamentos para uso humano em Portugal.

4.1.1 AIM – Procedimento nacional

No contexto atual, nenhum medicamento pode ser comercializado num Estado-Membro sem que para tal tenha uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), emitida pela autoridade competente desse Estado-Membro ou pela EMA^[4].

A AIM é válida por cinco anos e ao fim deste tempo tem de ser renovada. Esta renovação passa a ser única e válida por tempo ilimitado salvo se, por motivos de segurança e farmacovigilância, a AC determinar uma segunda renovação ao final de mais cinco anos. A entidade à qual é atribuída esta autorização designa-se por Titular de Autorização de Introdução no Mercado, que tem de estar estabelecido no Espaço Económico Europeu (EEE): EM da União Europeia, Islândia, Liechtenstein e Noruega^[3].

O registo de medicamentos pode ser obtido por procedimento nacional ou por procedimento europeu (anexo 2). Os procedimentos europeus são utilizados para obter AIM em parte ou em todos os países europeus de uma só vez. Para o procedimento europeu, existem três vias possíveis: procedimento de reconhecimento mútuo, procedimento centralizado e procedimento descentralizado.

O procedimento nacional permite o registo de medicamentos apenas num único EM. Neste procedimento, a autoridade nacional competente de cada EM é a responsável por conceder uma AIM para medicamentos a comercializar no respetivo país. Em Portugal, o pedido de AIM é submetido ao INFARMED.

Este procedimento apresenta vantagens relativamente aos procedimentos europeus, sendo mais fácil de gerir e organizar em termos regulamentares e menos exigente em termos de recursos humanos e financeiros. Apesar dos prazos legais serem os mesmos que para os restantes procedimentos revela-se, em muitos casos, mais rápido do que os procedimentos europeus^[3].

O pedido de AIM é feito ao INFARMED através da Unidade de Introdução no Mercado da Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM/UIM), após registo prévio do requerente na plataforma de pré-submissão eletrónica do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano (SMUH)^[5].

Durante o meu período de estágio, a CROFAR atuou como entidade responsável pela elaboração do dossiê de pedido de AIM de um medicamento *spray*, indicado para o alívio da dor muscular e articular, através de um procedimento nacional. Acompanhei a verificação do pedido e assumi a responsabilidade pelo registo da empresa requerente na plataforma do INFARMED, sendo necessária a anexação da certidão de registo comercial atualizada, documento de identificação da pessoa que representa legalmente o titular de AIM e carta de autorização em que o requerente de AIM nomeia CROFAR como seu representante (anexo 3).

O pedido de AIM é feito por duas etapas. A primeira consiste no preenchimento do formulário do pedido, disponível na página do INFARMED, tendo em conta o tipo de procedimento. A segunda etapa corresponde à submissão do pedido de AIM, com a entrega da documentação necessária: requerimento e formulário, em formato de papel, com assinatura original; quatro exemplares do dossiê de AIM completo em suporte eletrónico; e CD-ROM, organizado conforme a estrutura de pastas divulgada no *site* do INFARMED.

4.1.2 Dossiê de AIM - CTD

O dossiê de pedido de AIM deve ter a estrutura estabelecida no Documento Técnico Comum (*Common Technical Document - CTD*) e aplica-se a todos os tipos de pedidos de AIM, independentemente do procedimento, e a todos os medicamentos de uso humano. Resultou do acordo internacional no âmbito da Conferência Internacional de Harmonização (ICH),

entre a Europa, EUA e Japão sendo que, atualmente, é constituído por informações uniformizadas e organizadas por módulos^{[3][6]}.

O CTD tem como objetivo juntar num único dossiê a informação sobre a segurança, qualidade e eficácia de medicamentos de uso humano. Através deste modelo harmonizado pretende-se que a informação seja apresentada de forma clara e transparente, facilitando a tarefa dos peritos que a avaliam, simplificar os processos e racionalizar a terminologia, reduzindo os encargos administrativos e as ambiguidades.

Atualmente, existe a variante eletrónica (eCTD- *Electronic Common Technical Document*) obrigatória, a partir de 12 de dezembro de 2010, na maioria dos países da União Europeia, incluindo Portugal.

As normas que definem a organização do CTD para a submissão da AIM encontram-se no documento Instruções aos Requerentes (*Notice to Applicants - NTA*) elaboradas e atualizadas pela Comissão Europeia, em conjunto com as autoridades competentes dos EM e a EMA^[7].

O CTD está organizado em cinco módulos, divididos em secções e documentos: 4 módulos com informação relativa à qualidade, segurança e eficácia do medicamento; e um módulo administrativo com informação que pode apresentar diferenças a nível local^{[8][3]}. A sua estrutura encontra-se discriminada no anexo 4.

- Módulo 1 - Informações administrativas
- Módulo 2 - Resumos
- Módulo 3 - Qualidade
- Módulo 4 - Relatórios de estudos não clínicos
- Módulo 5 - Relatórios de estudos clínicos

Os módulos 1, 3 e algumas secções do módulo 2, são os módulos que apresentam desafios mais complexos em termos regulamentares e de conhecimentos técnicos. Nos módulos 4 e 5 o papel do Profissional de Assuntos Regulamentares (PAR) é o de organizar e garantir que a informação proveniente da parte médica é completa e cumpre os requisitos do CTD.

No módulo 1, organizei a informação proveniente do fabricante da substância ativa e do produto acabado, de forma a cumprir todos os requisitos. Tarefa que se revelou bastante difícil pois faltava grande parte da informação necessária. Fiz, então, uma *check list* de documentos ou informações que a CROFAR de alguma forma não possuísse, para o respetivo pedido aos fabricantes aplicáveis. Nesta tarefa, foi importante o documento de apoio “Lista de verificação”, emitido pelo INFARMED, que indica todos os documentos necessários e a forma

como estes devem ser organizados no CTD. Na página do INFARMED está disponibilizado, ainda, um ficheiro contendo a estrutura das pastas que constituem o dossiê, sendo uma ajuda preciosa para a sua organização. Fui também responsável por redigir o requerimento dirigido ao Presidente do INFARMED.

4.1.3 RCM, FI e Rotulagem

O Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Folheto Informativo (FI) e a Rotulagem são textos que descrevem a informação relevante para o uso correto e seguro do medicamento e fazem parte dos itens obrigatórios do CTD, estando presentes na secção 1.3.1 do módulo 1^[4].

O formato, a estrutura e a informação que deve constar nesses documentos estão devidamente definidos na legislação Europeia e no Estatuto do Medicamento. O formato QRD (*Quality Review of Documents*) é o formato que deverá ser seguido, independentemente do tipo do procedimento e base legal do pedido.

A versão portuguesa do *template* do RCM, FI e Rotulagem encontra-se no *site* da EMA. A versão em vigor (versão 9, de 03/2013) encontra-se no anexo 5.

O RCM destina-se, essencialmente, aos profissionais de saúde, estando escrito em linguagem técnico-científica, enquanto o FI e a rotulagem são destinados à população em geral. Deste modo, a informação contida no RCM é resumida e simplificada no FI, de forma a permitir à população, que engloba vários grupos etários e diversos níveis de habilitações literárias, compreender as informações sobre o medicamento. Para tal, é exigida a realização de testes de legibilidade ao FI, junto do público-alvo, de forma a averiguar se a informação é legível, clara, compreensível e fácil de utilizar pela população^[9]. Os testes de legibilidade são feitos, na CROFAR, de acordo com a *guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*.

Fui responsável pela revisão da tradução de espanhol para português do RCM, do FI e da rotulagem de um medicamento. Esta tradução tem de ser de qualidade, estar de acordo com os textos originais aprovados, embora possam ser aceites pequenas alterações resultantes do teste de legibilidade, e ajustada à versão mais recente dos respetivos *templates*.

4.1.4 Resumo Geral da Qualidade

O resumo geral da qualidade (RGQ) encontra-se na secção 2.3 do Módulo 2 do CTD – Resumos^[7]. Consiste numa revisão da informação relativa aos dados químicos, farmacêuticos e biológicos, ou seja, representa um resumo dos dados pormenorizados constantes do Módulo

3. Devem ser salientados os parâmetros críticos fundamentais e as questões relacionadas com a qualidade. Não deve exceder 40 páginas de texto, excluindo tabelas e figuras.

Durante o estágio, auxiliei a farmacêutica responsável na realização do RGQ para um medicamento a ser aprovado via procedimento nacional. A sua estrutura segue um modelo previamente definido, de acordo com as NTA, e a sua estrutura encontra-se no anexo 6.

