

Cátia Filipa de Melo Madail

Relatório de Estágio em Indústria Farmacêutica

Relatório de estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.^a Catarina Joana Dias Neto Pratas Cardoso e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Julho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Cátia Filipa de Melo Madail, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2008108395, 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, 11 de Julho de 2014.

(Cátia Filipa de Melo Madail)

A Orientadora,

(Dra. Catarina Joana Dias Neto Pratas Cardoso)

A Estagiária,

(Cátia Filipa de Melo Madail)

Agradecimentos

À Dr.^a Catarina Cardoso, diretora executiva e membro do conselho de administração da Phagecon, pela oportunidade e pela forma como a empresa me permitiu aprender, crescer e sentir útil.

Ao Dr. Ricardo Ferreira, responsável pelo Sistema de Gestão de Qualidade, pelas explicações e questões muitas vezes colocadas, pelo apoio, acompanhamento e calma, demonstrando que os erros são naturais e que com eles aprendemos muito.

À Dra. Cristina Neto, colaboradora do *Quality Department*, por toda a disponibilidade, apoio, confiança, companheirismo e por toda paciência e serenidade demonstradas.

Ao Dr. Augusto Costa, responsável pelo *Regulatory Affairs Department*, pela aprendizagem, pela paciência e por toda a confiança.

À Dra. Catarina Madanêlo e ao Dr. Marco Rafael, colaboradores do *Regulatory Affairs Department* por todos os ensinamentos e pela disponibilidade.

Ao Dr. Hugo Pessoa, responsável pelo *Business Development* e à Dra. Sara Jesus, responsável pelo *Pharmacovigilance & Scientific Department* pela possibilidade de conhecer o vosso trabalho.

À Daniela Monteiro, minha colega de estágio, pela interajuda e pelos momentos partilhados.

A toda a equipa da Phagecon pela excelente disposição, pela prontidão em ajudar e em tirar as minhas dúvidas e por fazerem sentir-me em casa.

ÍNDICE

Lista de Abreviaturas	2
1. Notas Introdutórias	3
2. Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.....	4
2.1 Sistema de Gestão de Qualidade.....	4
2.2 Política da Qualidade.....	5
3. Atividades desenvolvidas no âmbito da Qualidade.....	6
3.1 Sistema de Gestão de Qualidade.....	6
3.1.1 Plano Anual de Formação	7
3.1.2 Fornecedores e Serviços Subcontratados.....	8
3.1.3 Documentação do SGQ.....	9
3.2 Registo de Dispositivos Médicos	10
3.3 Licenciamento de Distribuição por Grosso.....	11
4. Atividades no âmbito dos Assuntos Regulamentares	14
4.1 Elaboração/Revisão de RCM, FI e Rotulagem.....	14
4.2 Autorização de Fabrico para Exportação	15
4.3 Alterações ao termos de AIM.....	16
5. <i>Business Development Department</i>	19
6. <i>Pharmacovigilance & Scientific Department</i>	20
7. Análise SWOT	21
8. Notas Finais	24
9. Referências bibliográficas.....	25
10. Anexos	29

Lista de Abreviaturas

- AD – *Administrative Department*
- AFE – Autorização de Fabrico para Exportação
- AIM – Autorização de Introdução no Mercado
- BBD – *Business Development Department*
- CDM – Código do Dispositivo Médico
- DIL – Direção de Inspeção e Licenciamento
- DIVs – Dispositivos Médicos para diagnóstico *in vitro*
- DMs – Dispositivos Médicos
- DSUR – *Development Safety Update Report*
- EDQM – *European Directorate for the Quality of Medicines*
- EEE – Espaço Económico Europeu
- EMA – *European Medicines Agency*
- EU – União Europeia
- FI – Folheto Informativo
- INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
- MedDRA – *Medicinal Dictionary for Regulatory Activities*
- PAF – Plano Anual de Formação
- PSUR – *Periodic Safety Update Report*
- PV & SC – *Pharmacovigilance & Scientific Department*
- QD – *Quality Department*
- QRD – *Quality Review of Documents*
- RAD – *Regulatory Affairs Department*
- RAM – Reação Adversa ao Medicamento
- RCM – Resumo das Características do Medicamento
- RPS – Relatórios Periódicos de Segurança
- SDIV – Sistema de registo *online* para notificação de dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro*
- SGQ – Sistema de Gestão de Qualidade
- SMUH-ALTER – Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano

I. Notas Introdutórias

O estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas constitui a última etapa para a conclusão da formação académica do futuro farmacêutico, bem como o primeiro grande contacto com o mercado de trabalho do sector farmacêutico. Reveste-se, por isso, de elevada importância dado que é um período de intensa aprendizagem e de contacto com uma realidade que requer a aplicação prática dos conhecimentos adquiridos ao longo do percurso académico.

Segundo o artigo 77.º do Decreto-Lei nº 288/2001 de 10 de Novembro ^[1], onde é descrito o ato farmacêutico, integram, entre outros, o conteúdo desse ato: “b) *Registo, fabrico e controlo dos medicamentos de uso humano e veterinário e dos dispositivos médicos;*”, “h) *Informação e consulta sobre medicamentos de uso humano e veterinário e sobre dispositivos médicos, sujeitos e não sujeitos a prescrição médica, junto de profissionais de saúde e de doentes, de modo a promover a sua correta utilização;*” e “i) *Acompanhamento, vigilância e controlo de distribuição, dispensa e utilização de medicamentos de uso humano e veterinário e de dispositivos médicos.*” É nestas alíneas que se enquadra o estágio curricular na área da Qualidade e dos Assuntos Regulamentares correspondendo a uma excelente oportunidade para aplicar os conhecimentos teóricos adquiridos durante a formação académica, nomeadamente pelas unidades curriculares Gestão e Garantia de Qualidade e Assuntos Regulamentares.

O estágio foi realizado na Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda. (doravante escrita como Phagecon) no *Quality Department (QD)* e no *Regulatory Affairs Department (RAD)*. Paralelamente, tive a oportunidade de conhecer o funcionamento do *Business Development Department (BDD)* e do *Pharmacovigilance & Scientific Department (PV & SC)*.

O presente relatório tem por objetivo descrever o trabalho por mim desenvolvido na Phagecon, bem como o seu funcionamento e gestão interna, salvaguardando assuntos alvo de sigilo ou confidencialidade.

2. Phagecon – Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.

A Phagecon é uma empresa vocacionada para o sector farmacêutico, de capitais exclusivamente nacionais e fundada em Janeiro de 2006, que atualmente desenvolve atividade a nível nacional e internacional, apoiando estrategicamente diversas empresas nas suas atividades no mercado de medicamentos e produtos de saúde ^[2].

Num contexto de exigência crescente do sector farmacêutico, a Phagecon surge como um aliado estratégico, de elevado nível de especialização técnica e científica, oferecendo aos seus parceiros soluções diferentes e dinamizadoras, baseadas numa gama alargada de serviços especializados de consultoria em Assuntos Regulamentares, Farmacovigilância, Assuntos Médicos e Científicos e Assuntos Farmacêuticos ^[3].

A Phagecon encontra-se organizada por Departamentos, num total de 5, sendo cada um dotado de colaboradores profissionais e proactivos, levando a Phagecon ao nível da excelência. Os Departamentos que integram a Phagecon são o *Administrative Department* (AD), o *Business Development Department* (BBD), o *Regulatory Affairs Department* (RAD), o *Pharmacovigilance & Scientific Department* (PV & SC) e o *Quality Department* (QD), tendo cada um funções específicas e bem definidas. A liderança e coordenação de todas as atividades desenvolvidas pelos vários departamentos são da responsabilidade da Direção Executiva, na pessoa da Dr.^a Catarina Cardoso, que detém a máxima liderança e, com ela, responsabilidade ^[3].

