



UNIVERSIDADE D
COIMBRA

Rúben Fernandes dos Santos Lobo

Relatórios de Estágio e Monografia intitulada “Qualidade de Substâncias Ativas: a constante atualização de exigências de qualidade.” referentes à Unidade Curricular “Estágio” sob orientação da Dr.^a Teresa Bernardes Antunes, da Dr.^a Dina Lopes e do Professor Doutor João José Sousa apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, para apreciação na prestação de provas públicas de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas.

Setembro de 2020

Eu, Rúben Fernandes dos Santos Lobo, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o n.º 2012144396, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Documento Relatório de Estágio e Monografia intitulada “Qualidade de Substâncias Ativas: a constante atualização de exigências de qualidade.” apresentados à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 30 de setembro de 2020.

Rúben Fernandes dos Santos Lobo

(Rúben Fernandes dos Santos Lobo)

“Não há nada como o sonho para criar o futuro. Utopia hoje, carne e osso amanhã.”

– Victor Hugo

Agradecimentos:

Em jeito de dedicatória/homenagem, deixarei as frases de agradecimento a cargo dos mestres das palavras que me acompanham diariamente.

“Sejamos gratos às pessoas que nos fazem felizes; eles são os jardineiros encantadores que fazem nossa alma florescer.” - Marcel Proust

Aos meus pais, a quem devo o que sou hoje, por me ensinarem a acreditar em mim.

“Confia em ti mesmo. Cria o tipo de vida que te fará feliz para o resto dos teus dias. Aproveita as tuas capacidades ao máximo, transformando as pequenas centelhas de possibilidade que tens dentro de ti em chamas de conquista.” – Foster C. McClellan

À minha irmã, pela boa disposição diária e pelos bons momentos que passamos juntos. E porque os conselhos que lhe dou também servem para mim.

“O vosso tempo é limitado, portanto não o desperdicem a viver a vida de outra pessoa. Não se deixem enredar no dogma – que é viver segundo a maneira de pensar dos outros. Não deixem que o ruído das opiniões dos outros abafe a vossa voz interior. E, acima de tudo, tenham a coragem, de seguir o vosso coração e a vossa intuição. De certo modo eles já sabem aquilo em que vocês querem tornar-se.” – Steve Jobs

A toda a minha família pelas conversas, gargalhadas e apoio incondicional.

“A família é um colete salva-vidas no mar tempestuoso da vida.” - J.K. Rowling

À Beatriz Matos, por tudo (e pelo resto), porque se fôssemos irmãos não nos daríamos tão bem.

“Nunca te esqueças do quão importante é viver com um entusiasmo desenfreado. Nunca deixes de ver a beleza extraordinária de todos os seres vivos. O dia de hoje, este preciso instante, é um dom. Concentra-te na missão da tua vida. O universo encarregar-se-á de tudo o resto.”
– Robin Sharma em *O Monge que Vendeu o Seu Ferrari*

Aos meus amigos, pelas conversas, excessos, equilíbrios e por, mesmo quando longe, estarem sempre presentes.

“É verdade, uma grande graça pode acompanhar um pequeno presente; e preciosas são todas as coisas que vêm dos amigos” – Teócrito

Aos meus “outos” amigos, os artistas, que despertam a minha criatividade e me fazem acreditar que tudo é possível.

“Ora, às vezes chego a acreditar em seis coisas impossíveis ainda antes do pequeno almoço”

– Lewis Carroll em *Alice no País das Maravilhas*

Ao meu grande amigo Vasco, pela inspiração, mestria e genialidade musical, e por me ajudar a descobrir, no meio dos meus heterónimos, como pessoa e como artista. Dedico-lhe uma das minhas frases preferidas.

*“O homem que não tem música dentro de si,
e que não se comove com a doçura e a harmonia dos sons,
é capaz de traições, conspirações e de pilhagens.”*

– William Shakespeare em *O Mercado de Veneza*

À equipa do Infarmed, nomeadamente à Dr.^a Sónia Chambel, pelos conhecimentos que me transmitiram e pelas condições de estágio ideais que proporcionaram. Aos colegas de aventuras em Lisboa.

“A mente do homem esticada para absorver uma nova ideia nunca volta às suas dimensões originais” – Oliver Wendell Holmes

À fantástica família da Farmácia Teresa Bernardes Antunes – à Dr.^a Teresa Antunes, à Beta, à Catarina, à Patrícia, à Vanessa, ao Tiago e ao Fábio - onde passei meses de aprendizagem incríveis.

“O melhor efeito das boas pessoas é sentido depois de sairmos da sua presença”

– Ralph Waldo Emerson

Ao Professor Doutor João José Sousa, pela disponibilidade e auxílio na realização da monografia e pela mestria em ensinar, inspirar e conduzir os seus alunos.

“O grande líder não é necessariamente aquele que faz grandes coisas. É o que faz com que as pessoas façam grandes coisas.” – Ronald Reagan

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

PARTE II

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento no
Infarmed: I.P.

PARTE III

Monografia: Qualidade de Substâncias Ativas: a constante atualização de
exigências de qualidade.

ÍNDICE:

Agradecimentos	4
PARTE I	11
Lista de Abreviaturas	12
1.Nota introdutória	13
1.1. Enquadramento - A farmácia Teresa Bernardes Antunes	14
2.Análise SWOT	14
2.1. Análise Interna - Pontos Fortes (<i>Strenghts</i>).....	15
2.1.1. Equipa técnica.....	15
2.1.2. Acompanhamento ao estagiário.....	15
2.1.3. Localização e horário de atendimento	16
2.1.4. Variedade de tarefas realizadas	16
2.1.5. A ferramenta <i>CashGuard</i>	17
2.1.6. Maior responsabilidade, segurança e higienização no trabalho.....	17
2.2. Análise Interna - Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>)	18
2.2.1. Dificuldade na comunicação e aconselhamento ao utente	18
2.2.2. Dificuldade em conhecer o nome comercial dos medicamentos.....	18
2.2.3. Terminal de pagamento sem a tecnologia <i>Contactless</i>	19
2.3. Análise Externa - Oportunidades (<i>Opportunities</i>).....	19
2.3.1. <i>Site</i> na Internet	19
2.3.2. Criação de consultas de Acompanhamento Farmacoterapêutico.....	19
2.4. Análise Externa - Ameaças (<i>Threats</i>)	20
2.4.1. Locais de Venda de MNSRM.....	20
2.4.2. Experiência no atendimento prejudicado devido à pandemia	20
2.4.3. Espaço da farmácia condicionado	20
3.Considerações Finais	21
4.Bibliografia	22
5.Anexos	23
Anexo 1 - Circular 0017-2020	23
Anexo 2 - Circular 0054-2020	24
Anexo 3 – Folha de Calculo: Medicamentos manipulados comparticipados	25
PARTE II	26
Lista de Abreviaturas	27
1.Nota introdutória	28
1.1. Enquadramento - O INFARMED, I.P.....	28
1.1.1. Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)	29

Unidade de Manutenção no Mercado (UMM)	30
2. Análise SWOT.....	31
2.1. Análise Interna - Pontos Fortes (<i>Strengths</i>).....	31
2.1.1. Localização, infraestruturas e equipamentos.....	31
2.1.2. Receção e acompanhamento dos estagiários: a DRHFP	32
2.1.3. Acompanhamento ao longo do estágio: DAM-UMM	32
2.1.4. Inclusão dos estagiários na dinâmica do instituto	32
2.1.5. Responsabilidade: contacto com autoridades de outros países, a indústria farmacêutica, avaliadores do Infarmed	33
2.1.6. Contacto com inglês técnico	33
2.1.7. Conhecimentos adquiridos ao longo do MICF, aplicados em ambiente real de trabalho.....	33
2.1.8. Conhecimentos adquiridos ao longo do estágio	33
2.2. Análise Interna - Pontos Fracos (<i>Weaknesses</i>).....	34
2.2.1. Falta de preparação inicial	34
2.2.2. Descoordenação entre o conteúdo teórico aprendido ao longo do MICF e a formação inicial no Infarmed; e Acompanhamento inicial.....	34
2.2.3. Duração do estágio: impossibilidade de acompanhar processos do início ao fim.....	34
2.2.4. Forma de atuar heterogénea.....	35
2.3. Análise Externa - Oportunidades (<i>Opportunities</i>)	35
2.3.1. O Brexit.....	35
2.3.2. A Indústria farmacêutica	35
2.4. Análise Externa: Ameaças (<i>Threats</i>).....	36
2.4.1. Falta de subsídio e incapacidade em reter investimento	36
2.4.2. Cancelamento do estágio devido à pandemia de COVID-19.....	36
3. Caso Prático - Arbitragem “sartans”	37
4. Considerações Finais	38
5. Bibliografia	39
6. Anexos.....	41
Anexo 1 - Áreas de Intervenção e funções essenciais do Infarmed, I.P. - Modelo de regulação, supervisão e fiscalização do mercado	41
Anexo 2 – Organigrama Infarmed, I.P.	42
Anexo 3 - Estatutos Do Infarmed, I.P.....	43
Anexo 4 - Regulamento Interno do Infarmed, I.P. – DAM.....	44
PARTE III.....	45
Resumo.....	46
Abstract.....	47