4.2 Produtos cosméticos e de higiene corporal

Os produtos cosméticos e de higiene corporal (PCHC), disponibilizados no mercado da União Europeia, têm de ser seguros para a saúde humana quando usados em condições de utilização normais ou razoavelmente previsíveis, tendo em conta a sua apresentação, rotulagem, instruções de utilização ou menções publicitárias. Para esse efeito, o Regulamento (CE) n.º 1223/2009, de 30 de novembro de 2009, estabelece as normas que os produtos cosméticos disponíveis no mercado devem cumprir e define um produto cosmético como “qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano (epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos) ou com os dentes e as mucosas bucais, tendo em vista, exclusiva ou principalmente, limpá-los, perfumá-los, modificar-lhes o aspeto, protegê-los, mantê-los em bom estado ou corrigir os odores corporais”.

Até ao momento do estágio, a regulamentação sobre produtos cosméticos e de higiene corporal era uma vertente que não dominava pelo que, antes de iniciar o trabalho nesta área, tive necessidade de estudar a legislação respetiva. Acompanhei a farmacêutica responsável pela elaboração do relatório de avaliação de segurança de um PCHC (água de colónia).

4.2.1 Relatório de Segurança do Produto Cosmético (RSPC)

Ao contrário dos medicamentos, para poder ser colocado no mercado, um produto cosmético não carece de autorização prévia, dada pela autoridade competente.

Para cada produto cosmético é designada uma pessoa responsável pela sua colocação no mercado estabelecida na Comunidade Europeia, a qual é, na maioria das vezes, o fabricante ou o importador do produto. Compete à pessoa responsável notificar, através do Portal de Notificação de Produtos Cosméticos (CPNP), a colocação do produto no mercado, assegurar que o produto cosmético cumpre as obrigações previstas no Regulamento e que o mesmo foi submetido a uma avaliação da segurança para a saúde humana e esta se mantém atualizada, tendo em conta as informações surgidas após a data de início da sua comercialização^[10].

Cada produto cosmético deve ter um ficheiro de informações técnicas (FIP – Ficheiro de Informação do Produto)^[11], que deve ser conservado, pela pessoa responsável, durante todo o ciclo de vida desse produto e por um período de 10 anos após a colocação no mercado do último lote. Este ficheiro contém toda a informação sobre o produto e é constituído pelos seguintes dados e informações, que devem ser atualizados sempre que necessário:

- Descrição do produto cosmético
- Relatório de segurança do produto cosmético
- Descrição do processo de fabrico e uma declaração de conformidade com as boas práticas de fabrico
- Provas dos efeitos alegados para o produto cosmético
- Dados relativos aos ensaios em animais realizados pelo fabricante

O FIP deve ser facilmente compreensível e elaborado segundo a estrutura preconizada no referido Regulamento (CE) n.º 1223/2009 e segundo as orientações das *Notes of Guidance* do Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) da Comissão Europeia^[12], que estabelece as informações mínimas necessárias. No entanto, a pessoa responsável pode considerar, consoante o tipo de produto, que algumas das informações requeridas não são relevantes ou necessárias para avaliar a segurança do produto. Nesse caso, porém, a ausência de informações específicas deve ser claramente justificada.

Do ponto de vista da segurança, o elemento mais importante do FIP é o relatório de segurança do produto cosmético (RSPC), que demonstra que se realizou uma avaliação de segurança para a saúde humana do produto em causa.

O RSPC é um documento técnico especializado, constituído por diferentes módulos: parte A, que se destina a reunir todas as informações necessárias para a avaliação da segurança do produto; e pela parte B, que estabelece a fundamentação para extrair conclusões acerca da segurança do produto^[10].

4.2.1.1 Parte A – Informação sobre a Segurança do Produto Cosmético

Esta secção inclui a caracterização detalhada do produto cosmético, das matérias-primas usadas no seu fabrico e dos materiais de acondicionamento.

Para cada produto cosmético deve ser definida a utilização normal e razoavelmente previsível. Essa utilização prevista deve ser claramente comunicada aos consumidores, na rotulagem do produto, a fim de evitar a sua má utilização. Por exemplo, no caso de um champô, a utilização normal prevista será a aplicação no couro cabeludo; uma utilização

razoavelmente previsível será a sua utilização como gel de banho. A ingestão constituiu uma má utilização do produto.

A utilização normal ou razoavelmente previsível permite determinar o cenário de exposição, ou seja, quantificar o teor de produto cosmético que entra em contacto com as partes externas do corpo humano ou com os dentes e as mucosas da cavidade oral, tendo em conta a quantidade aplicada e a frequência de aplicação, permitindo determinar os riscos que o produto cosmético pode apresentar para a saúde humana^[11].

Com base em dados recentes, as atuais *Notes of Guidance* fornecem uma estimativa da exposição diária para 11 tipos de produtos cosméticos comuns: loção corporal, desodorizante, hidratante facial, champô, produtos para aplicação nos lábios, pasta dentífrica, antisséptico bucal, gel de banho, bases coloridas, creme de mãos e produtos para pentear (anexo 7). Para os produtos cosméticos não incluídos nos estudos, os valores de exposição são calculados em sobrestimativa considerando o pior cenário de exposição.

Para considerar um produto seguro é necessário avaliar, através de pesquisa científica, o perigo toxicológico de cada um dos ingredientes do produto acabado. Para que uma substância seja declarada segura para utilização no produto acabado deve apresentar, no mínimo, uma margem de segurança de 100. A margem de segurança é calculada através do nível de dose sem efeito adverso observado (NOAEL - *No Observed Adverse Effect Level*) a dividir pela exposição sistémica ao produto.

4.2.1.2 Parte B – Avaliação da Segurança do Produto Cosmético

Esta secção consiste na avaliação do especialista e as suas conclusões relativamente à segurança do produto, baseadas na informação contida na Parte A. Esta avaliação deve concluir se o produto é seguro, seguro com restrições ou não é seguro para a saúde humana, quando usado em condições de utilização normais ou razoavelmente previsíveis^[11].

O perito deve ser uma pessoa qualificada, com formação em Farmácia, Toxicologia, Medicina, ou formação similar, comprovada pela apresentação de credenciais.

A parte B do relatório de segurança do produto cosmético inclui:

- a) Conclusão da avaliação;
- b) Advertências e instruções de utilização a inscrever no rótulo;
- c) Fundamentação;
- d) Credenciais do avaliador da segurança.

5 Análise SWOT

A proliferação de legislação aplicável aos medicamentos e produtos de saúde tem como objetivo a proteção e segurança dos consumidores e da saúde pública, levando à necessidade de um elevado conhecimento técnico para dar resposta aos requisitos exigidos.

O contacto com essa realidade foi vivenciado ao longo do meu período de estágio na CROFAR. Segue-se uma análise SWOT (*Strengths, Weaknesses, Opportunities, Threats*), tendo em conta fatores internos do estágio (Pontos Fortes e Pontos Fracos) e fatores externos (Oportunidades e Ameaças), que podem influenciar a atividade do Profissional de Assuntos Regulamentares (PAR) no mercado de trabalho.

5.1 Pontos fortes

5.1.1 Recursos humanos

A CROFAR é constituída por uma equipa de trabalho altamente qualificada, com elevado nível de especialização técnica e científica. Desse corpo técnico fazem parte farmacêuticos da área regulamentar que trabalham em estreita colaboração com profissionais (médicos e farmacêuticos) ligados à indústria farmacêutica. Deste modo, reúnem as condições necessárias para dar resposta às diversas solicitações dos clientes, com base numa cultura de melhoria contínua otimizando os processos e garantindo a eficiência dos recursos.

Existe um ambiente de trabalho, informal e dinâmico, contribuindo para a motivação da equipa na qual me integrei. Durante todo o estágio mostrou-se disponível para me ajudar e ensinar, o que simplificou as exigências que o trabalho implica.

5.1.2 Localização e instalações

A CROFAR tem as suas instalações no Centro Empresarial MAPFRE, na cidade do Porto. Este edifício situa-se no centro da cidade e está envolvido por uma vasta rede de transportes públicos, o que facilitou a minha deslocação para o local de trabalho. É um edifício com uma arquitetura moderna destinado à instalação de empresas e, por isso, adaptado às necessidades dos trabalhadores.

Possui parque de estacionamento próprio, o que contribui para o conforto da equipa de trabalho e dos clientes.

5.1.3 Parceria com a empresa MEDESIGN

A CROFAR trabalha em estreita colaboração com a empresa MEDESIGN - Edições e Design de Comunicação, Lda., direcionada para o *design* de comunicação médica e farmacêutica, sendo responsável pelo *design* de diversas revistas do âmbito médico e farmacêutico, produção de *flyers* informativos de produtos de saúde e *design* de embalagens e de rotulagens de medicamentos.

Esta parceria entre o *design* e o conhecimento farmacêutico especializado traduz-se numa vantagem para o cliente e uma mais valia para a CROFAR, dado que muitas vezes o produto final carece destes dois tipos de trabalho. Esta complementaridade de competências foi enriquecedora pela oportunidade que tive de conhecer outras atividades, nomeadamente de *marketing* e comunicação farmacêutica.