2.1 Sistema de Gestão de Qualidade ^[3]

Tendo em conta o atual mundo dos negócios, a Phagecon acredita que o processo de crescimento e afirmação só pode ser alcançado se conseguir melhorar permanentemente a capacidade de resposta às constantes exigências do mercado. Dessa forma, o cumprimento de requisitos e a capacidade de deter uma estrutura organizacional sólida e capaz de assegurar uma resposta efetiva, indo ao encontro da satisfação do cliente, são pontos essenciais.

A implementação do Sistema de Gestão de Qualidade (SGQ), baseada na norma ISO 9001:2008 ^[4], foi fundamentada na consciencialização que este modelo apoia o formato de gestão que a empresa pretendia seguir. O SGQ permitiu a reorganização dos processos internos, contribuindo para uma melhoria competitiva, assegurando e demonstrando

capacidade intrínseca à empresa de fornecer produtos e serviços que cumprem com as disposições aplicáveis, tendo sempre em vista a satisfação do cliente e o sucesso conjunto.

O SGQ assenta numa abordagem por processos interligados entre si, onde o resultado (saída) de um processo consiste no elemento que ativa (entrada) outro processo. Assim, avaliando e melhorando as interações e influências entre os vários processos, é possível garantir mais eficiência e mais eficácia.

O SGQ da Phagecon possui 8 processos, cada um deles gerido por um responsável da Phagecon de acordo com as competências e responsabilidades definidas para cada departamento. Desta forma, cada processo tem uma finalidade e um responsável que lhe está associado. As atividades presentes nos processos são agrupadas de acordo com o seu encadeamento lógico dando origem a um mapa de processos. Os processos são assegurados internamente, mas por vezes, dentro dos processos, algumas atividades podem ser asseguradas por meio da subcontratação de serviços ou recursos a um fornecedor.

2.2 Política da Qualidade ^[3]

A Phagecon rege-se por uma Política de Qualidade que deve ser entendida como o documento central de toda a organização. Desse modo, a Política da Qualidade deve ser divulgada e interiorizada por todos os colaboradores, refletindo-se nas ações, decisões e comportamentos da organização. Essa política encontra-se assente em 3 princípios: Visão, Missão e Prioridades Estratégicas.

- **VISÃO**

É definida como as ambições de longo curso, ou seja, a empresa procura ser financeiramente sólida, implantada à escala global e reconhecida pela sua competência.

- **MISSÃO**

É definida como a forma de atuação escolhida pela empresa na relação com as partes interessadas, com ênfase para os clientes. Deste modo, a Missão visa contribuir para o sucesso do setor farmacêutico, com foco na indústria farmacêutica e distribuição por grosso, disponibilizando a solução com abordagens inovadoras, serviços personalizados e um corpo de conhecimento qualificado.

- **PRIORIDADES ESTRATÉGICAS**

Consistem nas opções centrais da organização no sentido de atingir a Visão. Assim, para responder adequadamente aos clientes, a Phagecon aposta na melhoria contínua, focando as suas energias nas seguintes prioridades:

- Melhoria contínua do SGQ;
- Cumprimento dos requisitos legais e normativos;
- Gestão de conhecimento;
- Portfólio robusto e em constante renovação;
- Conhecimento claro das necessidades do sector e de cada cliente.

3. Atividades desenvolvidas no âmbito da Qualidade

3.1 Sistema de Gestão de Qualidade

A Phagecon, como já referido, é uma empresa certificada pela ISO 9001:2008 ^[4]. Esta certificação foi atribuída pela empresa Bureau Veritas, em 2011, e seguiram-se dois anos de acompanhamento.

No período de realização do meu estágio, a Phagecon preparava-se para o ciclo de Recertificação. Por essa razão, a maioria das atividades que desenvolvi focaram-se na revisão do Sistema de Gestão de Qualidade, uma vez que era necessário preparar a documentação para a auditoria.

A ISO 9001:2008 ^[4] é estruturada por 23 requisitos que apresentam as seguintes grandes cláusulas:

4 - Sistema de gestão da qualidade (2 requisitos)

Requisitos gerais, Requisitos da documentação;

5 - Responsabilidade da gestão (6 requisitos)

Comprometimento da gestão, Focalização no cliente, Política e objetivos da qualidade, Planeamento do SGQ, Responsabilidade, auditoria e comunicação, Revisão pela gestão;

6 - Gestão de recursos (4 requisitos)

Provisão de recursos, Recursos humanos, Infraestrutura, Ambiente de trabalho;

7 - Realização do produto (6 requisitos)

Planeamento da realização do produto, Processos relacionados com o cliente, Conceção e desenvolvimento, Compras, Produção e fornecimento do serviço, Controlo do equipamento de monitorização e de medição;

8 - Medição análise e melhoria (5 requisitos)

Generalidades, Monitorização e Medição, Controlo do produto não conforme, Análise de dados, Melhoria;

Foi com base nestes requisitos que executei várias tarefas, no *Quality Department*, no decorrer do meu estágio.

3.1.1 Plano Anual de Formação

Uma das tarefas que realizei foi a atualização do Plano Anual de Formação (PAF). Segundo a norma ISO 9001:2008 ^[4], a organização deve “e) *manter registos apropriados da escolaridade, formação, saber fazer e experiência*” relativamente à competência, formação e consciencialização dos recursos humanos (requisito 6.2.2). Assim, é requisito da norma a existência de registos relativos às formações dadas e recebidas pelos colaboradores da empresa. O registo das formações é realizado ao longo do ano sendo necessário, também, avaliar a eficácia das mesmas.

As formações recebidas pelos colaboradores fora da Phagecon necessitam de registo e, sempre que possível, da disponibilização, em rede, de materiais de apoio. No caso das formações internas, ou seja, formações onde o formador e os formandos são da empresa, é necessário a existência de documentação, em rede e em papel, arquivada num *dossier* próprio. Essa documentação consiste na folha de presenças e no programa da formação.

O meu contributo consistiu na análise das formações realizadas, canceladas e adiadas, na verificação da documentação relativa às mesmas e na organização dos documentos a arquivar. Com base nas formações realizadas no ano 2013 procedi, também, à atualização das fichas de funcionário dos colaboradores.

O PAF é um documento elaborado para cada ano que contempla o planeamento das formações. No documento é adicionada informação base como o nome da formação, o formador, os formandos, os dias e os objetivos da formação. Paralelamente existe um campo onde se realiza a avaliação da formação, com base na eficácia ou pouca eficácia da mesma, para cada um dos formandos. Da avaliação individual de cada formação resulta um valor médio final (média da taxa de eficácia) representativo do contributo das formações para os colaboradores.

3.1.2 Fornecedores e Serviços Subcontratados

“ A organização deve avaliar e selecionar fornecedores com base nas suas aptidões para fornecer produto de acordo com os requisitos da organização. Devem ser estabelecidos critérios para seleção, avaliação e reavaliação. Os registos dos resultados de avaliação e de quaisquer ações necessárias resultantes das avaliações devem ser mantidos.” Este é outro requisito da norma ISO 9001:2008 ^[4] relativamente ao Processo de compra (requisito 7.4.1) no qual a minha colaboração recai.

Cada fornecedor ou serviço subcontratado deve possuir uma ficha de fornecedor, com os seus dados, e uma ficha de avaliação onde é avaliado o seu desempenho. O preenchimento dessa ficha realiza-se com base numa Política de Qualificação onde estão estabelecidos os critérios para a avaliação.