Lista de Abreviaturas.....	48
I. Introdução.....	49
I.1. Classificação regulamentar das substâncias ativas	50
I.1.1. Novas substâncias ativas (NAS)	50
I.1.2. Substâncias ativas existentes, não incluídas na Farmacopeia Europeia (FE) ou na Farmacopeia de um Estado Membro (FEM)	50
I.1.3. Substâncias ativas descritas na FE ou na FEM.....	50
I.1.4. Substâncias inorgânicas.....	51
I.1.5. Substâncias vegetais ou preparações vegetais	51
I.1.6. Substâncias orgânicas, extraídas de matéria animal ou humana.....	51
I.1.7. Substâncias orgânicas sintéticas, semissintéticas ou isoladas a partir de fontes vegetais ou de micro-organismos	52
I.2. Como comprovar qualidade de uma substância ativa	52
I.2.1. <i>Active Substance Master File (ASMF)</i>	52
I.2.2. <i>Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (COS/CEP)</i>	52
I.2.3. Dados do Fabricante.....	53
I.3. Caracterização da Substância Ativa: O Módulo 3.2.S.....	54
I.3.1. Secção 3.2.S.1: Informação Geral.....	54
I.3.2. Secção 3.2.S.2: Fabrico	54
I.3.3. Secção 3.2.S.3: Caracterização	54
I.3.4. Secção 3.2.S.4: Controlo da Substância Ativa	55
I.3.5. Secção 3.2.S.5: Substâncias ou materiais de referência.....	55
I.3.6. Secção 3.2.S.6: Material de acondicionamento	55
I.3.7. Secção 3.2.S.7: Estabilidade da substância ativa	55
2. Impurezas	56
2.1. Impurezas em novas substâncias ativas:.....	56
2.1.1. Impurezas Orgânicas:.....	57
2.1.2. Impurezas Inorgânicas:.....	57
2.1.3. Solventes Residuais: ⁽⁸⁾	57
3. Exemplo: Impurezas elementares	58
3.1. Avaliação de segurança de potenciais impurezas elementares.....	59
3.2. Classificação das impurezas elementares	60
3.3. Avaliação de risco e controlo de impurezas elementares.....	61
3.3.1. Princípios gerais	62
3.3.2. Potenciais fontes de impurezas elementares.....	62
3.3.3. Identificação de potenciais impurezas elementares	63

3.3.4. Avaliação.....	65
3.3.5. Resumo do processo de avaliação de risco.....	65
3.4. Controlo de impurezas elementares	66
4.Exemplo: Impurezas Genotóxicas	67
4.1. Impurezas de nitrosaminas - Caso atual.....	67
5.A importância da EDQM na conceção de COS.....	69
5.1. Submissão de novos pedidos	69
5.1.1. “Sister Files.....	69
5.2. Ações posteriores à obtenção de CEPs: Não conformidade com as GMPs	70
5.3. Exemplo: Atualização da revisão do EDQM dos pedidos de CEP para os “sartans ..	71
6.Intervenção das autoridades regulamentares no processo das nitrosaminas – A EMA e o Infarmed, I. P.	72
7.Conclusão.....	74
8.Bibliografia	76
9.Anexos.....	79
Anexo 1 – O “triângulo” CTD.....	79
Anexo 2 - Árvore de Decisão para Identificação e Qualificação de Impurezas.....	80
Anexo 3 - Elementos a considerar na avaliação de risco	81
Anexo 4 - Process Flow - Requerimentos para novos CEPs ou Sister Files	82
Anexo 5 - Process Flow - Requerimentos para revisões e renovações	83

PARTE I

Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária

Farmácia Teresa Bernardes Antunes

Coimbra

Lista de Abreviaturas:

ANF - Associação Nacional de Farmácias

DT - Diretor(a) Técnico(a)

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

IMC - Índice de Massa Corporal

LEF - Laboratório de Estudos Farmacêuticos

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MNSRM - Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

SWOT - Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats

TBA - Teresa Bernardes Antunes

I. Nota introdutória:

O Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), lecionado pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra (FFUC), é um curso multidisciplinar na área da saúde, bastante completo, que incute aos alunos conhecimentos de uma forma ímpar e extraordinariamente competente, estando, por isso, na vanguarda do ensino em Portugal. O curso tem a duração de 5 anos, sendo que, é no último semestre do quinto ano que me irei focar, na unidade curricular “estágio curricular”. É nesta fase do curso que nos é permitido aplicar, em ambiente profissional, os conhecimentos adquiridos ao longo dos 5 anos.

“O conhecimento do mundo só pode ser adquirido no mundo, não no interior do armário.”

– Lord Chesterfield

Aproveito para enfatizar as características positivas do nosso estágio que, quando comparado com as restantes faculdades de farmácia do país, nos permite um vasto leque de opções no seio das ciências farmacêuticas, garantindo que cada estudante tenha a oportunidade de contactar com as áreas de maior interesse. Num curso tão abrangente, torna-se uma ajuda inestimável, que nos permite decidir quanto ao nosso futuro como farmacêuticos de forma mais consciente.

“O encontro da preparação com a oportunidade gera a descendência a que chamamos sorte”

- Anthony Robbins

Segundo a ordem dos farmacêuticos, a Farmácia Comunitária é *“a face mais visível da profissão. É o primeiro local a que os portugueses recorrem em questões de saúde. É por isso um setor com uma importância estratégica no sistema de saúde, com integração e articulação na rede de cuidados de saúde primários; são unidades de saúde modernas, que sempre apostaram na inovação e em pessoal qualificado. Os utentes reconhecem-lhe proximidade, disponibilidade e confiança e, acima de tudo, dedicação e competência profissional, numa relação secular que muito valoriza o papel que o farmacêutico comunitário hoje assume na nossa sociedade.”*⁽¹⁾ Foi com esta máxima em mente que parti, de forma dedicada e responsável, para o meu estágio em farmácia comunitária que decorreu entre os meses de maio e setembro na farmácia Teresa Bernardes Antunes (TBA), tendo uma duração total de 810 horas.

1.1. Enquadramento - A farmácia Teresa Bernardes Antunes:

A farmácia Teresa Bernardes Antunes foi fundada no ano 1987, pela Dr^a. Teresa Bernardes Antunes, que até hoje assume as funções de Diretora Técnica (DT).

Inicialmente a farmácia estava localizada na aldeia de Brasfemes e empregava, para além da DT, um funcionário. O seu lote de utentes era relativamente homogéneo e, por isso, os tipos de produtos comercializados estavam de acordo com o mercado em questão. Em 2011, a farmácia mudou a sua localização para a rua José Régio no Bairro de Santa Apolónia, freguesia de Eiras, desafio que obrigou a algumas adaptações. A maior afluência à farmácia juntamente com um lote de utentes muito mais diversificado, levou a farmácia TBA a ter um portefólio de produtos e serviços mais alargado, bem como a aumentar o seu número de colaboradores, com a finalidade de satisfazer o novo mercado - maior, mais heterogéneo e complexo.

Atualmente a farmácia TBA é composta por uma equipa sólida de 7 pessoas, que mistura juventude com experiência. Dispõe de uma gama muito completa de Medicamentos Sujeitos a Receita Médica (MSRM) e Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica (MNSRM), incluindo uma alargada escolha de fabricantes de genéricos. Harmoniza ainda diferentes marcas de produtos de *Consumer Health*.

2. Análise SWOT:

Existe alguma controvérsia quanto à génese da teoria SOWT e dos respetivos criadores, no entanto é possível afirmar, em sentido lato, que teve as suas origens entre os anos de 1950, na Harvard Business School pela mão do professor Kenneth Andrews, e os anos de 1960, na Universidade de Stanford pela mão de Albert Humphrey.⁽²⁾

A teoria SWOT do inglês, *Strenghts, Weaknesses, Opportunities and Threats*, foi inicialmente criada num contexto de gestão empresarial mas rapidamente se alargou às mais diversas áreas, nomeadamente num contexto social ou institucional, uma vez que se trata de uma ferramenta que permite perspetivar o objeto em análise em relação ao meio envolvente, fácil de usar e interpretar.⁽²⁾

Independentemente do meio ou do contexto em que é aplicada, a análise SWOT tem por base sempre os mesmos conceitos. A análise é realizada a dois níveis, o interno e o externo, com a identificação de quatro vertentes. A nível interno, são avaliadas as Forças/Pontos Fortes (*Strenghts*) e Fraquezas/Pontos Fracos (*Weaknesses*), fatores que podem ser geridos pelo próprio. A nível externo são avaliadas as Oportunidades (*Opportunities*) e Ameaças (*Threats*) que dizem respeito ao meio envolvente e, apesar de não estarem sob o controlo imediato do próprio, podem ter impacto na sua performance não devendo, por isso, ser ignoradas.