5.1.4 Grande disponibilidade de serviços

A CROFAR atua, principalmente, na área dos assuntos regulamentares de medicamentos de uso humano. Desenvolve, ainda, atividades relacionadas com suplementos alimentares, produtos cosméticos e de higiene corporal, dispositivos médicos, medicamentos e produtos de uso veterinário. Esta diversidade de atividades traduz-se numa mais valia da empresa e permitiu-me um contacto, embora superficial, com todas essas áreas.

Também atua no licenciamento da atividade de venda a retalho de medicamentos e produtos veterinários. Presta, ainda, serviços de tradução e redação técnica e científica especializada e, nesse âmbito, durante o estágio tive a oportunidade de traduzir três documentos de espanhol para português.

5.1.5 Contacto com clientes, INFARMED e outras empresas

A CROFAR disponibiliza os contactos no seu *site* (www.crofar.com), o que permite o acesso de qualquer pessoa, individual ou empresa, para solicitar os seus serviços e esclarecer dúvidas face às constantes alterações legislativas.

Muitas das atividades exercidas no neste estágio tiveram por base contactos via *e-mail* com clientes e via *e-mail* ou por telefone com as Autoridades Competentes, como o INFARMED, cujos colaboradores se mostraram sempre disponíveis e prestáveis nas informações solicitadas.

A CROFAR presta, ainda, serviços de assessoria a empresas farmacêuticas e, por isso, a troca de informação entre colegas foi uma constante ao longo do estágio.

5.2 Pontos fracos

5.2.1 Duração do estágio

Tratando-se de uma área que envolve processos complexos, cuja legislação é alterada com muita frequência, o que implica um grande trabalho de pesquisa legislativa, a duração do estágio (280 horas) foi, no meu parecer, insuficiente. Não tive oportunidade de trabalhar num processo desde o início até à sua conclusão, tendo apenas acompanhado certas etapas do mesmo.

5.2.2 Atividades desenvolvidas

Durante o estágio, apesar da grande diversidade de serviços prestados, as minhas tarefas estavam relacionadas, essencialmente, com a área dos medicamentos de uso humano, e, ocasionalmente, com os PCHC. Assim sendo, não tive oportunidade de trabalhar noutras áreas como os suplementos alimentares, os dispositivos médicos ou medicamentos e produtos de uso veterinário, devido à curta duração do estágio.

5.2.3 Tipo de trabalho

A área dos assuntos regulamentares é vulgarmente rotulada de burocrática. De facto, a burocracia é inevitável, mas as atividades são dinâmicas, envolvendo muitos parceiros, recolha e processamento de diversas informações, contactos constantes com clientes e autoridades, gestão de muitos produtos e procedimentos de natureza diversa. No entanto, estas atividades são, essencialmente, desenvolvidas junto ao computador, o que implica esforço e capacidade de concentração.

5.3 Oportunidades

5.3.1 Formação académica

O estágio permitiu aprofundar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do meu percurso académico, confirmando a importância de uma formação científica abrangente, que dota os alunos de competências respeitantes a diversas áreas, como a dos assuntos regulamentares. Assim, grande parte da informação e legislação sobre medicamentos de uso humano com a qual trabalhei durante o estágio foi mencionada e lecionada na faculdade, mostrando-se adaptada à realidade, o que constituiu uma ferramenta valiosa na abordagem do trabalho realizado.

5.3.2 Conhecimentos adquiridos

Das atividades desenvolvidas ao longo do estágio resultaram conhecimentos importantes para o perspetivar atividades futuras nesta área, bem como noutras relacionadas com o setor do medicamento. Permitiu-me a aquisição de capacidades e confiança para enfrentar e resolver alguns problemas suscitados.

5.3.3 Novos mercados

Assiste-se, atualmente, a uma maior preocupação com a saúde e envelhecimento da população, resultando uma maior procura de medicamentos, aumentando o número de consumidores e, conseqüentemente, os produtos e empresas no mercado.

É reconhecido que, no momento da introdução no mercado, a informação de segurança sobre o medicamento é, inevitavelmente, limitada devido ao reduzido número dos participantes em ensaios clínicos e às restrições em termos de idade ou de género. Por esta razão, a farmacovigilância assume um papel preponderante na avaliação dos riscos e benefícios dos medicamentos, sendo um instrumento fundamental na monitorização e garantia da segurança após a sua entrada no mercado. Atualmente, o sistema de farmacovigilância e de gestão de risco fazem parte do CTD, levando a um aumento do número de pedidos para a realização de Planos de Minimização de Risco bem como de Relatórios Periódicos de Segurança, abrindo novos horizontes para o desenvolvimento da área regulamentar.

Verifica-se também um grande crescimento, ao longo dos últimos anos, nas áreas dos dispositivos médicos, dos produtos cosméticos e de higiene corporal e dos suplementos alimentares como resultado da procura espontânea, por parte da população, como opção aos medicamentos de síntese.

Tudo isto traduz-se numa oportunidade de expansão do mercado de trabalho, uma vez que todos esses produtos têm exigências regulamentares e implicam a monitorização da segurança com vista à proteção da saúde pública.

5.3.4 Posicionamento no contexto Europeu

A CROFAR é uma empresa de consultoria farmacêutica que atua principalmente em Portugal, mas tem também contatos e negócios com alguns países europeus, nomeadamente com a Espanha e a República Checa. A colaboração com outros países é facilitada pela harmonização da documentação e dos requisitos técnicos regulamentares e pela disseminação de plataformas eletrónicas de submissão dos pedidos de AIM.

Esta colaboração com empresas europeias é uma oportunidade não só para a CROFAR, pela abrangência de mercados, mas também para mim, por permitir desenvolver a língua inglesa e espanhola e pelo meu conhecimento, embora superficial, da República Checa, devido à realização de um estágio de verão na cidade de Brno.

Uma oportunidade de expansão passaria por reforçar a presença da CROFAR em mais mercados europeus e, eventualmente, funcionar como parceiro em Portugal de grandes companhias da área dos assuntos regulamentares, acompanhando a inovação científica e a evolução desses mercados, desenvolvendo recursos e competências diferenciadas, face à concorrência, e reforçando a reputação de confiabilidade e competência técnica.

5.4 Ameaças

5.4.1 Redução do poder de compra

A indústria farmacêutica passa por uma fase conturbada devido à pressão governamental na redução dos preços dos medicamentos e outras medidas de contenção de custos. Para além disso, as alterações de comparticipação, quer do Estado quer de outros subsistemas de saúde, relativamente ao valor e ao número de medicamentos, e a diminuição acentuada do poder de compra da generalidade da população portuguesa, traduz-se na diminuição de aquisição de bens, nomeadamente, de medicamentos e outros produtos de saúde.

Assim, o atual contexto pode originar uma vaga de contenção na investigação e desenvolvimento de novos medicamentos, limitando a indústria farmacêutica e suas atividades conexas, como a área dos assuntos regulamentares.

5.4.2 Falta de experiência

Devido à complexidade regulamentar exigida, a falta de experiência constitui uma dificuldade na assunção da responsabilidade das funções que me foram atribuídas. A informação minuciosa e a sua grande diversidade constituiu uma dificuldade acrescida no trabalho realizado. Apesar dos conhecimentos e conceitos desenvolvidos ao longo do percurso académico, foi difícil a aplicação desses conhecimentos académicos na realidade profissional.

Como tal, a insegurança foi uma constante no início do estágio, tendo sido frequente a necessidade de ajuda para ultrapassar as dificuldades entretanto surgidas.

5.4.3 Realização de tarefas simultâneas

Uma das dificuldades foi a gestão de tempo e realização simultânea de processos diferentes, tendo sido frequente a necessidade de suspensão da tramitação de um processo para dar início a outro.

É importante estar consciente dos assuntos que estão a ser desenvolvidos, os que estão terminados e o novos pedidos de trabalho. É necessário também ter noção das tarefas mais urgentes e conjugar os processos pendentes com o tempo tendo em conta o prazo limite de submissão ou o exigido pelo cliente.

6 Profissional de Assuntos Regulamentares

Face às permanentes alterações legislativas e ao elevado grau de exigência imposto à indústria farmacêutica por parte das autoridades competentes, os Profissionais de Assuntos Regulamentares (PAR) têm um papel fulcral no cumprimento dos padrões de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e de outros produtos de saúde, bem como na observância de todos os requisitos aplicáveis ao longo do ciclo de vida dos medicamentos^[13].

Tradicionalmente, o PAR atua na compilação e composição do dossiê do medicamento para a sua submissão às autoridades competentes, escolha do melhor procedimento de pedido de AIM a adotar pela empresa, de acordo com a base legal do medicamento, respetiva obtenção da aprovação da AIM e a sua manutenção no mercado, tendo como base a legislação aplicável. O seu envolvimento ao longo do processo de desenvolvimento de um medicamento é fundamental para evitar deficiências no dossiê final de registo que possam dificultar ou atrasar a obtenção da AIM, assegurando que a informação a submeter às autoridades cumpre as exigências regulamentares. Os esforços das Autoridades no sentido da uniformização facilitam a tarefa do PAR na preparação do dossiê de AIM e na submissão do pedido, através de plataformas eletrónicas.