Por outro lado, a Phagecon possui um Procedimento Escrito para a seleção e avaliação dos fornecedores. Esse procedimento tem por objetivo formalizar os fornecedores utilizados no âmbito da atividade da empresa, sendo que o procedimento é aplicável a todos os fornecedores (materiais ou serviços) cuja atividade tem impacto no funcionamento do sistema da empresa e no serviço que a empresa presta aos seus clientes. ^[5] O procedimento estabelece uma classificação qualitativa com base numa avaliação prévia, quantitativa, dos fornecedores. Assim, da aplicação da Política de Qualificação resulta um valor numérico que é depois cruzado com a informação presente no procedimento escrito, permitindo desta forma a classificação dos fornecedores como preferenciais, de confiança, cumpridores ou negativos.

A minha cooperação passou por atualizar as fichas de fornecedores, elaborar as fichas de avaliação para cada fornecedor e ajudar nas respetivas avaliações. Após as avaliações elaborei a Lista de Gestão de Fornecedores que possui um resumo das avaliações dos fornecedores do ano transato bem como de possíveis medidas de melhoria de desempenho. Toda esta informação foi depois impressa e arquivada devidamente.

3.1.3 Documentação do SGQ

A norma ISO 9001:2008 ^[4] estabelece como generalidades dos requisitos da documentação (requisito 4.2.1) “ c) *procedimentos documentados e registos*”. Desses procedimentos documentados alguns são de carácter obrigatório, nomeadamente, os procedimentos documentados para o Controlo dos documentos, o Controlo dos registos, as Auditorias e Inspeções, o Controlo de produto não conforme, as Ações corretivas e as Ações preventivas.

Para a auditoria foi necessário verificar todos estes procedimentos, processo que fui acompanhando ao longo do estágio.

Um procedimento documentado para o controlo de documentos deve ser estabelecido “f) *para assegurar que os documentos de origem externa determinados pela organização como necessários para o planeamento e operação do sistema de gestão da qualidade são identificados e a sua distribuição controlada*” (requisito 4.2.3) ^[4]. Nesse sentido verifiquei a lista de documentos externos da Phagecon, anotei os documentos em falta e procedi à respetiva atualização.

Por fim, ajudei na revisão de alguns documentos que fazem parte do sistema documental do SGQ, nomeadamente instruções de trabalho e documentos de registo.

3.2 Registo de Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos (DMs) são importantes instrumentos de saúde que englobam um vasto conjunto de produtos. São destinados, pelo seu fabricante, a serem utilizados especificamente para fins de diagnóstico ou terapêuticos, cujo principal efeito pretendido no corpo humano não seja alcançado por meios farmacológicos, metabólicos ou imunológicos ^[6]. Os DMs são integrados nas classes I, IIa, IIb e III, tendo em conta a vulnerabilidade do corpo humano e atendendo aos potenciais riscos decorrentes da conceção técnica e do fabrico. A classificação é atribuída pelo fabricante com base nas regras de classificação do anexo IX do Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho ^[6].

Os DMs, com exceção dos feitos por medida e dos destinados à investigação clínica, só podem circular no Mercado Europeu se apresentarem aposta a marcação CE como prova da sua conformidade com os requisitos essenciais que lhe são aplicáveis. Esta marcação tem um grafismo próprio devendo ser anexada pelo fabricante de forma legível, visível e indelével. Deve, também, ser acompanhada do número de identificação atribuído ao organismo notificado responsável pela realização dos procedimentos de avaliação de conformidade ^[6].

O artigo 41.º do Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho ^[6] determina o registo de distribuidores relativamente aos DMs colocados no mercado. Este registo é essencial para o conhecimento dos dispositivos colocados no mercado e dos agentes económicos envolvidos na sua cadeia de distribuição garantindo assim a sua rastreabilidade no mercado. Também os distribuidores de dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (DIVs), que operam no mercado nacional, devem comunicar os DIVs que distribuem, de acordo com o estabelecido no artigo 12.º do Decreto-Lei n.º 189/2000 de 12 de Agosto ^[7].

O registo *online* para registo de DMs pelos seus distribuidores tem vindo a ser remodelado de forma a melhor dar resposta às necessidades dos utilizadores. Atualmente, o INFARMED, I.P. possui um novo sistema de registo *online* para notificação de dispositivos médicos e dispositivos médicos para diagnóstico *in vitro* (SDIV) onde, para além da informação do antigo modelo, é requerido, para cada dispositivo médico, a adição do folheto de instruções e da rotulagem.

No registo de um novo dispositivo médico é necessário a criação de uma notificação, a qual origina um ID. Um ID é um código numérico que inclui um conjunto de referências de DMs sendo que cada referência é codificada por um CDM (Código do Dispositivo Médico – código interno atribuído pelo INFARMED, I.P.) que permite uma maior rastreabilidade dos dispositivos por parte da autoridade competente.

No decorrer do estágio surgiu a possibilidade de fazer o registo de dispositivos médicos no SDIV para um distribuidor. Os ID já se encontravam criados e a minha função foi anexar o folheto de instruções e a rotulagem, para cada dispositivo médico, para que assim fosse possível a submissão do registo. Foi necessário, antes de introduzir os anexos na plataforma *online*, verificar se todas as rotulagens obedeciam aos requisitos da legislação, nomeadamente se estavam traduzidas para português, se tinham a marcação CE e se tinham indicação do modelo, do fabricante e, caso aplicável, do mandatário. O mandatário representa o fabricante quando este não dispõe de sede social na União Europeia. Permite, desta forma, que as autoridades competentes possam interpelar o fabricante relativamente a questões relacionadas com a conformidade dos dispositivos.

Após a verificação das rotulagens e dos folhetos de instruções efetuei o carregamento dessa informação no SDIV e procedi à respetiva submissão do registo.

3.3 Licenciamento de Distribuição por Grosso

O Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto ^[8], na sua redação atual, classifica a distribuição por grosso como a *“atividade de abastecimento, posse, armazenagem ou fornecimento de medicamentos destinados à transformação, revenda ou utilização em serviços médicos, unidades de saúde e farmácias, excluindo o fornecimento ao público”*. Segundo os artigos 94.º e 95.º do Decreto-Lei citado, esta atividade depende sempre da autorização do INFARMED, I.P. exceto para os titulares de uma autorização de fabrico que procedam à distribuição dos medicamentos por si fabricados.

Durante o estágio colaborei na compilação da documentação necessária para um pedido de licenciamento de distribuição por grosso. Esse pedido aplicava-se a medicamentos de uso humano, a dispositivos médicos e a substâncias controladas. O INFARMED, I.P. possui, no seu portal, uma lista dos documentos necessários para cada pedido, bem como as minutas (requerimento e termo de responsabilidade) a preencher pelo requerente.

O processo de obtenção de autorização para o exercício da atividade de distribuição por grosso de medicamentos de uso humano requer um dossiê com toda a documentação indicada nas instruções de processo (anexo I). Após toda a informação estar compilada é entregue pessoalmente, nas instalações do INFARMED, I.P., ou é enviada por correio ao cuidado da Direção de Inspeção e Licenciamento (DIL) do INFARMED, I.P.. Este verifica, no prazo de 10 dias úteis, a regularidade do requerimento solicitando ao interessado, se for caso disso, elementos e esclarecimentos adicionais. O exercício da atividade de distribuição por grosso de medicamentos, segundo o artigo 97.º do Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto ^[8], apenas é autorizado no caso de o requerente dispor de uma direção técnica que assegure, de modo efetivo e permanente, a qualidade das atividades desenvolvidas no local para o qual é concedida a autorização e de instalações e equipamentos adequados e com capacidade para assegurar uma boa conservação e distribuição dos medicamentos. Assim, após verificar a regularidade da apresentação do requerimento, o INFARMED, I.P. determina a realização, no prazo máximo de 30 dias, de vistoria às instalações onde o requerente pretende exercer a atividade. No prazo de 30 dias, contados da data da realização da vistoria, o INFARMED, I.P. comunica ao requerente a decisão ^[8].