Passarei agora a descrever o estágio por mim realizado em farmácia comunitária, seguindo a abordagem de uma análise SWOT.

2.1. Análise Interna - Pontos Fortes (Strengths):

2.1.1. Equipa técnica:

A farmácia TBA dispõe de uma equipa altamente qualificada e competente. A excelente comunicação e troca de conhecimentos entre os diferentes membros da equipa promove uma aprendizagem constante, bem como a diminuição da probabilidade de erros por falta de informação.

A Dr.^a Teresa Antunes, na qualidade de DT, distribuiu diferentes responsabilidades aos seus colaboradores, dotando-os de capacidade e autonomia para a resolução de problemas. Este método culmina numa maior eficiência no trabalho, atributo que se revelou importantíssimo ao trabalhar na situação de pandemia de COVID-19.

O ambiente experienciado na farmácia foi excelente, a boa disposição foi imperativa e a forma como me acolheram no seio “familiar” – como os próprios apelidam - foi fantástica!

“A coragem dos indivíduos separadamente não é nada comparada com a de uma equipa unida. Quanto maior for a capacidade de manter a harmonia, maior será o poder. E quanto maior for o poder, maior será a capacidade de superar a oposição [...] Uma família unida é uma equipa fantástica.” – Napoleon Hill

2.1.2. Acompanhamento ao estagiário:

Ao longo dos 5 meses de estágio senti-me sempre acompanhado pelos diferentes elementos da farmácia TBA. Cada um à sua maneira, todos os colegas me apoiaram, transmitiram-me os seus conhecimentos, estando sempre abertos ao debate e a novas ideias.

As tarefas que me foram propostas ao longo do estágio foram pensadas de forma muito sóbria. Inicialmente, devido à minha falta de experiência no atendimento e ao desconhecimento das dinâmicas da farmácia, foram-me propostas tarefas de *backoffice*, como o aprovisionamento, armazenamento e gestão de existências – o que me permitiu ter um conhecimento mais abrangente dos produtos e da sua localização e organização na farmácia - bem como melhorar as minhas capacidades no programa SIFARMA 2000[®]. Em paralelo, fui assistindo e participando em alguns atendimentos, sempre supervisionado por um colega.

À medida que a minha experiência foi aumentando, a minha destreza perante o programa SIFARMA 2000® foi melhorando e a minha confiança se foi tornando mais sólida, foi-me dada cada vez mais autonomia, sendo que ao terminar o estágio já tinha conquistado uma grande liberdade na realização das mais diversas tarefas.

“O sucesso é realmente o resultado de uma boa avaliação. Uma boa avaliação resulta da experiência e a experiência resulta muitas vezes de más avaliações!” - Anthony Robbins

2.1.3. Localização e horário de atendimento:

A farmácia TBA encontra-se localizada numa zona de grande afluência de pessoas. A proximidade com zonas industriais e zonas comerciais, com hipermercados e escolas, uma clínica veterinária e duas clínicas dentárias, conjugada a um horário de atendimento alargado - 8h30m – 20h30m nos dias úteis e 9h – 14h aos sábados e feriados – leva a que um elevado número de pessoas se desloque diariamente à farmácia. Para além disso, a farmácia serve ainda a numerosa população do Bairro de Santa Apolónia e de outras zonas próximas, bem como algumas instituições localizadas nas redondezas.

Esta carteira de clientes tão heterogênea implica uma atualização constante dos conhecimentos, e uma elevada capacidade de comunicação, organização e gestão. Foi uma verdadeira fonte de experiências diversificadas e, por isso, um dos pontos que considero mais positivos no meu estágio.

2.1.4. Variedade de tarefas realizadas:

A farmácia TBA dispõe de diversos serviços que passam, pelo atendimento ao público com o respetivo aconselhamento ao utente, a medição e interpretação de parâmetros bioquímicos – Colesterol Total e Glicémia –, Tensão Arterial, Índice de Massa Corporal (IMC), entre outros. A farmácia também dispõe de consultas de nutrição e de podologia, as quais foram aconselhadas mediante as necessidades do utente.

A preparação de medicação para lares bem como a realização de entregas ao domicílio são também serviços prestados na farmácia. Ainda que, devido à pandemia, não tenha sido possível preparar a medicação individual para cada utente nos lares, a dispensa e entrega de medicamentos ao domicílio foi outra tarefa por mim integrada.

A preparação de medicamentos manipulados tem vindo a sofrer um decréscimo ao nível das farmácias comunitárias, ainda assim tive a oportunidade de preparar alguns manipulados como álcool boricado à saturação e um creme de ácido salicílico e Sertopic®. A preparação

do creme de ácido salicílico e Sertopic[®] levou-me a pesquisar a forma de calcular o preço de venda ao público (PVP) relativo à preparação do manipulado. A informação necessária para o cálculo do PVP encontra-se disponível no site da Associação Nacional de Farmácias (ANF), na Circular 0017-2020 referente à atualização do Fator F para cálculo do preço dos manipulados e na Circular n° 0054, referente à dispensa de medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS. Para além disso encontra-se disponível no site do Laboratório de Estudos Farmacêuticos (LEF) uma folha de cálculo projetada para auxiliar o cálculo do PVP dos manipulados. Em anexo encontram-se as circulares supracitadas bem como um exemplo da folha de cálculo.

2.1.5. A ferramenta *CashGuard*:

A *CashGuard* é uma ferramenta inovadora na gestão de numerários. A presença de uma máquina de *CashGuard* na farmácia TBA é vantajosa em 3 vertentes. Ao nível da segurança, uma vez que diminui o risco de roubos, aumentando assim a segurança dos recursos humanos. Ao nível da produtividade, que é aumentada na medida em que o foco do atendimento é totalmente centrado no utente e a probabilidade de erro na realização de trocos é menor, uma vez que esta é feita de forma automática. Ao nível da poupança de tempo, no atendimento, pela automatização do pagamento, e no controlo e gestão da informação da caixa que está informatizado.⁽³⁾

Pela minha experiência como estagiário esta é uma ferramenta bastante útil, uma vez que me permitiu uma maior concentração no atendimento, maior segurança e uma menor preocupação no manuseio de dinheiro.

2.1.6. Maior responsabilidade, segurança e higienização no trabalho:

A pandemia de COVID-19 trouxe imensos aspetos negativos para a vida quotidiana. Mas se há algo de positivo a tirar deste período, eu acredito que seja um maior sentido de responsabilidade, noção de saúde pública, higienização e estado de alerta. Para além disso, admito ter melhorado valores como a empatia e a tolerância através do contacto com os utentes, uma vez que eles, por vezes desinformados/desorientados, encontraram na farmácia aconselhamento útil e informação credível para enfrentar melhor esta fase.

2.2. Análise Interna - Pontos Fracos (Weaknesses):

2.2.1. Dificuldade na comunicação e aconselhamento ao utente:

Citando, uma vez mais, a ordem dos farmacêuticos, *“Em muitas zonas do território nacional, as farmácias são a única estrutura de saúde disponível capaz de prestar cuidados de proximidade, sendo nestes locais o farmacêutico o único profissional capaz de evitar deslocações desnecessárias a outros serviços de saúde perante transtornos de saúde menores, através da dispensa e aconselhamento sobre o uso correto de medicamentos não sujeitos a receita médica e medicamentos de venda exclusiva em farmácia. Tem também um papel determinante na promoção da literacia em saúde e na promoção da correta navegação do cidadão dentro do sistema de saúde, favorecendo o bom uso dos escassos recursos disponíveis.”*⁽¹⁾ Atrevo-me a dizer que, se os recursos já eram escassos antes da pandemia, se o papel do farmacêutico junto da população já era deveras determinante, a sua importância, neste passado recente, tornou-se ainda mais fulcral para o funcionamento mais adequado do Sistema Nacional de Saúde.

Para que tudo isto funcione é essencial haver boa comunicação. Se muitas vezes, principalmente junto da população mais idosa, essa comunicação já é difícil, a implementação de ferramentas de proteção como a máscara, a proteção em acrílico, o distanciamento entre o balcão de atendimento e o utente tornaram a comunicação ainda mais complicada.