No entanto, o PAR é responsável por muitas outras atividades, sendo de relevar o aconselhamento regulamentar face às constantes alterações legislativas, e deve ser o elo de comunicação dos clientes com as autoridades competentes, permitindo a otimização da estratégia da empresa.

As atividades na área dos Assuntos Regulamentares são extensas e muito abrangentes, englobando medicamentos de uso humano e veterinário, produtos cosméticos e de higiene corporal, dispositivos médicos e suplementos alimentares, pelo que o PAR aglomera em si várias responsabilidades, sendo a abrangência de conhecimentos fundamental.

O PAR é um profissional qualificado, com elevado espírito crítico, proativo, pragmático e com capacidade de adaptação aos permanentes desafios que lhe são impostos face à singularidade de cada processo. Deve ter um conhecimento profundo sobre a legislação vigente em cada momento, de forma a que os medicamentos e restantes produtos se encontrem sempre em concordância com as normas atuais^[13].

7 Conclusão

A regulamentação aplicável a novos medicamentos e produtos de saúde tem aumentando, tornando-se cada vez mais complexa. Atualmente, todos os medicamentos têm de ser avaliados e aprovados por peritos dos diversos Estados-Membros nos diferentes comités e grupos de trabalho da EMA ou pela Autoridade de cada Estado-Membro antes de poderem ser comercializados no respetivo mercado.

A CROFAR é uma empresa de consultoria farmacêutica que detém, no mercado, reputação de confiabilidade e competência técnica. Através da parceria com a MEDESIGN, agrega valor aos serviços prestados aos clientes, aumentando a sua vantagem competitiva.

Os Assuntos Regulamentares são uma área essencial do ciclo do medicamento, garantindo a introdução no mercado, manutenção, vigilância e segurança dos medicamentos, permitindo criar as ferramentas necessárias para o uso racional dos medicamentos. É uma área abrangente, dinâmica, que envolve a colaboração com outras pessoas e está em constante mutação, sendo por isso necessário um conhecimento transversal da legislação nacional e internacional.

Este estágio possibilitou-me o primeiro contacto com a realidade da consultoria farmacêutica e do exercício da atividade do profissional de assuntos regulamentares (PAR), que vai para além da preparação dos dossiês de pedidos de autorização de introdução do medicamento no mercado, sendo fundamental na articulação das empresas com as Autoridades Regulamentares. Deve intervir numa fase precoce no desenvolvimento do medicamento, de forma a que o formato da documentação técnica e científica tenha em conta as exigências regulamentar, e continua a desenvolver um papel muito importante durante a sua comercialização.

Estes dois meses permitiram-me aprofundar e consolidar os conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico, confirmando a importância duma formação científica contínua e atualizada para um exercício profissional competente. Os conhecimentos académicos obtidos, não só na área regulamentar como também todos aqueles relacionados com o medicamento, proporcionaram-me uma base importante para a compreensão das informações com as quais trabalhei durante o período de estágio. No entanto, a familiarização com a legislação dos diferentes produtos de saúde, com os diversos processos e com as diferenças entre procedimentos a nível nacional e nos restantes países europeus, é um processo complexo. A prática durante o estágio permitiu-me ir assimilando conhecimentos e estabelecendo estratégias para simplificar os processos, tornando-se gradualmente mais fácil

a sua gestão. Por esta razão, o número de horas estipulado para este estágio pareceu-me insuficiente.

A equipa onde me integrei foi muito importante no decurso do estágio, mostrando-se todos interessados e disponíveis para me ajudar pelo que agradeço, em especial, ao Dr. Agostinho e à Dr.^a Susana. Agradeço também à equipa da MEDESIGN pelo carinho, apoio e boa-disposição.

8 Referências bibliográficas

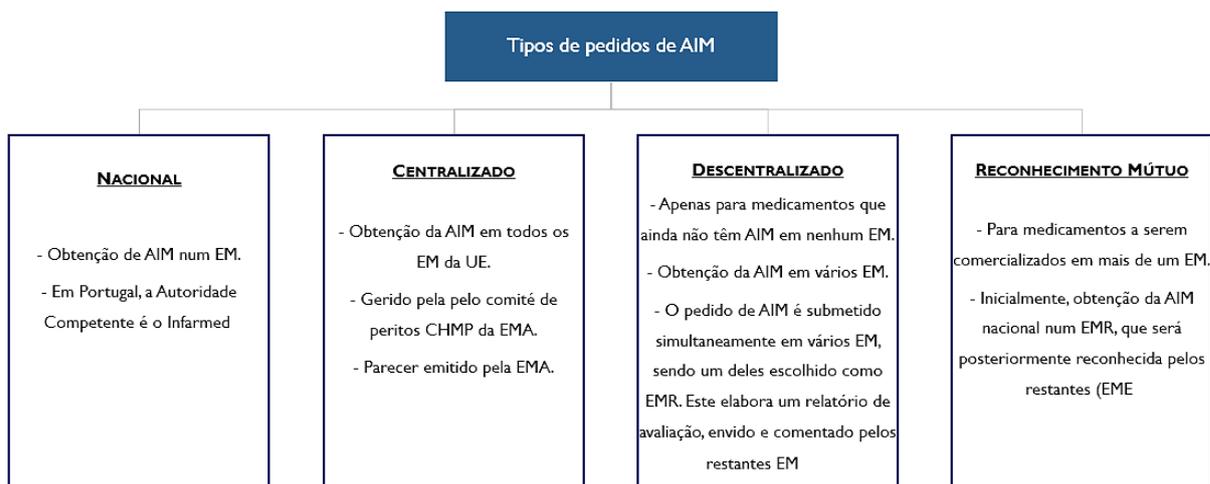
1. *Material de apoio das aulas de Farmacovigilância.*
2. *Infarmed. Apresentação, disponível em*
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/SOBRE_O_INFARMED/APRESENTACAO, última consulta: 5 de Junho 2014.
3. *Material de apoio das aulas de Assuntos Regulamentares.*
4. *Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro. Jornal Oficial das Comunidades Europeias.*
5. *Infarmed. Instruções aos requerentes Submissão de pedidos de Autorização de Introdução no Mercado. Disponível em*
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/NOVOS_PEDIDOS_DE_AIM/Instrucoes_requerentes_submissao_pedidos_AIM.pdf
6. *ICH. The Value and Benefits of ICH to Drug Regulatory Authorities – Advancing Harmonization for Better Health. Disponível em:*
http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/News_room/C_Publications/ICH_20_anniversary_Value_Benefits_of_ICH_for_Regulators.pdf
7. *Notice to Applicants, volume 2A. Procedures for marketing authorization, chapter 1. Marketing Authorisation. June 2013.*
8. *Infarmed. Estrutura do Pedido. Disponível em*
http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/NOVOS_PEDIDOS_DE_AIM
9. *Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto. Estatuto do medicamento.*
10. *Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu do Conselho de 30 de novembro de 2009. Jornal Oficial da União Europeia.*
11. *Decisão de Execução da Comissão, relativa a orientações para aplicação do anexo I do Regulamento (CE) n.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho relativo aos produtos cosméticos, de 25 de novembro de 2013.*
12. *Scientific Committee on Consumer Safety. The SCCS'S notes of guidance for testing of cosmetic substances and their safety evaluation, 8th revision.*
13. *Conselho do Colégio da Especialidade em Registos e Regulamentação Farmacêutica. Guia de Boas Práticas Regulamentares, 2004.*

ANEXOS

Anexo I – Autoridades competentes e legislação para cada tipo de produto

Produto	Autoridade	Legislação mais relevante
Medicamentos de uso humano	INFARMED	- Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de agosto (Estatuto do Medicamento) alterado e republicado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013.
Medicamentos e produtos de uso veterinário	DGAV	- Decreto-Lei n.º 314/2009 de 29 de Julho transpõe para a ordem jurídica nacional a Diretiva n.º 2001/82/CE, alterada pela Diretiva n.º 2009/9/CE.
Produtos Cosméticos e de Higiene Corporal	INFARMED	- Regulamento (CE) N.º 1223/2009 de 29 de novembro de 2009.
Dispositivos médicos	INFARMED	- Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho.
Suplementos alimentares	DGAV	- Regulamento (CE) n.º 178/2002 de 28 de Janeiro de 2002. - Regulamento (CE) n.º 1924/2006, de 20 de dezembro - Decreto-Lei n.º 54/2010 de 28 de Maio, transpõe para a ordem jurídica interna o Decreto-Lei n.º 167/2004, de 7 de Julho, alterado pela Diretiva n.º 2008/100/CE, da Comissão, de 28 de Outubro.