O exercício da atividade de distribuição por grosso de dispositivos médicos está sujeito a notificação da autoridade competente e à fiscalização por parte desta. A notificação é efetuada com a antecedência mínima de 60 dias relativamente ao início do exercício da atividade, sendo que, este só é permitido no caso de o requerente dispor de um responsável técnico, que assegure a qualidade das atividades desenvolvidas e de instalações e equipamentos adequados e com capacidade para assegurar um bom armazenamento, conservação e distribuição dos dispositivos médicos, de modo a manter os seus requisitos de desempenho e segurança. O INFARMED, I.P. verifica a regularidade da notificação e determina a realização de vistoria das instalações onde o requerente pretende exercer a atividade. Caso a vistoria não tenha lugar no prazo de 60 dias, a contar da data de receção da notificação, o requerente pode iniciar a atividade ficando sujeito a vistoria posterior e à decisão sobre essa mesma vistoria ^[6]. A documentação necessária para a notificação do exercício da atividade de distribuição por grosso de dispositivos médicos encontra-se listada no anexo II. Após toda a informação estar compilada é entregue pessoalmente nas instalações do INFARMED, I.P. ou é enviada por correio ao cuidado da DIL.

O Decreto-Lei n.º15/93 de 22 de Janeiro ^[9] define o regime jurídico aplicável ao tráfico e consumo de estupefacientes e substâncias psicotrópicas e nomeia o INFARMED, I.P. como o responsável por conceder as autorizações e por fiscalizar todas as atividades inerentes. Da mesma forma, o Decreto-Regulamentar n.º 61/94, de 12 de Outubro ^[10] estabelece as regras relativas ao controlo do mercado lícito de estupefacientes e substâncias psicotrópicas. É com base nesta legislação que se elabora o pedido de autorização para comercialização por grosso. O despacho de autorização é notificado ao requerente, no prazo de 10 dias a contar da data de emissão do pedido, e nele são fixadas as condições especiais a observar pelo requerente ^[10]. É de realçar que as autorizações são intransmissíveis, não podendo ser cedidas ou utilizadas por outrem, e só são concedidas a entidades cujos titulares ou representantes legais ofereçam suficientes garantias de idoneidade moral e profissional ^[9]. Assim, este pedido de autorização obriga a existência dos registos criminais de todos os membros do Conselho de Administração ou do(s) gerente(s) da sociedade e do diretor técnico. Para a elaboração deste pedido de autorização é necessário organizar toda a documentação indicada no anexo III e entregar no INFARMED, I.P. da mesma forma que nos pedidos anteriores.

O titular de autorização de exercício da atividade de distribuição por grosso de medicamentos de uso humano e de dispositivos médicos deve cumprir as normas das boas práticas de distribuição, estabelecidas pelas Diretrizes de 5 de Novembro de 2013 ^[11] e pela Portaria n.º 348/98 de 15 de Junho ^[12], nomeadamente no que respeita às condições de conservação, armazenamento, transporte e recolha de medicamentos.

4. Atividades no âmbito dos Assuntos Regulamentares

4.1 Elaboração/Revisão de RCM, FI e Rotulagem

O Resumo das Características do Medicamento (RCM), o Folheto Informativo (FI) e a Rotulagem são textos fundamentais que acompanham o medicamento durante o seu ciclo de vida no mercado e são documentos essenciais para a atribuição de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM), tal como referido no artigo 8.º da Diretiva 2001/83/CE de 6 de Novembro de 2001 ^[13].

O RCM é definido como sendo o documento onde consta a informação básica de segurança e eficácia do medicamento sendo direcionado para o profissional de saúde. O FI é elaborado com base na informação presente no RCM, contudo é dirigido para a população geral. A rotulagem corresponde às menções contidas no acondicionamento primário e no acondicionamento secundário dos medicamentos.

O RCM, o FI e a Rotulagem devem ser redigidos de acordo com o *Quality Review of Documents (QRD)* da *European Medicines Agency (EMA)*, cujo *template* pode ser encontrado no *website* da EMA em diversas línguas ^[14].

O texto do RCM deve ser desenvolvido consoante as informações clínicas e não clínicas do medicamento, seguindo as linhas orientadoras do QRD, a *guideline* do RCM (“*A Guideline on Summary of Product Characteristics*” ^[15]) e os apêndices existentes ^[14]. Os *standard terms* do EDQM (*European Directorate for the Quality of Medicines*) ^[16] para formas farmacêuticas, modos e vias de administração e recipientes, e os termos MedDRA (*Medicinal Dictionary for Regulatory Activities*) ^[17] para classificar a informação de reações adversas também são usados como orientações na elaboração do RCM. O FI contém a informação do RCM resumida e simplificada permitindo à população, que engloba vários grupos etários e diversos níveis de habilitações literárias, compreender as informações de uso sobre o medicamento. A rotulagem apresenta-se como sendo a primeira informação que o utente lê sobre o medicamento, uma vez que se encontra na cartonagem do produto. Também a cartonagem apresenta uma estrutura que deve ser seguida, distinguindo-se a rotulagem que deve constar no acondicionamento secundário (não se encontra em contacto com fármaco), no acondicionamento primário (em contacto com fármaco), em blisters/fitas e em pequenas unidades de acondicionamento primário (acondicionamento primário com menos de 10 ml) ^[14].

No decorrer do estágio no *Regulatory Affairs Department* fui responsável pela elaboração de rotulagens de acondicionamento primário e secundário. Para tal, usei como apoio o QRD e os *standard terms*, e num dos casos foi necessário ter especial atenção, uma vez que a Diretiva 2001/83/CE de 6 de Novembro de 2001 ^[13] indica que quando se trata de um produto injetável, de uma preparação tópica ou de um colírio todos os excipientes devem ser mencionadas na rotulagem. Existe, por outro lado, uma *guideline* que estabelece a lista de excipientes de menção obrigatória que devem estar presentes nas rotulagens e nos Fls ^[18]. Procedi, também, à tradução de Fls de alguns medicamentos genéricos e à validação de *mockups* de rotulagens e de Fl.

4.2 Autorização de Fabrico para Exportação

A principal tarefa que realizei no *Regulatory Affairs Department* foi a instrução de um Pedido de Autorização de Fabrico para Exportação (AFE) de quarto medicamentos.

Um Pedido de AFE é um pedido nacional submetido à autoridade reguladora do país onde se situa o fabricante de produto acabado, neste caso o INFARMED, I.P., que permite ao fabricante de produto acabado produzir, em território nacional, medicamentos com destino único a mercados externos. Esses medicamentos não necessitam, assim, de uma Autorização de Introdução no Mercado (AIM) nacional para serem exportados para os mercados externos ao Espaço Económico Europeu (EEE).