Talvez esta tenha sido uma das minhas dificuldades, conseguir passar a mensagem da forma mais correta e perceptível às pessoas que, por si só, já tem dificuldades na compreensão.

2.2.2. Dificuldade em conhecer o nome comercial dos medicamentos:

Ao longo do MICF as matérias lecionadas na área da farmacologia foram dadas com base no princípio ativo dos medicamentos. Em ambiente real de trabalho, como é o caso da farmácia comunitária, uma grande parte dos medicamentos com os quais contactei eram designados pelo seu nome comercial, e não pelo princípio ativo. Esta lacuna provocou alguma dificuldade inicial, que acabou por ser colmatada com a ajuda dos colegas e com o aumento do contacto com os medicamentos, uma vez que, neste caso, também a parte visual é importante para um melhor conhecimento das marcas de medicamentos.

Assim, no decorrer do ensino teórico, julgo ser importante existir um contacto um pouco mais aprofundado com as marcas dos medicamentos, com o objetivo de preparar melhor os alunos e conferir-lhes uma maior confiança na hora de por em prática os conhecimentos adquiridos.

2.2.3. Terminal de pagamento sem a tecnologia *Contactless*:

Os terminais de pagamento por multibanco disponíveis nos balcões da farmácia TBA não dispunham da tecnologia *contactless*. Um utente ao realizar pagamentos com multibanco era obrigado a manusear o terminal para inserir o código, criando assim uma possível fonte de contaminação. Para evitar essa contaminação todos os funcionários tinham a indicação para desinfetar o terminal após cada utilização, ação que revelou ser pouco prática e implicou atendimentos mais demorados.

2.3. Análise Externa - Oportunidades (*Opportunities*):

2.3.1. Site na Internet:

A internet é uma realidade no quotidiano de todos nós, e as compras on-line estão a criar raízes cada vez mais fortes nas sociedades modernas. Com a atual pandemia ouve um crescimento exponencial das compras on-line, provocada pela crescente cultura de consumo aliada às restrições de circulação impostas.

A criação de um site por parte da farmácia TBA para venda de MNSRM e *Consumer Health* (possibilidade discutida no decorrer do estágio) é, não só uma oportunidade de modernização, como também, uma forma de chegar a um tipo clientes diferente. Permitirá aos utilizadores acesso a informações e produtos a partir de casa, evitando aglomerados na farmácia, proporcionando aos colaboradores da farmácia mais tempo para dedicar aos utentes, com necessidades mais específicas ou sem acesso à internet.

“The internet is becoming the town square for the global village of tomorrow.” – Bill Gates

2.3.2. Criação de consultas de Acompanhamento Farmacoterapêutico:

O acompanhamento farmacoterapêutico é definido como: *“A prática profissional centrada na pessoa do doente, desenvolvida com o objetivo de contribuir para a melhoria do seu estado de saúde e qualidade de vida. Partindo de uma abordagem global das necessidades de saúde do doente, o Farmacêutico estuda e acompanha, de forma contínua e integrada, o perfil farmacoterapêutico, as patologias e as preocupações de saúde do doente”.* – AcF – Acompanhamento Farmacoterapêutico.

Segundo a definição supracitada, e tendo em conta a atual situação de saúde pública em que vivemos, acredito que esta poderá ser uma oportunidade para a farmácia TBA prestar um

serviço ainda mais qualificado e especializado à população, através da implementação de consultas de acompanhamento farmacoterapêutico.

Nos meses em que servi os utentes ao balcão, as suas preocupações eram quase sempre as mesmas - não conseguiam entrar em contacto com os seus médicos ou marcar consultas. O farmacêutico, através das consultas de acompanhamento farmacoterapêutico, pode desempenhar um papel importantíssimo, pois tem a capacidade de recolher e filtrar a informação do doente, proceder à avaliação da mesma, intervir no seio das suas capacidades e acompanhar a evolução do doente. Nos casos de maior urgência pode ajudar a agilizar o processo de encaminhamento para o médico.

Se por um lado o farmacêutico ajuda evitando idas desnecessárias ao médico, por outro conseguirá detetar casos mais gravosos que necessitem de atenção médica mais célere.

2.4. Análise Externa - Ameaças (*Threats*):

2.4.1. Locais de Venda de MNSRM:

A farmácia TBA está localizada numa zona onde existe uma forte presença de espaços comerciais. Se por um lado é uma vantagem, uma vez que se trata de uma zona de passagem obrigatória para muitas pessoas, por outro lado existe uma forte concorrência na venda de produtos de saúde e medicamentos que não são de venda exclusiva em farmácia.

A melhor forma de colmatar esta ameaça é através do serviço de excelência praticado na farmácia. O atendimento personalizado e o aconselhamento farmacêutico são o caminho para fazer face à concorrência das grandes superfícies.

2.4.2. Experiência no atendimento prejudicado devido à pandemia:

A pandemia impôs um limite máximo de utentes dentro da farmácia, com o objetivo de manter o devido distanciamento. Este cenário provocou muitas vezes filas à porta da farmácia, o que implicou a realização de atendimentos o mais breve possíveis.

A impossibilidade de fazer mais do que três atendimentos em simultâneo, aliada à realização de atendimentos da forma mais célere possível, inviabilizou várias oportunidades de eu poder realizar atendimentos, principalmente na fase mais precoce do estágio.

2.4.3. Espaço da farmácia condicionado:

O espaço da farmácia também sofreu alterações devido à pandemia. A localização de produtos em zonas estratégicas da farmácia, para impulsionar as suas vendas, deu lugar á

disposição dos mesmos de forma a criar circuitos e barreiras, com o objetivo de evitar a proximidade e o cruzamento de utentes no interior da farmácia.

Este cenário conduziu a um trabalho redobrado por parte de todos os colaboradores da farmácia TBA para conseguir vender produtos que por norma eram vendidos mais naturalmente.

3. Considerações Finais:

Os 5 anos do MICF, constituíram uma base de conhecimentos sólida que me permitiu ter um bom desempenho, à vontade e confiança ao longo do estágio. Ainda assim, a realidade da farmácia comunitária tem características muito próprias, características essas que se tornam ainda mais específicas de farmácia para farmácia. Os conhecimentos teóricos, por si só, não são suficientes, existe toda uma panóplia de ferramentas que não é aprendida no curso e que deve ser bem trabalhada, nomeadamente no que toca à comunicação com os utentes e à capacidade de realizar vendas, características fundamentais para desempenhar um bom trabalho em farmácia comunitária. O estágio proporcionou-me a oportunidade de desenvolver essas características extra mas, mesmo assim, é só o início de uma longa caminhada.

Não tenho dúvidas que estagiar na farmácia TBA ajudou-me a melhorar as capacidades práticas acima referidas. Considero ter sido um excelente complemento aos conteúdos teóricos aprendidos no MICF, tendo sido, por isso, um estágio muito proveitoso.

O facto de o estágio ter sido realizado em condições atípicas, devido à pandemia, com todas as restrições e obstáculos que colocou, não se tornou numa experiência negativa ou pouco frutífera. Pelo contrário, dotou-me de capacidades extra para enfrentar, mais bem preparado, o futuro que nos espera.

4. Bibliografia:

- (1) ORDEM DOS FARMACÊUTICOS – **Farmácia Comunitária** [Consultado a 20 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ordemfarmaceuticos.pt/pt/areas-profissionais/farmacia-comunitaria/>
- (2) DAG ØIVIND MADSEN – **SWOT Analysis: A Management Fashion Perspective**. International Journal of Business Research, 2016, 16 (1), pp.39-56. ff10.18374/IJBR-16-1.3ff. fhal-01306102f [Consultado a 2 de abril de 2020]. Disponível na Internet: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01306102/document>
- (3) CACHGUARD – **Vantagens** [Consultado a 20 de setembro de 2020]. Disponível na Internet: <http://www.cashguard.pt/>

5. Anexos:

Anexo I - Circular 0017-2020:



Circular n.º 0017-2020

Lisboa, 23 de Janeiro de 2020

Assunto: Actualização do factor F para cálculo do preço dos manipulados em 2020

Exmo. Associado,

Nos termos da lei, o cálculo dos honorários da preparação de medicamentos manipulados tem por base o factor F, cujo valor é actualizado automática e anualmente, no início de cada ano, na proporção do crescimento do IPC (Índice de Preços no Consumidor), divulgado pelo INE (Instituto Nacional de Estatística) para o ano anterior àquele a que respeita (art. 2.º da Portaria n.º 769/2004, de 1 de Julho).