Anexo 2 – Tipos de procedimentos de AIM



Anexo 3 – Registo da empresa requerente na plataforma do INFARMED

Informação do Titular / MA Holder Information

Nome / Name

Morada / Address

País / Country

Telefone / Telephone

Email

NF / Fiscal Identification Number

Nacional / National Não nacional / Not national

Informação do Representante / Representative Information

Nome Completo / Full Name

Nº de Identificação / ID Number or Passport Number

Telefone / Telephone

Email para envio de Utilizador e Password / Email to send Username and Password

Documentos Necessários / Required Documents

Ad by ISSUE | Close This Ad

Documentos / Documents
Certidão de Registo Comercial atualizada / Company Register Information
Cópia do Documento de Identificação/Passaporte / Copy of the Identification Document/Passport
Carta de autorização para contacto em representação do Titular / Letter of authorization for communication on behalf of the MAH

Documentos Anexados / Attached Documents

Apagar / Delete Retira Seleção / Remove Selection | [Anexar Novo Doc. / Attach New Doc](#)

Anexo 4 – Estrutura do CTD

Pasta Módulo_1

Informações Administrativas

1.1 Índice
1.2 Formulário do Pedido
Formulário
Anexos
6.1 – Comprovativo do pagamento da taxa
6.2 - Carta de consentimento informado do Titular de AIM do medicamento autorizado
6.3 – Prova de que o requerente está sediado no EEE
6.4 - Carta de autorização para contacto em representação do requerente/Titular de AIM
6.5 - Curriculum Vitae da Pessoa Qualificada responsável pela Farmacovigilância
6.6 - Autorização de fabrico requerida de acordo com o disposto no Artigo 40º da Directiva 2001/83/CE (ou equivalente, fora do EEE onde o MRA ou outros acordos comunitários se encontrem em vigor)
6.7 - Justificação para mais do que um fabricante responsável pela libertação de lotes no EEE

6.8 - Fluxograma indicando todos os locais envolvidos no processo de fabrico do medicamento e substância activa
6.9 - Declaração (ou Certificado de BPF/GMP emitido por uma Autoridade Competente do EEE, quando disponível) da Autoridade Competente que realizou a inspecção ao(s) local/locais de fabrico (datada de há menos de 3 anos)
6.10 - Carta(s) de acesso ao(s) Drug Master File(s) da substância activa ou cópia do(s) Certificado(s) de Conformidade da Farmacopeia Europeia
6.11 - Declaração escrita do fabricante da substância activa comprometendo-se a informar o requerente no caso de alteração do processo de fabrico ou das especificações
6.12 - Certificado(s) de Conformidade da Farmacopeia Europeia para TSE
6.13 - Consentimento(s) escrito(s) da Autoridade Competente para a libertação de OGM n meio ambiente
6.14 - Aconselhamento científico prestado pelo CHMP
6.15 - Certificado(s) de Autorização de Introdução no Mercado, de acordo com os artigos 8(j)-(L) da Directiva 2001/83/CE no EEE
6.16 - Correspondência com a Comissão Europeia relativa e pedido(s) múltiplo(s)
6.17 - Lista dos projectos de embalagem planificados/exemplares e amostras enviadas com o pedido
6.18 - Cópia da Decisão da designação de Medicamento Órfão
6.19 - Lista de nomes de fantasia propostos para o medicamento e dos seus Titulares de AIM dos Estados-membros envolvidos
6.20 - Cópia do Certificado da EMEA para um Vaccine Antigen Master File (VAMF)
6.21 - Cópia do Certificado da EMEA para um Plasma Master File (PMF)
6.22 - Para cada substância activa, declaração da pessoa qualificada do(s) Titular(es) da(s) autorização(ões) de fabrico indicada(s) na secção 2.5.1., e da pessoa qualificada de cada um do(s) titular(es) da(s) autorização(ões) de fabrico (i.e. localizadas no EEE) indicado(s) na secção 2.5.2 nas quais a substância activa é utilizada como matéria-prima, em como o(s) fabricante(s) da substância activa indicado(s) em 2.5.3. funciona(m) em cumprimento das normas detalhadas das Boas Práticas de Fabrico para matéria(s)-prima(s)
1.3 Informação sobre o medicamento
1.3.1 Resumo das Características do Medicamento, Material de Embalagem e Folheto Informativo
1.3.2 <i>Mock-up</i>
1.3.3 Specimen
1.3.4 <i>Resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes</i>
1.3.5 <i>RCMs já aprovados noutros Estados-membros</i>
1.3.6 <i>Braille</i>
1.4 Informações sobre os peritos
1.4.1 Qualidade
1.4.2 Não clínico
1.4.3 Clínico
1.5 Requisitos específicos para diferentes tipos de pedidos
1.5.1 Pedido para medicamento de uso clínico bem estabelecido
1.5.2 Pedido para medicamento genérico, híbrido ou biológico similar
1.5.3 Exclusividade de mercado
1.5.4 Pedido em circunstâncias excepcionais
1.5.5 AIM condicionada
1.6 Avaliação do risco ambiental
1.6.1 Non-OGM
1.6.2 OGM
1.7 Informação sobre medicamentos Órfãos
1.7.1 Similaridade
1.7.2 Exclusividade de mercado

1.8 Informação relativa à Farmacovigilância
1.8.1 Sistema de Farmacovigilância
1.8.2 Sistema de gestão de risco
1.9 Informação relativa aos Ensaio Clínicos

Pasta Modulo_2
Resumos

2.1 Índice
2.2 Introdução
2.3 Resumo Geral da Qualidade
2.4 Síntese não clínica
2.5 Síntese clínica
2.6 Resumo não clínico
2.6.1 Introdução
2.6.2 Resumo descritivo farmacológico
2.6.3 Resumo farmacológico em formato tabelar
2.6.4 Resumo descritivo farmacocinético
2.6.5 Resumo farmacocinético em formato tabelar
2.6.6 Resumo descritivo toxicológico
2.6.7 Resumo toxicológico em formato tabelar
2.7 Resumo clínico
2.7.1 Resumo dos métodos biológicos, farmacêuticos e analíticos
1 2.7.2 Resumo dos estudos farmacológicos clínicos
2.7.3 Resumo da eficácia clínica
2.7.4 Resumo da segurança clínica
2.7.5 Referências
2.7.6 Sinopses de estudos individuais

Pasta Modulo_3
Qualidade

3.1 Índice
3.2 Conteúdo do Módulo 3
3.2.S Substância activa
8.2 3.2.S.1 Informações Gerais
3.2.S.2 Fabrico
3.2.S.3 Caracterização
3.2.S.4 Controlo da substância activa
3.2.S.5 Substâncias ou preparações de referência
3.2.S.6 Sistema de fecho do recipiente
3.2.S.7 Estabilidade
3.2.P Produto acabado
3.2.P.1 Descrição e composição do medicamento
3.2.P.2 Desenvolvimento farmacêutico
3.2.P.3 Fabrico
3.2.P.4 Controlo dos excipientes
3.2.P.5 Controlo do produto acabado
3.2.P.6 Substâncias ou preparações de referência
3.2.P.7 Sistema de fecho do recipiente
3.2.P.8 Estabilidade
3.2.A Apêndices

3.2.R Informações adicionais para a Comunidade Europeia
3.3 Referências bibliográficas

Pasta *Modulo_4*
Relatórios de estudos não clínicos

4.1 Índice
4.2 Relatório dos estudos
4.2.1 Farmacologia
4.2.1.1 Farmacodinamia primária
4.2.1.2 Farmacodinamia secundária
4.2.1.3 Farmacologia de segurança
4.2.1.4 Interações farmacodinâmicas
4.2.2 Farmacocinética
4.2.2.1 Relatórios sobre métodos analíticos e validação
4.2.2.2 Absorção
4.2.2.3 Distribuição
4.2.2.4 Metabolismo
4.2.2.5 Excreção
4.2.2.6 Interações farmacocinéticas (não clínicas)
4.2.2.7 Outros estudos farmacocinéticos
4.2.3 Toxicologia
4.2.3.1 Toxicidade por dose única
4.2.3.2 Toxicidade por dose repetida
4.2.3.3 Genotoxicidade in vitro e in vivo
4.2.3.4 Carcinogenicidade
4.2.3.5 Toxicidade da função reprodutora e desenvolvimento
4.2.3.6 Tolerância local
4.2.3.7 Outros estudos de toxicidade
4.3 Referências bibliográficas

Pasta *Modulo_5*
Relatórios de estudos clínicos

5.1 Índice
5.2 Lista de todos os estudos clínicos
5.3 Relatório dos estudos clínicos
9 5.3.1 Relatório de estudos biológicos e farmacêuticos
5.3.2 Relatório de estudos relevantes para a farmacocinética utilizando substâncias biológicas de origem humana
5.3.3 Relatório de estudos farmacocinéticos no ser humano
5.3.4 Relatório de estudos farmacodinâmicos no ser humano
5.3.5 Relatório de estudos de eficácia e segurança
10 5.3.6 Relatório de experiência pós-comercialização
11 5.3.7 Formulários de notificação de casos e registos individuais dos doentes
11.1 5.4 Referências bibliográficas

Pasta Requerimento

Apresentação do requerimento do pedido de Autorização de Introdução no Mercado conforme legislação aplicável em vigor.