O Pedido de AFE em Portugal tem uma estrutura específica que deve ser enviada em papel ao cuidado da DIL do INFARMED, I.P., de acordo com o disposto nos artigos 55.º, 56.º e 75.º do Decreto-Lei nº176/2006 de 30 de Agosto ^[8] e em linha com a *check-list* do INFARMED, I.P.. O artigo 56.º refere que “ *A autorização de fabrico é requerida pela pessoa singular ou coletiva que fabrique ou pretenda fabricar medicamentos no território nacional.*” Para tal é necessário que o requerimento especifique os medicamentos a fabricar e as respetivas formas farmacêuticas, o local de fabrico, o cumprimento das exigências técnicas e legais no que diz respeito à direção técnica, instalações, equipamentos e possibilidades de controlo e que seja identificado o diretor técnico.

Além do requerimento é necessário enviar ao INFARMED, I.P. outros documentos de carácter administrativo bem como documentação técnica. Esta documentação contempla dados sobre o fabrico, o controlo de qualidade, a validação e a estabilidade dos lotes fabricados.

A minha função, neste projeto, foi verificar os documentos que o requerente tinha enviado para a Phagecon e listar todos aqueles que estavam em falta, com o auxílio duma *check-list*. Foi também necessário confirmar se toda a informação estava concordante com o exigido pela autoridade competente. Além disso, elaborei documentos de apoio à submissão do pedido e organizei toda a documentação. Contudo não tive oportunidade de ver o pedido ser enviado ao INFARMED, I.P. devido ao término do estágio.

4.3 Alterações ao termos de AIM

Uma autorização de introdução no mercado (AIM) estabelece as condições em que a comercialização de um medicamento é autorizada na União Europeia (UE). Esta autorização é concedida após um processo de avaliação técnico-científica complexo e rigoroso que é essencial e determinante para garantir a eficácia, qualidade ou segurança do medicamento ^[19].

De forma a manter-se sempre atualizado o medicamento sofre alterações ao longo do tempo. Essas alterações podem ser classificadas em diferentes categorias, consoante o nível de risco para a saúde pública ou animal e as repercussões na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento ^[20].

As alterações aos termos de AIM podem ser classificadas como alterações menores do tipo IA, alterações menores do tipo IB e alterações maiores do tipo II. Segundo o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de Novembro ^[20] uma alteração menor de tipo IA é “qualquer alteração cujas repercussões na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento sejam pouco significativas ou inexistentes” e, por essa razão, não é necessário uma aprovação prévia. As alterações tipo IA baseiam-se no sistema “Do and Tell – Atuar e Informar” devendo ser notificadas pelo titular no prazo máximo de 12 meses após a implementação da alteração ou imediatamente após a implementação da alteração no caso de alterações menores que exijam uma notificação imediata (tipo IA_{IN}) para efeitos de controlo permanente do medicamento. Uma alteração menor de tipo IB é “qualquer alteração que não constitua uma alteração menor de tipo IA, nem uma alteração maior de tipo II, nem uma extensão.” As alterações tipo IB são analisadas no prazo de 30 dias a contar da data de notificação de receção de pedido válido e são consideradas aceites caso não seja enviado ao titular um parecer desfavorável nesse período. Uma alteração maior de tipo II é “qualquer alteração que não constitua uma extensão e possa ter repercussões significativas na eficácia,

qualidade ou segurança do medicamento” exigindo, assim, a aprovação da autoridade competente antes da sua execução ^[20].

No decorrer do estágio surgiu a possibilidade de acompanhar a submissão de um pedido de alteração aos termos AIM na Plataforma de Submissão de Pedidos de Alteração do Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano (SMUH-ALTER) do INFARMED, I.P.. Esta plataforma possui informação da base de dados de medicamentos do INFARMED, I.P. para que o preenchimento do formulário do pedido de autorização seja efetuado com base na informação existente no INFARMED, I.P. facilitando, assim, a validação da informação e posterior integração com a base de dados. A plataforma existe desde 2005 para a submissão de pedidos de alteração tipo I para medicamentos autorizados por procedimento nacional. Com a implementação ao procedimento nacional do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de Novembro ^[20], alterado pelo Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão de 3 de agosto de 2012 ^[21], a plataforma foi alterada de forma a alargar a submissão eletrónica a todos os pedidos de alteração submetidos ao INFARMED, I.P.. Assim, desde 5 de agosto de 2013 todos os tipos de pedido de alteração por procedimento Nacional ou procedimento de Reconhecimento Mútuo/Descentralizado são submetidos na plataforma SMUH-ALTER. A plataforma foi também integrada com o Sistema de Gestão Financeira permitindo o pagamento de taxas aplicáveis a pedidos de alterações com a submissão eletrónica na plataforma. Assim, o pagamento de taxas aplicáveis a pedidos de alteração passa a ser efetuado após a submissão dos pedidos, através de referência multibanco emitida pelo INFARMED, I.P., facilitando todo o processo e impedindo falhas ao nível de cálculo de quantias das taxas aplicáveis ^[22].

Além de acompanhar a submissão do pedido de alteração, também analisei duas propostas de pedido de alteração com base nas *“Orientações sobre os pormenores das diversas categorias de alteração, a aplicação dos procedimentos previsto nos capítulos II, II-A, III e IV do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários, bem como a documentação que deve ser apresentada em conformidade com esses procedimentos”* ^[23].

Um dos pedidos de alteração que analisei foi o pedido de transferência de local de fabrico do produto acabado. Para esta situação era necessário submeter várias alterações, nomeadamente:

- adição de novo local de fabrico
- adição de novo local de acondicionamento primário
- adição de novo local de condicionamento secundário
- adição de novo local e responsável libertador de lote

Foi também necessário conhecer o processo de fabrico do novo fabricante uma vez que, sendo diferente, era essencial avaliar o seu impacto na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento. Da mesma forma, verifiquei as diferenças associadas a toda a cadeia de fabrico que pudessem ter repercussões significativas no produto acabado. Seguidamente, elaborei uma lista de todas as alterações que achava necessárias e debati-as com uma das colaboradoras do *Regulatory Affairs Department*.

Um outro pedido de alteração que analisei foi um pedido de extensão de prazo de validade do produto acabado. Era necessário verificar se existiam condições especiais por o produto se tratar de um injetável e para isso foi necessário pesquisar nas *guidelines* existentes. Após essa pesquisa verificou-se que os dados de estabilidade do nosso produto podiam ser avaliados pela guideline *Evaluation for Stability Data QIE* ^[24] que descreve quando e como a extrapolação pode ser considerada relativamente ao período de reensaio ou prazo de validade. Assim, foi possível a extrapolação do prazo de validade e a submissão do pedido de alteração.

5. Business Development Department

A Phagecon tem procurado construir e desenvolver permanentemente um portfólio cada vez mais diversificado, tentando ir ao encontro das solicitações dos clientes. Presta serviços na área dos assuntos regulamentares, assuntos farmacêuticos, assuntos científicos, farmacovigilância e formação ^[3].

Durante o estágio foi possível realizar uma visita ao *Business Development Department* onde foi explicado a forma como a empresa aborda o mercado à procura de novos clientes assim como a forma como estabelece canais e protocolos de comunicação com atuais clientes, sempre no sentido de aumentar o grau de satisfação dos mesmos relativamente ao serviço prestado. Assim, o mercado nacional tem como força motriz a notoriedade e reconhecimento dos serviços já prestados, sendo a recomendação entre os diferentes *players* a principal forma de obter novos clientes. Por outro lado, o mercado internacional exige uma procura de nichos de mercado, com abordagens mais sistematizadas, onde os serviços normalmente prestados são pontuais.