Dada a importância de informar todos os Associados, promovendo uma uniformização dos honorários praticados, informa-se que o valor do factor F a aplicar, até nova divulgação por parte do INE do IPC para 2020, é de 5,05€.

O valor de factor F a aplicar, até divulgação por parte do INE do IPC para 2020, resulta do seguinte cálculo:

$$(4€ \times 1,0237 \times 1,0228 \times 1,0311 \times 1,0245 \times 1,0259 \times 0,9917 \times 1,014 \times 1,0365 \times 1,0277 \times 1,0027 \times 0,9972 \times 1,0049 \times 1,0061 \times 1,0137 \times 1,0099 \times 1,0034) = 5,05€$$

Aproveitamos para lembrar que os Associados dispõem de uma ferramenta auxiliar para o cálculo do Preço de Venda ao Público do Medicamento Manipulado, disponível na área reservada às Farmácias no site do LEF www.lef.pt. Para entrar na área reservada não é necessário um registo prévio, o acesso é efectuado com as credenciais de administrador da Farmácia, igualmente utilizadas no acesso ao ANFOnline.

Com os melhores cumprimentos,

A DIRECÇÃO

Anexo:
- Variação do IPC



Rua Marechal Saldanha, 1 • 1249-069 Lisboa
Tel: 21 340 06 00 • Fax: 21 347 29 94
email: anf@anf.pt | www.anf.pt

Anexo 2 - Circular 0054-2020:

Circular n.º 0054-2020

Lisboa, 24 de Fevereiro de 2020

Assunto: Medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS - Codificação e alterações à dispensa

Exmo. Associado,

Informamos que a partir de 26 de Fevereiro, os medicamentos manipulados comparticipados pelo SNS apenas serão aceites para conferência pelo Centro de Controlo e Monitorização do SNS (CCM-SNS), se dispensados através dos respectivos códigos oficiais, atribuídos pelo Infarmed.

Tendo por base o Despacho n.º 18694/2010 foram codificados, pelo Infarmed, 168 medicamentos manipulados, passíveis de comparticipação pelo SNS. Estes medicamentos encontram-se disponíveis no Sifarma, para selecção no atendimento, à semelhança dos restantes medicamentos. A [lista de manipulados comparticipados](#) pode ser consultada em permanência no ANFOnline.

No que se refere ao processo de prescrição e dispensa, a farmácia deve ter em consideração os seguintes aspectos:

- Independentemente do tipo de receita em causa, os medicamentos manipulados, comparticipados pelo SNS, têm a partir de 26/02 de ser dispensados através do respectivo código oficial;
- Receitas manuais - os manipulados podem continuar a ser dispensados, com comparticipação, no plano 47 - S.N.S.- Manipulados-RG/P/TM através dos códigos oficiais, desde que prescritos isoladamente;
- Receitas Médicas Electrónicas (RME)
 - Prescritas a partir de 26/02 - apenas podem ser dispensadas, com comparticipação, caso os manipulados tenham sido prescritos através do respectivo código oficial;
 - Prescritas antes de 26/02 - mesmo que os manipulados tenham sido prescritos em campo de texto livre, podem ser dispensadas, com comparticipação, até ao final da validade através dos códigos oficiais. Para o efeito, a dispensa deve ser efectuada no plano 47 - S.N.S.- Manipulados-RG/P/TM;
- Receitas Sem Papel (RSP) - a dispensa de manipulados passa a ser possível por esta via (electrónica). No entanto, apenas são passíveis de dispensa com comparticipação os manipulados prescritos através do respectivo código oficial;
- O código Sifarma 7750000 ("Manipulado Manip"), a partir do dia 26/02, apenas pode ser utilizado para dispensa de manipulados não codificados pelo Infarmed e/ou prescritos em campo de texto livre e, conseqüentemente, não comparticipados pelo SNS.

Anexo 3 – Folha de Calculo: Medicamentos manipulados compartilhados:

Nome da Farmácia FARMACIA TERESA BERNARDES ANTUNES Data de preparação 21/6/2020

Medicamento CREME DE ACIDO SALICILICO Lote

Tipo de dispensa Manipulado

Honorários

Escolher IVA à taxa reduzida em vigor na região

Fator (F) 2020 5,95

L.V.A. 5,00%

Forma farmacéutica do produto acabado

Selecione uma opção Semi-sólidos

Selecione uma opção Soluções/Formas Líquidas obtidas por incorporação de substâncias ativas em sistemas pré-preparados industrialmente

O recipiente-base é preparado(s) industrialmente ou a sua preparação é feita na farmácia? Pré-preparado industrialmente

Quantidade preparada 100 Unidade g

Valor 0,00 €

Matérias-primas

Matérias-primas	Valor aquisição s/ IVA (€)	Capacidade embalagem	Unid	Preço (Kg ou ml)	Quantidade utilizada (g ou ml)	Fator	Custo (€)
ACIDO SALICILICO	1,34	100	g	0,0134	10	1,9	0,256
VAGELINA	0,4	100	g	0,004	40	1,9	0,304
			g				
			g				
			g				
			g				
			g				
Especialidades farmacêuticas	PVP da embalagem	IVA	PVP s/ IVA	Nº embalagem			
SEPTOPIC	5,65	5,00%	5,29549007	2			10,47
Total							11,03 €

Materiais de Embalagem

Material	Valor aquisição s/ IVA (€)	Custo (€)
BOCAO 100G	0,75	0,9
Total		0,90 €

Preço de Venda ao Público

Somatório parcelas	11,93 €
Preço s/IVA	15,51 €
PVP (c/IVA)	16,44 €

OPERADOR
 (rubrica e data)

SUPERVISOR
 (rubrica e data)

DIREÇÃO-TÉCNICA
 (rubrica e data)

PVP determinado por folha de cálculo oriunda pelo CIMPI (LEF), conforme o disposto na Portaria nº 788/2004. A Farmácia assume a responsabilidade pela dupla verificação do valor obtido.

PARTE II

Relatório de Estágio em Assuntos Regulamentares do Medicamento

INFARMED, I.P.

Lisboa

Lista de Abreviaturas:

AIM - Autorização de Introdução no Mercado

ARA - Antagonista dos Recetores da Angiotensina II

ARM - Assuntos Regulamentares do Medicamento

CAM - Comissão de Avaliação de Medicamentos

CD - Conselho Diretivo

CEE - Comunidade Económica Europeia

CEP - Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia

DCP - Decentralised Procedure

CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use

CMDh - Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures -

Human

CTD - Common Technical Document

DAM - Direção de Avaliação de Medicamentos

DGS - Direção Geral de Saúde

DRHFP - Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais

EMA - European Medicines Agency

EME - Estado Membro Envolvido

EMR - Estado Membro de Referência

EU - European Union

FFUC - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

FI - Folheto Informativo

GPR - Gestão de Processos Regulamentares

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

MICF - Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

MRP - Mutual Recognition Procedure

NDEA - N-Nitrosodietilamina

NDMA - N-Nitrosodimetilamina

RCM - Resumo das Características do Medicamento

TAIM - Titular de Autorização de Introdução no Mercado

UAC - Unidade de Avaliação Científica

UEC - Unidade de Ensaio Clínicos

UMM - Unidade de Manutenção no Mercado

SWOT - Strengths, Weaknesses, Opportunities and Threats

I. Nota introdutória:

A formação de excelência, na área dos Assuntos Regulamentares do Medicamento (ARM), que nos é proporcionada no decorrer do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF), quando comparado com os restantes cursos equivalentes do país, coloca-nos em vantagem no momento em que nos debruçamos sobre a temática. Este aspeto foi visível ao longo do estágio no INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. e com certeza que fará a diferença na altura de ingressar no mercado de trabalho.

A empatia que criei pelo tema e a oportunidade de ganhar conhecimentos práticos na instituição que tutela o setor do medicamento em Portugal, foram os motivos que me levaram a realizar o estágio na Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM) do INFARMED, I.P.

De seguida, passarei a descrever o meu estágio no INFARMED, I.P., referindo as atividades e conhecimentos adquiridos em ambiente real de trabalho, bem como os conhecimentos previamente adquiridos no curso e que foram aqui postos em prática. O relatório incluirá uma análise SWOT onde referirei do ponto de vista interno os pontos fortes e fracos, e do ponto de vista externo as oportunidades e ameaças, por mim experienciados no decorrer do estágio.