Anexo 5 – Template do RCM, FI e rotulagem

Versão 9, 03/2013

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

<▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.>

1. NOME DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia) dosagem forma farmacêutica}

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

<2.1 Descrição geral> [Apenas para medicamentos de terapia avançada]

<2.2 Composição qualitativa e quantitativa> [Apenas para medicamentos de terapia avançada]

<Excipiente(s) com efeito conhecido:>

<Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.>

3. FORMA FARMACÊUTICA

<A ranhura destina-se apenas a facilitar a divisão, para ajudar a deglutição e não para dividir em doses iguais.>

<A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.>

<O comprimido pode ser dividido em doses iguais.>

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

<Este medicamento é apenas para uso em diagnóstico.>

<{X} é indicado em <adultos> <recém-nascidos> <lactentes> <crianças> <adolescentes> <com {x a y}> <anos> <meses> de idade.>

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

População pediátrica

<A <segurança> <e> <eficácia> de {X} em crianças com {x a y} <meses> <anos> <de> idade {ou quaisquer outros subgrupos relevantes, p. ex. peso, idade pubertária, género} não <foi> <foram> <ainda> estabelecida(s).>

<Não existem dados disponíveis.>

<Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção <4.8> <5.1> <5.2> mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.>

<{X} não deve ser utilizado(a) em crianças com {x a y} <anos> <meses> <de> idade {ou quaisquer outros subgrupos relevantes, p. ex. peso, idade pubertária, género} devido a preocupação(ões) com a <segurança> <eficácia>.>

<Não existe utilização relevante de {X} <na população pediátrica> <em crianças com {x a y} <anos> <meses> <de> idade {ou quaisquer outros subgrupos relevantes, p. ex. peso, idade pubertária, género} <na indicação...>.>

<{X} é contraindicado(a) em crianças com {x a y} <anos> <meses> <de> idade {ou quaisquer outros subgrupos relevantes, p. ex. peso, idade pubertária, género} <na indicação...> (ver secção 4.3).>

Modo de administração

<Precauções a ter em conta antes de manusear ou administrar o medicamento>

<Para instruções acerca da <reconstituição> <diluição> do medicamento antes da administração, ver secção <6.6> <e> <12>.>

4.3 Contraindicações

<Hipersensibilidade à(s) substância(s) ativa(s) ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1 <ou {nome do(s) resíduo(s)}>.>

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

<População pediátrica>

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

<Não foram realizados estudos de interação.>

<População pediátrica>

<Os estudos de interação só foram realizados em adultos.>

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

<Gravidez>

<Amamentação>

<Fertilidade>

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

<Os efeitos de {nome de fantasia } sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são <nulos ou desprezáveis> <reduzidos> <moderados> <consideráveis>.>

<Não relevante.>

4.8 Efeitos indesejáveis

<População pediátrica>

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)*.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

4.9 Sobredosagem

<População pediátrica>

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: {grupo}, código ATC: {código} <ainda não atribuído>

<{Nome (de fantasia)} é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos:

<http://www.ema.europa.eu>>

<Mecanismo de ação>

<Efeitos farmacodinâmicos>

<Eficácia e segurança clínicas>

<População pediátrica>

<A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com <{nome (de fantasia)}> [ou para medicamentos genéricos: <o medicamento de referência contendo {nome da(s) substância(s) ativa(s)}>] em todos os subgrupos da população pediátrica em {condições de acordo com a decisão do Plano de Investigação Pediátrica (PIP), na indicação concedida} (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).>

<A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com <{(nome (de fantasia))}> [ou para medicamentos genéricos: <o medicamento de referência contendo {nome da(s) substância(s) ativa(s)}>] em um ou mais subgrupos da população pediátrica em {condições de acordo com a decisão do Plano de Investigação Pediátrica (PIP), na indicação concedida} (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).>

<Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.>

<Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excecionais”.

Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento <devido à raridade da doença> <por razões científicas> <por razões éticas>.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá à análise de qualquer nova informação que possa estar disponível anualmente sobre o medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.>

5.2 Propriedades farmacocinéticas

<Absorção>

<Distribuição>

<Biotransformação>

<Eliminação>

<Linearidade/não linearidade>

<Relação(ões) farmacocinética/farmacodinâmica>

5.3 Dados de segurança pré-clínica

<Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.>

<Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.>

<As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:>

<Avaliação do Risco Ambiental (ARA)>

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

<Não existentes.>

6.2 Incompatibilidades

<Não aplicável.>

<Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.>

<Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção <6.6> <e> <12>.>

6.3 Prazo de validade

<...> <6 meses> <...> <1 ano> <18 meses> <2 anos> <30 meses> <3 anos> <...>

6.4 Precauções especiais de conservação

<Condições de conservação do medicamento após <reconstituição> <diluição> <primeira abertura>, ver secção 6.3.>

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente <e equipamento especial para utilização, administração ou implantação>

<É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.>

6.6 Precauções especiais de eliminação <e manuseamento>

<Utilização na população pediátrica>

<Não existem requisitos especiais <para a eliminação>.>

<Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.>

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

<Data da primeira autorização: {DD de mês de AAAA}>

<Data da última renovação: {DD de mês de AAAA}>

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

<{MM/AAAA}>

<{DD/MM/AAAA}>

<{DD de mês de AAAA}>

<11. DOSIMETRIA>

<12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS>

<Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. <FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E >FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO
- <E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO <DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA> <DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS>>

**A <FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E>
FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

<Nome e endereço do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

{Nome e endereço}>

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

{Nome e endereço }

<O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.>

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

<Medicamento sujeito a receita médica.>

<Medicamento não sujeito a receita médica.>

<Medicamento de receita médica especial.>

<Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).>

<Medicamento de receita médica especial e restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).>

• **<Libertação oficial do lote**

Nos termos do artigo 114.º da Diretiva 2001/83/CE, a libertação oficial do lote será feita por um laboratório estatal ou um laboratório designado para esse efeito.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

<O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de {xx} meses após a concessão da autorização.

Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.>

<O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.>

<No momento da concessão da Autorização de Introdução no Mercado, não é requerida a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento. Não obstante, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento caso o medicamento esteja incluído na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.>

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

<Deve ser apresentado um PGR atualizado até {prazo acordado pelo CHMP}.>

<Não aplicável.>

- <Medidas adicionais de minimização do risco>
- <Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização>

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite

<E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO <DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA> <DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS>>

<Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o n.º 7 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:>

<Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:>

Descrição	Data limite

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR <NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO> <E> <NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO>

{NATUREZA/TIPO}

1. NOME DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia) dosagem forma farmacêutica}
{Substância(s) ativa(s)}

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

<Este medicamento contém células de origem <humana><animal>.>

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

<Apenas para utilização autóloga.>

8. PRAZO DE VALIDADE

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{Nome e endereço}

<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/0/00/000/000

13. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

<Medicamento sujeito a receita médica.>
<Medicamento não sujeito a receita médica.>

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

<Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS
CONTENTORAS**

{NATUREZA/TIPO}

1. NOME DO MEDICAMENTO

{Nome (de fantasia) dosagem forma farmacêutica}
{Substância(s) ativa(s)}

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

{Nome}

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE<, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

5. OUTRAS

<Apenas para utilização autóloga.>

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

{NATUREZA/TIPO}

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

{Nome (de fantasia) dosagem forma farmacêutica}

{Substância(s) ativa(s)}

{Via de administração}

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

4. NÚMERO DO LOTE <, CÓDIGOS DA DÁDIVA E DO PRODUTO>

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTRAS

<Apenas para utilização autóloga.>

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o <doente> <utilizador>

{Nome (de fantasia) dosagem forma farmacêutica}
{Substância(s) ativa(s)}

<▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.>

<Leia com atenção todo este folheto antes de começar a <tomar> <utilizar> este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu <médico> <,> <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>.
- <- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.>
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico> <,> <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Ver secção 4.>

<Leia com atenção todo este folheto antes de começar a <tomar> <utilizar> este medicamento, pois contém informação importante para si.