Realço, uma vez mais, que a Phagecon prima pela abordagem customizada que faz a cada cliente, uma vez que não procura apresentar um serviço generalista mas sim, adaptar esse serviço às necessidades reais de cada cliente. Desta forma, cada proposta apresentada é diferente de todas as outras e tem por objetivo suprimir todas as necessidades que o cliente demonstra. Extremamente importante para que isto seja possível, é a abordagem prévia, de procura de informação junto do cliente que se faz antes de envio de qualquer proposta. Por outro lado, a empresa também procura prever quais as necessidades dos seus clientes intervindo a esse nível.

Segundo o responsável do *Business Development Department*, e sendo a Phagecon uma empresa prestadora de serviços, as especificidades de este tipo de venda tem dificuldades inerentes associadas ao facto da empresa vender conceitos, conhecimentos e experiência através uma equipa qualificada, com experiência, conhecimento e capaz de oferecer um aconselhamento e acompanhamento científico e regulamentar de excelência, o que a torna completamente distinta de uma empresa que venda produto.

Desta forma, a Phagecon desenvolve atividade a nível nacional e internacional, apoiando estrategicamente diversas empresas nas suas atividades no mercado dos medicamentos e produtos de saúde ^[2].

6. Pharmacovigilance & Scientific Department

A farmacovigilância assume um papel preponderante na avaliação permanente dos riscos e benefícios dos medicamentos, sendo um instrumento fundamental na monitorização e garantia da segurança dos mesmos e uma obrigação dos titulares de AIM ^[25].

Os ensaios clínicos realizados durante a fase de desenvolvimento de um medicamento permitem obter informação importante sobre a segurança dos medicamentos. Assim, é nos ensaios clínicos que começa a farmacovigilância através dos *DSUR (Development Safety Update Report)*. Estes permitem uma análise dos dados de segurança do medicamento. Nestes relatórios são referidas as reações adversas bem como todos os eventos adversos (ausência de relação causal) que possam resultar da toma do medicamento.

Uma vez que os ensaios clínicos têm limitações, a informação é, também ela, limitada e, por isso, é fundamental que durante o período de comercialização do medicamento a sua segurança seja monitorizada. Desta forma surgem os *PSUR (Periodic Safety Update Report)* do português RPS (Relatórios Periódicos de Segurança) que consistem na compilação de todos os dados de segurança referentes ao medicamento num determinado período de tempo.

A Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010 ^[26] determina que o titular de AIM deve aplicar um sistema de gestão de risco para cada medicamento. Assim, as novas AIM são obrigadas a possuir um plano de gestão de risco que é uma descrição detalhada do sistema de gestão de risco. Este é “*um conjunto de atividades e intervenções desenvolvidas para identificar, caracterizar, prevenir e minimizar o risco relacionado com o medicamento, incluindo a avaliação da eficácia dessas intervenções*” ^[26].

A farmacovigilância tem ganho, então, um grande interesse e preocupação por parte das autoridades competentes e, por essa razão, está cada vez mais regulamentada.

No último dia do estágio, foi possível uma visita ao *Pharmacovigilance & Scientific Department* onde foram apresentados alguns dos serviços que a Phagecon presta na área da Farmacovigilância. Foi possível, também, acompanhar a notificação de uma reação adversa ao medicamento (RAM) e a sua introdução na base de dados da Phagecon. Para tal foi necessário, entre outros aspetos, caracterizar a reação em função da gravidade, verificar se era esperada ou não esperada e fazer a imputação de causalidade através da escala de

Naranjo. A reação foi classificada como não grave, esperada e possível. Não foi necessário reportar à autoridade competente a reação adversa uma vez que o INFARMED, I.P. só exige que sejam reportadas RAMs graves, no prazo de 15 dias.

Foi, também, necessário enviar um pedido de avaliação ao médico que colabora com a Phagecon para se confirmar a classificação atribuída. Nesta situação não foi difícil a classificação contudo em muitos casos é difícil reconhecer os termos MedDRA ^[17] mais adequados, para classificar a RAM, e a cooperação do médico é fundamental.

7. Análise SWOT

É pedida, na elaboração do relatório, uma análise SWOT relativa à frequência do estágio, à integração da aprendizagem teórica e em contexto simulado na prática profissional e à adequação do curso às perspetivas profissionais futuras. Assim, do estágio realizado na Phagecon posso enumerar os seguintes aspetos:

PONTOS FORTES

- As instalações da Phagecon que primam por serem instalações recentes, modernas, cómodas, com um ambiente agradável e providas de equipamentos que satisfazem as necessidades dos colaboradores para dar resposta à crescente procura do mercado;
- A sequência das atividades realizadas, uma vez que antes da sua realização era explicado o que se pretendia e cedido material de apoio para se perceber o suporte legal das tarefas realizadas;
- A ausência de rotina porque podemos ter o dia planeado mas surge um telefonema ou um *e-mail* e todo o plano se altera, havendo necessidade de replaneamento das atividades e projetos face a novas prioridades;
- A disponibilidade de todos os colaboradores no apoio à realização do estágio;
- O curso ser capaz de oferecer os conhecimentos e as competências necessárias para ser possível acompanhar as explicações dos profissionais da qualidade, dos assuntos

regulamentares e da farmacovigilância. Assim, o curso permite uma boa integração teórica na prática profissional;

- A realidade da adequação do curso às perspetivas profissionais futuras, uma vez que oferece uma formação ímpar na área da qualidade, da regulamentação e da farmacovigilância. Vivemos numa época da minimização do risco, antes e após a introdução do medicamento no mercado, e por isso a formação dos futuros farmacêuticos deve ser brilhante na área da farmacovigilância. É conhecida a lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. A farmacovigilância será sem dúvida uma área de enorme importância num futuro próximo e a Faculdade deve, dessa forma, contribuir ainda mais para o sucesso dos futuros farmacêuticos.

PONTOS FRACOS

- O planeamento do estágio, uma vez que inicialmente foi delineado que o estágio seria repartido por igual período no *Quality Department* e no *Regulatory Affairs Department*, mas infelizmente não foi possível;

- O domínio da legislação foi uma dificuldade sentida ao longo do todo estágio. Apesar do curso ser provido de unidades curriculares que apelam a estes conhecimentos senti dificuldades devido à constante atualização da legislação que leva a uma rápida desatualização por parte de quem não trabalha diariamente neste setor. Serve de exemplo o fato de no ano transato o Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto ter sofrido a sétima e oitava alteração;

- Adaptação ao *stress* que é característico deste setor farmacêutico, com a pressão muitas vezes exercida pelo cliente que procura o melhor serviço no menor tempo possível;

- O curso apresenta uma ligeira lacuna na integração prática ao exercício da profissão. A integração teórica não é representativa da prática profissional e por essa razão a faculdade deveria melhorar a abordagem prática que procura oferecer aos estudantes.

OPORTUNIDADES

- O estágio na Phagecon fez-me perceber que devo estar mais atenta às notícias sobre a legislação de forma a manter-me atualizada;
- O farmacêutico é o profissional mais qualificado para a área da qualidade, da regulamentação e da farmacovigilância, que sendo áreas em constante expansão irão abrir muitas portas aos futuros farmacêuticos;
- Aquisição de conhecimentos e capacidades ímpares que serão uma mais-valia numa possibilidade de emprego na área da consultoria farmacêutica.

AMEAÇAS

- O ambiente competitivo do setor farmacêutico que obriga a um nível de especialização técnico e científico elevado em determinadas áreas que, apesar de não serem o impulsor dos negócios, são fundamentais para o seu sucesso.