I.1. Enquadramento - O INFARMED, I.P.:

“O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P., abreviadamente designado por Infarmed, é um instituto público de regime especial, nos termos da lei, integrado na administração indireta do estado, dotado de autonomia administrativa, financeira e património próprio.”⁽¹⁾

O Infarmed está sediado em Lisboa e tem como principal função a supervisão e regulação do setor do medicamento para uso humano e dos produtos de saúde, regendo-se pelos mais elevados padrões de proteção de saúde pública, com o objetivo de garantir o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a medicamentos e produtos de saúde de qualidade seguros e eficazes. Importa referir que é visão deste instituto *“Ser um modelo de referência na prestação de um serviço público de qualidade e uma agência de referência na União Europeia, valorizando os seus colaboradores.”⁽²⁾*

Contextualizando historicamente, a primeira entidade estatal específica para o setor da farmácia e do medicamento, foi criada no seio da Direção Geral de Saúde (DGS) em 1926, com o nome de Inspeção do exercício Farmacêutico. Ao longo dos anos outras entidades estatais foram surgindo, fazendo face às necessidades de um setor em constante crescimento.⁽³⁾

Em 1986 dá-se a adesão de Portugal à CEE (Comunidade Económica Europeia), fator que teve um impacto muito significativo na área do medicamento do país, na medida em que nos foi exigido a adoção de dezenas de diretivas comunitárias do setor. Derivado dessas exigências e através da fusão das entidades existentes na altura, em 1993, dá-se então a criação do Infarmed, que passou a ter como novo objetivo, para além dos já existentes, a participação mais ativa no novo sistema europeu do medicamento. À época, o Infarmed passou a ser uma das poucas autoridades europeias que integrava todas as valências relativas ao medicamento.⁽³⁾

Desde então que o Infarmed tem sofrido diversas alterações, por um lado fazendo face às necessidades e à evolução constante do setor, e por outro mantendo-se na vanguarda da inovação, sendo uma das agências de excelência a nível europeu.

Da análise do relatório de atividades de 2018, o mais recente disponibilizado pelo instituto até à data da realização deste texto, podemos concluir que o Infarmed se encontra bem classificado a nível europeu, sendo uma agência de referência a nível internacional. Importa realçar, entre outros, o 3º lugar entre as agências congéneres relativamente à atuação como Estado Membro de Referência (EMR) e o 2º lugar entre os estados membros no sistema europeu de avaliação de medicamentos órfãos.⁽⁴⁾

As áreas de atuação do Infarmed são fundamentadas na regulação, supervisão e fiscalização do setor do medicamento e produtos de saúde, sempre com o intuito da proteção dos consumidores, designadamente os profissionais de saúde, os cidadãos e o Estado. No Anexo I,⁽²⁾ encontra-se um esquema das atividades do Infarmed, agrupadas por área de atuação.

Do ponto de vista estrutural e organizacional, atualmente o Infarmed está dividido num conjunto de órgãos e unidades orgânicas. São 5 os órgãos que compõem o Infarmed, no qual se inclui o Conselho Diretivo presidido pelo Dr. Rui Santos Ivo. As unidades orgânicas são 12, das quais quero destacar a Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM), dirigida pela Dr.ª Marta Marcelino, pelo facto de ter sido a direção na qual realizei meu estágio. As unidades orgânicas podem ainda ser divididas tendo em conta as funções que desempenham em unidades com funções de negócio e unidades com funções de suporte. O organigrama apresentado no Anexo 2,⁽⁵⁾ apresenta de forma mais detalhada os dados supracitados relativos à organização estrutural do Infarmed.⁽⁶⁾

1.1.1. Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM):

A DAM foi a unidade orgânica que escolhi para realizar o meu estágio. De uma forma generalista, compete a esta direção avaliar os medicamentos do ponto de vista da qualidade, eficácia e segurança. É na DAM que são avaliados os pedidos de autorização de introdução no

mercado (AIM) de medicamentos e é feita a atualização do dossiê de registo, através de alterações submetidas pelos requerentes. Compete à DAM fazer a gestão dos diferentes tipos de processos, sejam eles nacionais, descentralizados (DCP) ou de reconhecimento mútuo (MRP) e centralizados. Nos processos DCP ou MRP, Portugal pode desempenhar funções como estado membro de referência, ou como estado membro envolvido (EME). A DAM encontra-se assim em constante articulação com a Agência Europeia do Medicamento (EMA), bem como com os estados membros da qual fazem parte. Na DAM existem membros ativos dos comités CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use* e CMDh – *Co-ordination Group for Mutual Recognition and decentralised procedures Human*, que reúnem mensalmente promovendo a articulação entre estados membros.

A informação completa referente às competências desempenhadas na DAM encontra-se disponível para consulta no artigo 3.º do anexo da Portaria n.º 306/2015 de 23 de setembro referente aos *Estatutos do INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.*, disponibilizado no Anexo 3.⁽⁷⁾

Esta direção está dividida em 3 subunidades orgânicas – Unidade de Ensaio Clínicos (UEC), Unidade de Introdução no Mercado (UIM) e Unidade de Manutenção no Mercado (UMM). Por último, temos a Unidade de Avaliação Científica (UAC), que é de caráter transversal e serve de suporte às demais.

A descrição das competências referentes às subunidades orgânicas da DAM encontra-se disponível para consulta no artigo 4.º, do anexo da deliberação n.º 1991/2015 do Regulamento Interno da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., e pode ser consultada no Anexo 4.⁽⁸⁾

Unidade de Manutenção no Mercado (UMM):

Achei relevante para este relatório destacar a UMM uma vez que foi a unidade na qual trabalhei no decorrer do meu estágio. Assim, de um modo geral, compete à UMM “*assegurar as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados, designadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, bem como de revogação ou declaração da caducidade, de registos ou autorizações de introdução no mercado de medicamentos.*”^{Anexo 4 (8)}

Um medicamento para ser comercializado nos países sobre jurisdição da EMA necessita de uma AIM (salvo raríssimas exceções). Com o passar do tempo surgem novos dados relativos a cada medicamento aprovado, há constantes atualizações do estado da arte, a ciência evolui, surgem novas descobertas. Todos estes motivos, entre outros, são justificáveis para

submeter alterações à AIM inicialmente atribuída. Cabe então a esta unidade gerir as alterações e renovações submetidas pelos titulares de AIM (TAIM). Cabe ainda à UMM fazer a gestão de procedimentos de arbitragem. Estes procedimentos têm vindo a tornar-se cada vez mais relevante, pois é o mecanismo que permite, por um lado, harmonizar os pedidos/autorizações de introdução no mercado no seio da Comunidade Europeia, por outro, agir em casos urgentes de interesse comunitário (por exemplo, novos dados de farmacovigilância). Este tipo de procedimento pode ser invocado em casos bem definidos e o resultado que dele advém é aplicável a todas as comunidades.

É diretor da UMM o Dr. Rui Vilar.

2. Análise SWOT:

Na Parte I deste documento foram descritas sumariamente as bases de uma análise SWOT. Passarei agora a relatar as minhas 10 semanas de estágio - iniciado no dia 6 de janeiro de 2020 e terminado, de forma precoce, a 12 de março de 2020, pela implementação de medidas preventivas relativas à pandemia de COVID-19 - sobre a perspetiva da análise SOWT.

2.1. Análise Interna - Pontos Fortes (*Strenghts*):

2.1.1. Localização, infraestruturas e equipamentos:

O Infarmed está localizado no Parque de Saúde de Lisboa e encontra-se organizado em 4 edifícios. Os edifícios têm boas condições, são seguros e limpos, e encontram-se bem equipados. Nunca me faltou qualquer tipo de material para poder realizar as tarefas que me foram destinadas. O parque está envolto num jardim botânico ímpar, que transmite um ambiente calmo e saudável, proporcionando agradáveis condições de trabalho.

O parque, para além do Infarmed, conta com outros serviços e instituições de saúde, alguns deles dedicados a situações sociais mais instáveis, como é o caso do Centro de Atendimento a Toxicodependentes, a Unidade de Alcoologia de Lisboa, ou o Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa (conhecido por Hospital Júlio de Matos). Também foi no parque que ficaram em quarentena, ainda no decorrer do meu estágio, alguns dos primeiros casos suspeitos de COVID-19 em Portugal. Ainda assim, sempre me senti seguro no local de trabalho.

2.1.2.Receção e acompanhamento dos estagiários: a DRHFP:

O primeiro contacto que tivemos com Infarmed, no nosso primeiro dia de estágio, foi através do Dr. José Viana da Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais (DRHFP), que nos fez uma receção muito calorosa e empática. Foi-nos transmitido, de forma muito clara, as indicações gerais para qualquer trabalhador do instituto, foram-nos apresentadas as políticas do instituto, o código de conduta, direitos e deveres, entre outras informações necessárias ao desempenho adequado do estágio. Importa realçar, uma das primeiras mensagens que nos foi passada: o Infarmed tem da FFUC, através dos seus estudantes, uma imagem muito positiva, de enorme competência. De uma forma orgulhosa, mas também responsável, caber-nos-ia a nós, doravante, fazer jus a esta imagem.