<Tome> <Utilize> este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou de acordo com as indicações do seu <médico> <,> <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso precise de esclarecimentos ou conselhos, consulte o seu farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico> <,> <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Ver secção 4.>
- Se não se sentir melhor ou se piorar <após {número de} dias>, tem de consultar um médico.>>

O que contém este folheto:

1. O que é X e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X
3. Como <tomar> <utilizar> X
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar X
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é X e para que é utilizado

<Se não se sentir melhor ou se piorar <após {número de} dias>, tem de consultar um médico.>

2. O que precisa de saber antes de <tomar> <utilizar> X

Não <tome> <utilize> X<:>

- <se tem alergia à (ao) {substância(s) ativa(s)} ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).>

Advertências e precauções

Fale com o seu médico <ou> <,> <farmacêutico> <ou enfermeiro> antes de <tomar> <utilizar> X

Crianças <e adolescentes>

Outros medicamentos e X

<Informe o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se estiver a <tomar> <utilizar>, tiver <tomado> <utilizado> recentemente, ou se vier a <tomar> <utilizar> outros medicamentos.>

X com <alimentos> <e> <, > <bebidas> <e> <álcool>

Gravidez <e> <, > amamentação <e> fertilidade>

<Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu <médico> <ou> <farmacêutico> antes de tomar este medicamento.>

Condução de veículos e utilização de máquinas

<X contém {nome do(s) excipiente(s)}>

3. Como <tomar> <utilizar> X

<<Tome> <Utilize> este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico <ou> farmacêutico>. Fale com o seu <médico> <ou> <farmacêutico> se tiver dúvidas.>

<A dose recomendada é...>

<<Tome> <Utilize> este medicamento exatamente como está descrito neste folheto, ou de acordo com as indicações do seu <médico> <, > <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Fale com o seu <médico> <ou> <, > <farmacêutico> <ou enfermeiro> se tiver dúvidas.>

<A dose recomendada é...>

<Utilização em crianças <e> adolescentes>>

<A ranhura existe apenas para o ajudar a partir o comprimido, caso tenha dificuldade em engoli-lo inteiro.>

<O comprimido pode ser dividido em doses iguais.>

<A ranhura do comprimido não se destina à sua divisão.>

<Se <tomar> <utilizar> mais X do que deveria>

<Caso se tenha esquecido de <tomar> <utilizar> X>

<Não tome uma dose a dobrar para compensar <um comprimido> <uma dose> <...> que se esqueceu de tomar.>

<Se parar de <tomar> <utilizar> X>

<Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu <médico> <, > <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>.>

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

<Efeitos secundários adicionais em crianças <e> adolescentes>>

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu <médico> <, > <ou> <farmacêutico> <ou enfermeiro>. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V*](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

[*For the printed material, please refer to the guidance of the annotated QRD template.]

5. Como conservar X

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no <rótulo> <embalagem exterior> <frasco> <...>, <após {abreviatura utilizada para prazo de validade}>. <O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.>

<Não utilize este medicamento se verificar {descrição de sinais visíveis de deterioração}>.

<Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização <ou no lixo doméstico>. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.>

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de X

- A(s) substância(s) ativa(s) é (são)...
- O(s) outro(s) componente(s) <(excipiente(s))> é (são) ...

Qual o aspeto de X e conteúdo da embalagem

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

{Nome e endereço}
<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

{Nom/Naam/Name}
<{Adresse/Adres/Anschrift}
B-0000 {Localité/Stad/Stadt}>
Tél/Tel: + {N° de téléphone/Telefoonnummer/
Telefonnummer}
<{e-mail}>

Lietuva

{pavadinimas}
<{adresas}
LT {pašto indeksas} {miestas}>
Tel: +370{telefono numeris}
<{e-mail}>

България

{Име}
<{Адрес}
{Град} {Пощенски код}>
Тел.: + {Телефонен номер}
<{e-mail}>

Luxembourg/Luxemburg

{Nom}
<{Adresse}
L-0000 {Localité/Stadt}>
Tél/Tel: + {N° de téléphone/Telefonnummer}
<{e-mail}>

Česká republika

{Název}
<{Adresa}
CZ {město}>
Tel: +{telefonní číslo}
<{e-mail}>

Danmark

{Navn}
<{Adresse}
DK-0000 {by}>
Tlf: + {Telefonnummer}
<{e-mail}>

Deutschland

{Name}
<{Anschrift}
D-00000 {Stadt}>
Tel: + {Telefonnummer}
<{e-mail}>

Eesti

{Nimi}
<{Aadress}
EE - (Postiindeks) (Linn)>
Tel: +(Telefoninumber)
<{e-mail}>

Ελλάδα

{Όνομα}
<{Διεύθυνση}
GR-000 00 {πόλη}>
Τηλ: + {Αριθμός τηλεφώνου}
<{e-mail}>

España

{Nombre}
<{Dirección}
E-00000 {Ciudad}>
Tel: + {Teléfono}
<{e-mail}>

France

{Nom}
<{Adresse}
F-00000 {Localité}>
Tél: + {Numéro de téléphone}
<{e-mail}>

Hrvatska

{Ime}
<{Adresa}
{Poštanski broj} {grad}>
Tel: + {Telefonski broj}
<{e-mail}>

Magyarország

{Név}
<{Cím}
H-0000 {Város}>
Tel.: +Telefonszám}
<{e-mail}>

Malta

{Isem}
<{Indirizz}
MT-0000 {Belt/Raħal}>
Tel: + {Numru tat-telefon}
<{e-mail}>

Nederland

{Naam}
<{Adres}
NL-0000 XX {stad}>
Tel: + {Telefoonnummer}
<{e-mail}>

Norge

{Navn}
<{Adresse}
N-0000 {poststed}>
Tlf: + {Telefonnummer}
<{e-mail}>

Österreich

{Name}
<{Anschrift}
A-0000 {Stadt}>
Tel: + {Telefonnummer}
<{e-mail}>

Polska

{Nazwa/ Nazwisko}
<{Adres:}
PL – 00 000{Miasto:}>
Tel.: + {Numer telefonu:}
<{e-mail}>

Portugal

{Nome}
<{Morada}
P-0000–000 {Cidade}>
Tel: + {Número de telefone}
<{e-mail}>

România

{Nume}
<{Adresă}
{Oraş} {Cod poştal} – RO>
Tel: + {Număr de telefon}
<{e-mail}>

Ireland

{Name}
<{Address}
IRL - {Town} {Code for Dublin}>
Tel: + {Telephone number}
<{e-mail}>

Ísland

{Nafn}
<{Heimilisfang}
IS-000 {Borg/Bær}>
Sími: + {Símanúmer}
<{Netfang }>

Italia

{Nome}
<{Indirizzo}
I-00000 {Località}>
Tel: + {Numero di telefono}>
<{e-mail}>

Κύπρος

{Όνομα}
<{Διεύθυνση}
CY-000 00 {πόλη}>
Τηλ: + {Αριθμός τηλεφώνου}
<{e-mail}>

Latvija

{Nosaukums}
<{Adrese}
{Pilsēta}, LV {pasta indekss }>
Tel: + {telefona numurs}
<{e-mail}>

Slovenija

{Ime}
<{Naslov}
SI-0000 {Mesto}>
Tel: + {telefonska številka}
<{e-mail}>

Slovenská republika

{Názov}
<{Adresa}
SK-000 00 {Mesto}>
Tel: + {Telefónne číslo}
<{e-mail}>

Suomi/Finland

{Nimi/Namn}
<{Osoite/Adress}
FIN-00000 {Postitoimipaikka/Stad}>
Puh/Tel: + {Puhelinnumero/Telefonnummer}
<{e-mail}>

Sverige

{Namn}
<{Adress}
S-000 00 {Stad}>
Tel: + {Telefonnummer}
<{e-mail}>

United Kingdom

{Name}
<{Address}
{Town} {Postal code} – UK>
Tel: + {Telephone number}
<{e-mail}>

Este folheto foi revisto pela última vez em <{ MM/AAAA }> <{mês de AAAA}>

<Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.>

<Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento <devido à raridade desta doença> <por razões científicas> <por razões éticas>.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.>

<Outras fontes de informação>

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. <Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.>

<Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.><A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:>

Anexo 6 – Resumo Geral de Qualidade. Disponível em:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002725.pdf

Module 2.3 Quality Overall Summary

The Quality Overall Summary (QOS) is a summary that follows the scope and the outline of the Body of Data in Module 3. The QOS should not include information, data or justification that was not already included in Module 3 or in other parts of the CTD.

The QOS should include sufficient information from each section to provide the Quality reviewer with an overview of Module 3. The QOS should also emphasise critical key parameters of the product and provide, for instance, justification in cases where guidelines were not followed. The QOS should include a discussion of key issues that integrates information from sections in the Quality Module and supporting information from other Modules (e.g. qualification of impurities via toxicological studies discussed under the CTD-S module), including cross-referencing to volume and page number in other Modules.

This QOS normally should not exceed 40 pages of text, excluding tables and figures. For biotech products and products manufactured using more complex processes, the document could be longer but normally should not exceed 80 pages of text (excluding tables and figures).