8. Notas Finais

Com o terminar do estágio na Phagecon apercebi-me que a sua realização foi fundamental na minha formação académica, permitindo obter um vasto conhecimento teórico e aptidões práticas de grande importância para uma futura vida profissional, não só na área da Garantia de Qualidade e dos Assuntos Regulamentares, mas em qualquer outra área profissional.

Este foi um período muito proveitoso, de grande aprendizagem, que permitiu a integração no mundo do mercado farmacêutico, a colaboração com uma empresa nacional de excelência e o convívio com um grupo de colaboradores excecionais que ajudaram em muito todo este processo de formação.

A Garantia de Qualidade e os Assuntos Regulamentares são duas áreas imprescindíveis no ciclo de vida do medicamento. Se no fabrico e na distribuição são exigidas boas práticas, a comercialização do medicamento necessita de serviços que garantam a harmonização de todas as medidas de introdução, manutenção e vigilância permitindo, assim, criar as ferramentas necessárias para a eficácia, qualidade e segurança na utilização de medicamentos.

Após estes dois meses de estágio na Phagecon senti que o farmacêutico ganha competências ao longo do seu curso que lhe permite ser capaz de realizar as mais diversas tarefas em áreas muito distintas, com responsabilidade e dedicação.

Em suma, este estágio permitiu adquirir conhecimentos e capacidades que serão uma mais-valia no futuro profissional. Trabalhar com a equipa da Phagecon foi muito motivador, uma vez que existe um espírito familiar, descontraído, de amizade e cooperação onde se apela à excelência, esforço e rigorosidade em cada atividade.

9. Referências bibliográficas

- [1] **Decreto-Lei n.º 288/2001 de 10 de Novembro**, D.R. I Série-A, n.º 261. Ministério da Saúde, Lisboa. [Acedido a 4 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.dre.pt/pdf/s/2001/11/261A00/71507165.pdf>
- [2] **Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.** *Apresentação da empresa.* [Online] [Acedido a 4 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.phagecon.pt/homepage/PortalRender.aspx?PageID=77c04985-b6b1-4f23-b59c-a0982413d755>
- [3] **Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.**, *Manual da Qualidade*, 2014
- [4] **ISO 9001:2008**, *Norma Portuguesa – Sistemas de gestão da qualidade*, Instituto Português da Qualidade.
- [5] **Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.**, *Procedimento Escrito – Seleção e Avaliação de Fornecedores*, 2014
- [6] **Decreto-Lei n.º 145/2009 de 17 de Junho**, D.R. I Série, n.º 115. Ministério da Saúde, Lisboa. [Acedido a 5 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
<http://www.dre.pt/pdf/s/2009/06/11500/0370703765.pdf>
- [7] **Decreto-Lei n.º 189/2000 de 12 de Agosto**, D.R. I Série-A, n.º 186. Ministério da Saúde, Lisboa. [Acedido a 5 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
<http://dre.pt/pdf/sdip/2000/08/186A00/39763995.pdf>
- [8] **Decreto-Lei n.º 176/2006 de 30 de Agosto.** *Legislação Farmacêutica Compilada.* [Acedido a 6 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf

[9] **Decreto-Lei n.º 15/93 de 22 de Janeiro.** *Legislação Farmacêutica Compilada.* [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/068-DL_15_93_VF.pdf

[10] **Decreto-Regulamentar n.º 61/94 de 12 de Outubro.** *Legislação Farmacêutica Compilada.* [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_III/070-DR_61_94_2ALT.pdf

[11] **Diretrizes de 5 de Novembro de 2013 relativa às boas práticas de distribuição de medicamentos para uso humano.** *Jornal Oficial da União Europeia.* [Acedido a 8 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:PT:PDF>

[12] **Portaria n.º 348/98 de 15 de Junho.** *Legislação Farmacêutica Compilada.* [Acedido a 8 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_II/TITULO_II_CAPITULO_III/portaria_348-98.pdf

[13] **Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho 6 de Novembro de 2001 que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.** *Jornal Oficial das Comunidades Europeias.* [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.ceic.pt/portal/page/portal/CEIC/UTILIDADES_INFORMACAO/LEGISLACAO/INTERNACIONAL/2001_83_ce.pdf

[14] **EMA, European Medicines Agency, Human Regulatory - Product Information.** [Online] [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=Wc0b01ac0580022c59

[15] **A Guideline on Summary of Product Characteristics, Volume 2C Notice to Applicants.** European Commission, September 2009. [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

[16] **EDQM, European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare.** [Online] [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://www.edqm.eu/en/edqm-homepage-628.html>

[17] **MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities.** [Online] [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://www.meddra.org/>

[18] **Guideline “Excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use”, Volume 3B Notice to Applicants.** European Commission, July 2003. [Acedido a 10 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003412.pdf

[19] **INFARMED, I.P., Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P..** [Online] [Acedido a 11 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AVALIACAO_TECNICO_CIENTIFICA

[20] **Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de Novembro de 2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários.** *Jornal Oficial da União Europeia.* [Acedido a 11 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2008_1234/reg_2008_1234_pt.pdf

[21] **Regulamento (UE) n.º 712/2012 da Comissão de 3 de agosto de 2012 que altera o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão de 24 de Novembro de 2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários.**

Jornal Oficial da União Europeia. [Acedido a 11 de Março de 2014]. Disponível na Internet:
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2012_712/reg_2012_712_pt.pdf

[22] **Manual do Utilizador Externo SMUH-ALTER.** INFARMED,I.P.. [Acedido a 11 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.infarmed.pt/pt/medicamentos/uso_humano/submissao_alteracoes/SMUH-ALTER-Externo-Manual-Utilizador-PT-Versao-2-Agosto2013.pdf

[23] **Jornal Oficial da União Europeia.** *Comunicações e Informações*, 2013/C 223/01. [Acedido a 11 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:223:FULL:PT:PDF>

[24] **Guideline “Evaluation for Stability Data QIE”,** *ICH Harmonised Tripartite Guideline*, 6 February 2003. [Acedido a 11 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/QIE/Step4/QIE_Guideline.pdf

[25] **Phagecon - Serviços e Consultoria Farmacêutica, Lda.** *Serviços – Farmacovigilância*. [Online] [Acedido a 13 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

<http://www.phagecon.pt/homepage/PortalRender.aspx?PageID={73bb7d8f-f819-4ef5-8332-12db7c72b1ac>

[26] **Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de Dezembro de 2010 que altera, no que diz respeito à farmacovigilância, a Diretiva 2001/83/CE que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.** *Jornal Oficial da União Europeia*. [Acedido a 13 de Março de 2014]. Disponível na Internet:

http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf

10. Anexos

Anexo I

PROCESSO PARA OBTENÇÃO DE AUTORIZAÇÃO PARA O EXERCÍCIO DA ATIVIDADE DE DISTRIBUIÇÃO POR GROSSO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO E/OU MATÉRIAS-PRIMAS