Por último quero realçar que o Dr. José Viana, sempre se mostrou disponível para nos ajudar em tudo o que necessitássemos, na área de influência das suas competências. Uma palavra de apreço para ele.

2.1.3.Acompanhamento ao longo do estágio: DAM-UMM:

Passadas as informações gerais, fomos distribuídos pelas direções escolhidas de cada um. No meu caso escolhi a DAM e, por isso, tive como orientadora de estágio a Dr.^a Dina Lopes, que também nos recebeu muito bem. Fomos então distribuídos, de forma aleatória, pelas respetivas unidades da direção. Eu fiquei a estagiar na UMM, sendo que fui sempre extraordinariamente bem acompanhado pela Dr.^a Sónia Chambel e pelos restantes colegas da DAM que sempre mostraram disponibilidade e agrado em formar e auxiliar nas diversas tarefas que me foram atribuídas. Uma palavra de apreço a todos eles.

“É quando damos o nosso melhor que recebemos o melhor dos outros” – Harry Firestone

2.1.4.Inclusão dos estagiários na dinâmica do instituto:

Como qualquer instituição, o Infarmed tem uma dinâmica interna própria e desde o primeiro dia que me senti integrado nela. Como exemplos, realçar a participação no 27º aniversário do Infarmed, onde tive a possibilidade de assistir a diversas intervenções de interesse das quais destaco a da Senhora Ministra da Saúde, Doutora Marta Temido e a palestra intitulada *“Medicina de precisão e novas terapêuticas: que desafios?”*,⁽⁹⁾ proferida pela Professora Doutora Maria do Carmo Fonseca, diretora do Instituto de Medicina Molecular da Universidade de Lisboa.

2.1.5.Responsabilidade: contacto com autoridades de outros países, a indústria farmacêutica, avaliadores do Infarmed:

Este estágio permitiu-me ter contacto com a responsabilidade requerida em cenário real de trabalho, uma vez que, no contexto das tarefas que me foram atribuídas, tive que contactar, em nome do Infarmed, entidades regulamentares de outros países, diversas indústrias farmacêuticas, bem como realizar propostas de parecer para aprovação no Conselho Diretivo (CD) ou trabalhar em contacto direto com avaliadores do Infarmed como por exemplo o Professor Doutor Domingos Carvalho Ferreira, diretor da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

2.1.6.Contacto com inglês técnico:

A gestão de processos de Portugal como EMR permitiu-me contactar com diversas agências estrangeiras e as mais variadas indústrias farmacêuticas. Toda a documentação referente a esta tarefa, nomeadamente as normas europeias referentes à arbitragem dos “sartans”, da qual eu estava responsável, permitiram refinar o meu inglês técnico.

2.1.7.Conhecimentos adquiridos ao longo do MICE, aplicados em ambiente real de trabalho:

Os conhecimentos adquiridos nas unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento e Gestão de Processos Regulamentares (GPR), nomeadamente sobre alterações aos termos de uma AIM, cronogramas dos diversos procedimentos, arbitragens, elaboração de um *Common technical document (CTD)*, foram extremamente valiosos, uma vez que foram diariamente utilizados ao longo do estágio. Foram também elementos diferenciadores positivos entre estagiários provenientes da FFUC e estagiários provenientes de outras instituições.

“Conhecimento é ouro, mas para encontrar o tesouro é preciso aplicá-lo” – Robin Sharma

2.1.8.Conhecimentos adquiridos ao longo do estágio:

A minha principal tarefa do estágio, enquanto gestor de alterações, foi participar na gestão do procedimento de arbitragem dos “sartans” o qual descrevo detalhadamente no ponto 3.

Para além dessa tarefa, nas últimas semanas de estágio tive a oportunidade de contactar com um tema diferente que dizia respeito à gestão de alterações na categoria C com impacto nos textos, vulgarmente designadas por alterações médicas em procedimentos nacionais,

nomeadamente legibilidade do Resumo das Características do Medicamento (RCM) e do Folheto Informativo (FI). Esta tarefa permitiu-me ter uma visão ainda mais abrangente dos diferentes serviços prestados na UMM, ficando com uma melhor perspetiva dos dois tipos de processos – Nacionais, no caso das alterações médicas; e EMR, no caso arbitragem dos “sartans”. Permitiu-me também contactar com diferentes tipos de alterações. Foi pena o estágio ter terminado de forma repentina e, por isso, não poder concluir as tarefas que me foram atribuídas.

2.2. Análise Interna - Pontos Fracos (Weaknesses):

2.2.1. Falta de preparação inicial:

A chegada de novos estagiários/trabalhadores ao Infarmed implica a criação de algumas ferramentas básicas, sem as quais não é possível trabalhar. São exemplos disso a identificação interna, palavras-chave e o acesso a programas e pastas em rede. Uma vez que não tive acesso a essas ferramentas, nos primeiros dias, vi as minhas ações limitadas.

Sugiro uma preparação mais atempada da chegada dos estagiários evitando estas situações.

2.2.2. Descoordenação entre o conteúdo teórico aprendido ao longo do MICF e a formação inicial no Infarmed; e Acompanhamento inicial:

Inicialmente os estagiários tiveram, e bem, algumas formações de carácter mais teórico. Por falta de conhecimento dos nossos formadores, foram repetidos desnecessariamente alguns assuntos por nós já adquiridos no decorrer do MICF.

Sugiro que os nossos formadores tenham acesso à informação necessária sobre os conhecimentos por nós já adquiridos, podendo assim usar o tempo despendido na nossa formação com outros assuntos também importantes para o melhor desempenho do nosso estágio.

2.2.3. Duração do estágio: impossibilidade de acompanhar processos do início ao fim:

Tendo em conta que o estágio tem a duração prevista de 3 meses, é difícil para um estagiário, ter uma noção total e detalhada de todas as fases de um processo, sendo muitas vezes impossível acompanhá-lo do início ao fim, até porque a maioria das tarefas que realizamos está sujeita a uma calendarização legal própria. Torna-se ainda mais difícil

compreender o processo quando não o acompanhamos desde início e começamos a geri-lo em fases já mais avançadas.

Tenho a noção que é impraticável, nos moldes atuais do estágio curricular do MICF, poder acompanhar a maioria dos processos do início ao fim. Assim, apelo a que a distribuição de tarefas aos estagiários seja mais cuidada, no sentido de podermos ficar com uma noção prática mais consolidada das etapas dos processos. No caso de esta opção não ser praticável, sugiro que sejamos incluídos, pelo menos na fase mais inicial do estágio, em processos com um histórico mais completo e robusto, com vista à melhor compreensão dos mesmos.

“Temos tempo suficiente, se o usarmos bem.” - Johann Wolfgang von Goethe

2.2.4. Forma de atuar heterogénea:

No seguimento do ponto anterior, e pelo facto de me deparar com alguns processos que tiveram mais do que um gestor antes de mim, foi visível a heterogeneidade na forma como os processos eram tratados. Este cenário aumenta a probabilidade de erro e dificulta a gestão dos mesmos. Sugiro a criação de diretrizes internas que especifiquem de forma clara e detalhada como proceder perante as diferentes tarefas a realizar na gestão dos processos.

2.3. Análise Externa - Oportunidades (*Opportunities*):

2.3.1. O Brexit:

O *Brexit* é, por muitos, considerado como uma ameaça, devido à instabilidade e incerteza provocada, nomeadamente no setor do medicamento. Considero o *Brexit* como uma oportunidade para o Infarmed se afirmar cada vez mais como uma das instituições regulamentares mais ativa e com maior influência nas decisões no seio da EMA. Pode ainda lucrar com o facto de os medicamentos que tinham o Reino Unido como EMR necessitarem de um novo EMR, uma vez que se trata de uma instituição competente e eficiente, o que transmite confiança para a indústria farmacêutica.

2.3.2.A Indústria farmacêutica:

O estágio no Infarmed confere experiência e conhecimentos que nenhum outro estágio consegue proporcionar na área dos ARM. A indústria farmacêutica, por norma, tende a valorizar os estudantes que realizaram este estágio e que pretendem integrar os departamentos de assuntos regulamentares porque, para além dos conhecimentos e

experiência adquirida do ponto de vista da autoridade regulamentar, é criada uma *network* de contactos na instituição, muito apreciada pela indústria.