The *italicised* text below indicates where tables, figures, or other items can be imported directly from Module 3.

INTRODUCTION

The introduction should include proprietary name, non-proprietary name, European Pharmacopoeia name or common name of the drug substance, company name, dosage form(s), strength(s), route of administration according to the current version of the Standard Terms of the European Pharmacopoeia and proposed indication(s)

2.3.S DRUG SUBSTANCE (NAME, MANUFACTURER)

2.3.S.1 General Information (name, manufacturer)

Information from 3.2.S.1 should be included.

2.3.S.2 Manufacture (name, manufacturer)

Information from 3.2.S.2 should be included:

- Information on the manufacturer;

NTA, Vol. 2B-CTD, Module 2, edition July 2003

Page 6

- A brief description of the manufacturing process (including, for example, reference to starting materials, critical steps, and reprocessing) and the controls that are intended to result in the routine and consistent production of material(s) of appropriate quality;
- *A flow diagram, as provided in 3.2.S.2.2;*
- A description of the Source and Starting Material and raw materials of biological origin used in the manufacture of the drug substance, as described in 3.2.S.2.3;
- A discussion of the selection and justification of critical manufacturing steps, process controls, and acceptance criteria. Highlight critical process intermediates, as described in 3.2.S.2.4;
- A description of process validation and/or evaluation, as described in 3.2.S.2.5.
- A brief summary of major manufacturing changes made throughout development and conclusions from the assessment used to evaluate product consistency, as described in 3.2.S.2.6. The QOS should also cross-refer to the non-clinical and clinical studies that used batches affected by these manufacturing changes, as provided in the CTD-S and CTD-E modules of the dossier.

2.3.S.3 Characterisation (name, manufacturer)

For NCE:

A summary of the interpretation of evidence of structure and isomerism, as described in

3.2.S.3.1, should be included.

When a drug substance is chiral, it should be specified whether specific stereoisomers or a mixture of stereoisomers have been used in the nonclinical and clinical studies, and information should be given as to the stereoisomer of the drug substance that is to be used in the final product intended for marketing.

For Biotech:

A description of the desired product and product-related substances and a summary of general properties, characteristic features and characterisation data (for example, primary and higher order structure and biological activity), as described in 3.2.S.3.1, should be included.

For NCE and Biotech:

The QOS should summarise the data on potential and actual impurities arising from the synthesis, manufacture and/or degradation, and should summarise the basis for setting the acceptance criteria for individual and total impurities. The QOS should also summarise the impurity levels in batches of the drug substance used in the non-clinical studies, in the clinical trials, and in typical batches manufactured by the proposed commercial process. The QOS should state how the proposed impurity limits are qualified.

A tabulated summary of the data provided in 3.2.S.3.2, with graphical representation, where appropriate should be included.

2.3.S.4 Control of Drug Substance (name, manufacturer)

NTA, Vol. 2B-CTD, Module 2, edition July 2003

Page 7

A brief summary of the justification of the specification(s), the analytical procedures, and validation should be included.

Specification from 3.2.S.4.1 should be provided.

A tabulated summary of the batch analyses from 3.2.S.4.4, with graphical representation where appropriate, should be provided.

2.3.S.5 Reference Standards or Materials (name, manufacturer)

Information from 3.2.S.5 (tabulated presentation, where appropriate) should be included.

2.3.S.6 Container Closure System (name, manufacturer)

A brief description and discussion of the information, from 3.2.S.6 should be included.

2.3.S.7 Stability (name, manufacturer)

This section should include a summary of the studies undertaken (conditions, batches, analytical procedures) and a brief discussion of the results and conclusions, the proposed storage conditions, retest date or shelf-life, where relevant, as described in 3.2.S.7.1.

The post-approval stability protocol, as described in 3.2.S.7.2, should be included.

A tabulated summary of the stability results from 3.2.S.7.3, with graphical representation where appropriate, should be provided.

2.3.P DRUG PRODUCT (NAME, DOSAGE FORM)

2.3.P.1 Description and Composition of the Drug Product (name, dosage form)

Information from 3.2.P.1 should be provided.

Composition from 3.2.P.1 should be provided.

2.3.P.2 Pharmaceutical Development (name, dosage form)

A discussion of the information and data from 3.2.P.2 should be presented.

A tabulated summary of the composition of the formulations used in clinical trials and a presentation of dissolution profiles should be provided, where relevant.

2.3.P.3 Manufacture (name, dosage form)

Information from 3.2.P.3 should include:

NTA, Vol. 2B-CTD, Module 2, edition July 2003

Page 8

- Information on the manufacturer.
- A brief description of the manufacturing process and the controls that are intended to result in the routine and consistent production of product of appropriate quality.
- *A flow diagram, as provided under 3.2.P.3.3.*
- A brief description of the process validation and/or evaluation, as described in 3.2.P.3.5.

2.3.P.4 Control of Excipients (name, dosage form)

A brief summary on the quality of excipients, as described in 3.2.P.4, should be included.

2.3.P.5 Control of Drug Product (name, dosage form)

A brief summary of the justification of the specification(s), a summary of the analytical procedures and validation, and characterisation of impurities should be provided.

Specification(s) from 3.2.P.5.1 should be provided.

A tabulated summary of the batch analyses provided under 3.2.P.5.4, with graphical representation where appropriate should be included.

2.3.P.6 Reference Standards or Materials (name, dosage form)

Information from 3.2.P.6 (tabulated presentation, where appropriate) should be included.

2.3.P.7 Container Closure System (name, dosage form)

A brief description and discussion of the information in 3.2.P.7 should be included.

2.3.P.8 Stability (name, dosage form)

A summary of the studies undertaken (conditions, batches, analytical procedures) and a brief discussion of the results and conclusions of the stability studies and analysis of data should be included. Conclusions with respect to storage conditions and shelf-life and, if applicable, in-use storage conditions and shelf-life should be given.

A tabulated summary of the stability results from 3.2.P.8.3, with graphical representation where appropriate, should be included.

The post-approval stability protocol, as described in 3.2.P.8.2, should be provided.

NTA, Vol. 2B-CTD, Module 2, edition July 2003

Page 9

2.3.A APPENDICES

2.3.A.1 Facilities and Equipment (name, manufacturer)

Biotech:

A summary of facility information described under 3.2.A.1 should be included.

2.3.A.2 Adventitious Agents Safety Evaluation (name, dosage form, manufacturer)

A discussion on measures implemented to control endogenous and adventitious agents in production should be included.

A tabulated summary of the reduction factors for viral clearance from 3.2.A.2, should be provided.

2.3.A.3 Excipients

2.3.R REGIONAL INFORMATION

A brief description of the information specific for the region, as provided under “3.2.R” should be included, where appropriate.

Anexo 7 - Exposição diária para produtos cosméticos. Retirado de SCCS Notes of Guidance, 7ª revisão.

Product type	Estimated daily amount applied	Relative amount applied (mg/kg bw/day)	Retention factor ¹	Calculated daily exposure (g/day)	Calculated relative daily exposure (mg/kg bw/day)
Bathing, showering					
Shower gel	18.67 g	279.20	0.01	0.19	2.79
Hand wash soap ²	20.00 g	-	0.01	0.20 ³	3.33
Hair care					
Shampoo	10.46 g	150.49	0.01	0.11	1.51
Hair conditioner ²	3.92 g	-	0.01	0.04	0.60
Hair styling products	4.00 g	57.40	0.1	0.40	5.74
Semi-permanent hair dyes (and lotions) ²	35 ml (per application)	-	0.1	Not calculated	-
Oxidative/permanent hair dyes ²	100 ml (per application)	-	0.1	Not calculated ⁴	-
Skin care					
Body lotion	7.82 g	123.20	1.0	7.82	123.20
Face cream	1.54 g	24.14	1.0	1.54	24.14
Hand cream	2.16 g	32.70	1.0	2.16	32.70
Make-up					
Liquid foundation	0.51 g	7.90	1.0	0.51	7.90
Make-up remover ²	5.00 g	-	0.1	0.50	8.33
Eye shadow ²	0.02 g	-	1.0	0.02	0.33
Mascara ²	0.025 g	-	1.0	0.025	0.42
Eyeliner ²	0.005 g	-	1.0	0.005	0.08
Lipstick, lip salve	0.057 g	0.90	1.0	0.057	0.90
Deodorant					
Deodorant non-spray	1.50 g	22.08	1.0	1.50	22.08
Deodorant aerosol spray (ethanol-based) ⁵	1.43 g	20.63	1.0	1.43	20.63
Deodorant spray (not ethanol-based)	0.69 g	10.00	1.0	0.69	10.00
Oral hygiene					
Toothpaste (adult)	2.75 g	43.29	0.05	0.138	2.16
Mouthwash	21.62 g	325.40	0.10	2.16	32.54