	DOCUMENTOS DE INSTRUÇÃO DO PROCESSO	LISTA DE VERIFICAÇÃO
a)	Requerimento (ver minutas em anexo);	
b)	Cópia simples da escritura de constituição da sociedade e das suas alterações;	
c)	Cópia atualizada de Certidão da Conservatória do Registo Comercial ou código de acesso à certidão permanente da entidade requerente ou fotocópia do Bilhete de Identidade ou Cartão do Cidadão (se o requerente for pessoa singular)	
d)	Cópia do Número de Identificação de Pessoa Coletiva ou do número de contribuinte fiscal (se o requerente for pessoa singular);	
e)	Planta das instalações do estabelecimento de distribuição e a respetiva memória descritiva, indicando, em particular, as áreas de receção, conferência, armazenagem, expedição, devoluções, recolhas e rejeitados, elaboradas de acordo com o disposto na Portaria n.º 348/98, de 15 de junho;	
f)	Cópia simples do alvará de licença de utilização do estabelecimento de distribuição emitida pelo órgão competente do município respetivo (alínea d) do n.º 2 do art. 96.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto);	
g)	Prova do cumprimento das exigências legais em matéria de prevenção de incêndio);	
h)	Manual de Procedimentos (conforme com o ponto 4.1 e 4.2 da Portaria n.º 348/98, de 15 de junho);	
i)	Termo de responsabilidade do diretor técnico (ver minuta em anexo);	
j)	Original de certificado de registo criminal do diretor técnico;	
l)	Cópia atualizada da carteira profissional <u>com as quotas em dia</u> do farmacêutico que assume a direção técnica;	
m)	Cópia do Bilhete de Identidade, do Cartão de Contribuinte ou do Cartão de Cidadão do diretor técnico;	
n)	Cópia simples do contrato celebrado com o farmacêutico que assumirá a direção técnica (alínea e) do n.º 2 do art. 96.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto);	
o)	Requerimento de cancelamento de direção técnica (minuta em anexo) - se aplicável;	
p)	Cópia simples do(s) contrato(s) de distribuição estabelecido entre ambas as partes (apenas aplicável se o estabelecimento de distribuição pertencer a outro distribuidor licenciado);	
q)	Cópia simples do contrato de arrendamento das instalações do estabelecimento de distribuição (se aplicável) ou de certidão do registo predial ou código de acesso à certidão permanente do registo predial das instalações do estabelecimento de distribuição (se aplicável).	
r)	- Indicação de contactos de telefone/fax e endereço eletrónico.	
s)	- Cópia da guia de pagamento da taxa (no valor de 30,69€) prevista no n.º 10 do Anexo da Portaria n.º 377/2005, de 4 de abril, devida pela emissão de certificado de boas práticas distribuição http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/TAXAS).	

(Atualizado em 09-06-2014)

O INFARMED, I.P. poderá solicitar outros documentos e/ou elementos que considere indispensáveis.

Anexo II

PROCESSO DE NOTIFICAÇÃO DO EXERCÍCIO DA ATIVIDADE NACIONAL DE DISTRIBUIÇÃO POR GROSSO DE DISPOSITIVOS MÉDICOS

DOCUMENTOS DE INSTRUÇÃO DO PROCESSO	
a)	Notificação conforme minuta em anexo, assinada por quem obriga a sociedade e as assinaturas reconhecidas em Notário ou Advogado na qualidade; com indicação expressa da Diretiva/Tipologia/Classificação/Componentes Críticos;
b)	Fotocópia da certidão atualizada emitida pela Conservatória do Registo Comercial ou código de acesso para consulta on-line da respetiva certidão permanente;
c)	Fotocópia do Cartão de Identificação de Pessoa Coletiva ou Cartão de Empresa ou número fiscal de contribuinte da pessoa colectiva ou singular que exerce a actividade de distribuição por grosso;
d)	Planta das instalações e a respetiva memória descritiva, elaboradas de acordo com a Portaria n.º 348/98, de 15 de junho, aplicável nos termos do disposto do artigo 37.º do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de junho, na qual conste a indicação das áreas de recepção, armazenamento, recolhas e devoluções dos dispositivos médicos;
e)	Fotocópia do alvará de licença de utilização do estabelecimento emitido pelo órgão competente da Administração;
f)	Fotocópia do documento respeitante à segurança contra risco de incêndios, emitido pela Autoridade Nacional de Proteção Civil ou Serviço Nacional de Bombeiros, apenas aplicável no caso de este documento não ter sido já relevado para efeitos de emissão do alvará de licença de utilização;
g)	Manual de Procedimentos, elaborado de acordo com a Portaria n.º 348/98, de 15 de junho (vd. Ponto 4.1. da Portaria), aplicável nos termos do disposto do artigo 37.º do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho, devidamente assinado, aprovado e datado pelo responsável técnico indicado;
h)	Termo de responsabilidade elaborado pelo responsável técnico, conforme minuta em anexo, sendo a assinatura de acordo com o BI/Cartão de Cidadão;
i)	Fotocópia dos certificados ou outros documentos comprovativos das habilitações académicas e profissionais do responsável técnico tais como carteira profissional; certificado de habilitações, curriculum vitae, de acordo com o disposto no artigo 37.º n.º 2 do Decreto-Lei n.º 145/2009, de 17 de Junho;
j)	Fotocópia do Bilhete de Identidade e Cartão de Contribuinte ou Cartão do Cidadão do responsável técnico e da Cédula Profissional emitida pela respetiva Ordem Profissional – este último documento caso seja aplicável;
k)	Fotocópia do contrato celebrado entre a entidade requerente e a pessoa que assumirá a função de responsável técnico
l)	Fotocópia do(s) contrato(s) de distribuição estabelecido entre ambas as partes, caso seja aplicável
m)	Fotocópia do contrato de arrendamento das instalações do estabelecimento de distribuição, ou outro que evidencie a legitimidade em ocupar as instalações, caso seja aplicável;
n)	Código de acesso para consulta on-line da certidão permanente do registo predial, caso as instalações sejam próprias.

(Atualizado em 05-03-2014)

Anexo III

PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO PARA FABRICAR, COMERCIALIZAR POR GROSSO, IMPORTAR, EXPORTAR E TRÂNSITO DE ESTUPEFACIENTES/SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS E SEUS PREPARADOS

DOCUMENTOS PARA INSTRUÇÃO DO PROCESSO	
1	Requerimento assinado pelos membros do órgão social que vinculam a entidade, com as assinaturas reconhecidas na qualidade, de acordo com minuta em anexo;
2	Certidão atualizada da Conservatória do Registo Comercial ou código de acesso a certidão permanente da sociedade;
3	Fotocópia atualizada do pacto social da sociedade;
4	Fotocópia do Regulamento Interno da Entidade (quando aplicável);
5	Fotocópia do cartão de identificação de pessoa coletiva;
6	Fotocópia da deliberação da nomeação dos membros do Conselho de Administração da entidade (quando aplicável);
7	Fotocópia do (s) Bilhete(s) de Identidade de todos os membros do Conselho de Administração ou do(s) gerente(s) da sociedade;
8	Registos criminais de todos os membros do Conselho de Administração ou do (s) gerente(s) da sociedade, onde conste no fim a que se destina MERCADO LÍCITO DE ESTUPEFACIENTES/SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS;
9	Termo de responsabilidade do(a) Diretor(a) Técnico (a) de acordo com minuta em anexo;
10	Fotocópia do Bilhete de Identidade do(a) Diretor(a) Técnico;
11	Fotocópia da cédula profissional da Ordem dos Farmacêuticos (com as quotas em dia) do(a) Diretor(a) Técnico (a), ou declaração da Ordem a atestar da sua regularização;
12	Registo Criminal do(a) Diretor(a) Técnico (a), onde conste no fim a que se destina “MERCADO LÍCITO DE ESTUPEFACIENTES/SUBSTÂNCIAS PSICOTRÓPICAS”;
13	Fotocópia da autorização para fabrico / distribuição por grosso de medicamentos concedida ao abrigo do disposto no artigo 79º do Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto;
14	Guia de pagamento das taxas previstas no artigo 43.º do Decreto Regulamentar n.º 61/94, de 12 de outubro, disponível no site do INFARMED, em www.infarmed.pt e comprovativo de pagamento das mesmas.

(Atualizado em 05-07-2014)