2.4.Análise Externa: Ameaças (*Threats*):

2.4.1.Falta de subsídio e incapacidade em reter investimento:

A falta de apoio financeiro leva a que muitos estudantes, por não conseguirem suportar todas as despesas inerentes ao estágio no Infarmed, optem por não o realizar. Os estagiários estão a desempenhar funções como qualquer outro trabalhador na instituição, tem que suportar as despesas de alimentação, transporte e estadia, ao que acresce o pagamento mensal de propinas à UC. Uma medida para atenuar esta situação poderia passar pelo fornecimento de senhas de almoço na cantina, ou um pequeno subsídio que contabilizasse as despesas inerentes à alimentação e transporte.

O Instituto não tem capacidade nem medidas que permitam reter alguns dos “talentos”. Acaba por ser algum desperdício de meios, uma vez que os estagiários recebem formação e conhecimentos que se tornam mais-valias para a casa, acabando depois por não ser aproveitadas. Para além disso, durante o período de estágio foi fácil apercebermo-nos dos inúmeros processos atrasados por falta de pessoal, bem como relatos dos colegas da necessidade de aumentar o pessoal docente.

2.4.2.Cancelamento do estágio devido à pandemia de COVID-19:

A pandemia de COVID-19 é uma situação dramática que nos vem afetando a todos. Estou totalmente de acordo com as medidas tomadas relativas à cessação antecipada do estágio como medida preventiva à propagação da doença. No entanto, como consequência das medidas de prevenção, não tivemos oportunidade de visitar o laboratório do Infarmed, nem de assistir a uma reunião da CAM (Comissão de Avaliação de Medicamentos). Estas duas ações teriam proporcionado um valor acrescido ao estágio, incrementando os conhecimentos adquiridos ao longo destas semanas.

No período que sucedeu a implementação das medidas, por termos sido apanhados de surpresa, foram experienciados alguns momentos de confusão e incerteza.

“A sua surpresa e agonia foi o desaparecimento da certeza e sentiu-se desenraizado... Ah, que coisa assustadora! O homem determinado, já sem conhecer o seu caminho e a recuar!”

- Vitor Hugo em *Os Miseráveis*

3. Caso Prático - Arbitragem “sartans”:

Após suspeita da presença de contaminação por N-nitrosaminas, nomeadamente N-Nitrosodimetilamina (NDMA) e/ou N-Nitrosodietilamina (NDEA), em medicamentos antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs), designados doravante por “sartans”, que contêm um grupo tetrazol – candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan, valsartan - e em conformidade com o artigo 31.º, n.º 1, da Diretiva 2001/83/CE,⁽¹⁰⁾ a comissão europeia (CE) adotou a decisão C(2019) 2698 de 02/04/2019⁽¹¹⁾ relativa às autorizações de introdução no mercado, de medicamentos para uso humano que contêm as substâncias ativas «candesartan», «irbesartan», «losartan», «olmesartan», «valsartan», no sentido do parecer formulado pelo Comité dos Medicamentos para uso Humano (CHMP). Neste sentido, e decorrente da decisão CE foram tomadas um conjunto de decisões que levou à obrigatoriedade da submissão de alterações aos termos de AIM destes medicamentos em todos os estados membros.

Cabe ao Infarmed, como autoridade nacional do medicamento fazer cumprir a decisão da CE, garantindo que os TAIM tomam as devidas providencias no sentido de prevenir a presença de nitrosaminas nos seus medicamentos, nomeadamente os *sartans*.

Esta decisão provocou uma enorme submissão de pedidos de alteração aos AIMS, tendo ficado eu responsável pela gestão das alterações submetidas em que Portugal é EMR.

As alterações submetidas no âmbito da decisão CE, aplicadas especificamente aos *sartans*, são as seguintes:⁽¹²⁾⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾

- C.I.I I: Alteração aos termos de AIM para inclusão das condições da arbitragem – Tipo IA_{IN};
- B.I.b.I.h): Para introdução de especificações no dossier do medicamento – Tipo IB;
- B.III.I.a) Para atualização do Certificado da Farmacopeia Europeia (CEP) – Tipo IA ou IB.

A minha função enquanto gestor de alterações foi, para cada dosagem de cada medicamento pertencente aos *sartans* PT-EMR verificar, em primeiro lugar, quais os que ainda não tinham sido submetidos e notificar novamente o TAIM da obrigatoriedade da submissão da alteração. Nos medicamentos para os quais já tinham sido submetidas as alterações, verificar em que fase do calendário se encontravam e, posto isto, agir em conformidade com a calendarização estabelecida.

As tarefas passaram por avaliar documentação submetida pelo TAIM verificando se toda a informação entregue se encontrava de acordo com o exigido; carregar todos os eventos e documentação nas respetivas plataformas informáticas, de modo a que todos os intervenientes no processo (TAIM, EME e avaliadores) tivessem acesso à informação necessária; fazer cumprir a calendarização estipulada, por intermédio de notificações via e-mail aos vários

intervenientes; análise de pareceres emitidos pelos avaliadores agindo em conformidade com os mesmos.

Para alterações B.III.1.a), em que eram realizadas alterações aos CEPs, aprovadas foi necessário carregar na plataforma GIMed as respetivas alterações por forma a manter o GIMed atualizado.

- Para os medicamentos em que Portugal é EMR, e para os quais os TAIM não submeteram as alterações exigidas, após várias notificações e com o consentimento dos EME procedi, com o auxílio da Dr.^a Sónia Chambel, à elaboração de uma proposta de suspensão da AIM, para aprovação no Conselho Diretivo (CD).

4. Considerações Finais:

Tal como perspetivado, o estágio no Infarmed foi ao encontro das minhas expectativas. Ajudou-me a consolidar as noções teóricas na área dos ARM que fui desenvolvendo ao longo do curso e proporcionou-me uma visão ainda mais alargada do tema. Devido à maior experiência que adquiri na área, julgo levar maior autonomia e capacidade para resolver problemas, o que considero ser muito importante neste campo. Por último, quero realçar o que considero ser o maior fruto que colhi neste estágio, o sentido de responsabilidade - ter que confiar na formação que tive e nos conhecimentos que adquiri aplicando-os no dia-a-dia, sem medo de errar, mas consciente de que o erro pode ter consequências graves e, por isso, devo usar todas as ferramentas de que disponho para evitá-lo a todo o custo.

Como referi inicialmente, estes estágios são muito importantes para nós estudantes termos uma ideia do que é estar em ambiente real de trabalho, e podermos decidir o nosso futuro de forma o mais informada e ponderada possível. Foi isso que aconteceu comigo, considero esta vertente uma excelente opção para mim. Quero deixar, por isso, uma palavra de agradecimento à FFUC que se esforça anualmente para nos proporcionar os melhores estágios, tornando-nos bastante competitivos na altura de ingressar no mercado de trabalho.

Para terminar, quero deixar uma nota de apreço a todos os intervenientes pela forma como tem gerido a situação relativa à pandemia de COVID-19. É certo que prejudicou a duração do nosso estágio e impediu que realizássemos algumas das atividades que tanto desejávamos. No entanto, e como nada é mais importante que a vida humana, apoio totalmente todas as medidas preventivas que até hoje foram implementadas, quer ao nível do Infarmed quer a nível da FFUC. Cabe-nos agora a nós como (futuros) profissionais de saúde, ter um papel social ativo e consciente, por um amanhã melhor!

5. Bibliografia:

(1) INFARMED, I.P. – **Apresentação**. [Consultado a 31 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/apresentacao>

(2) INFARMED, I.P. – **Plano de atividades 2019**. Lisboa: Parque de saúde de Lisboa. 25 de julho de 2019. p. 16. [Consultado a 31 de março de 2020]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269504/PA_INFARMED+2019.pdf/9a03c5fd-ffdb-133d-c5db-297d711235cf?version=1.1

(3) INFARMED, I.P. – **Cronologia**. [Consultado a 31 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/cronologia>

(4) INFARMED, I.P. – **Relatório de atividades 2018**. Lisboa: Parque de saúde de Lisboa. 25 de julho de 2019. [Consultado a 31 de março de 2020]. Disponível na Internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269504/Relatorio+de+Atividades+2018_INFARMED.pdf/0e393fe1-fb8d-9086-e61c-c6f7cab8a706?version=1.1

(5) INFARMED, I.P. – **Organigrama**. [Consultado a 31 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/1269448/Organograma+2019/c8343cd0-df7f-490c-84ef-15db7d43dfc2>

(6) INFARMED, I.P. – **Estrutura e Organização**. [Consultado a 31 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/estrutura-e-organizacao>

(7) DIARIO DA REPÚBLICA - **Portaria n.º 306/2015**. Lisboa: Ministérios das Finanças e da Saúde. Anexo, Artigo 3º. 23 de setembro de 2015. p. 8435. [Consultado a 1 de abril de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/70361621>

(8) DIARIO DA REPÚBLICA - **Deliberação n.º 1991/2015**. Lisboa: Ministério da Saúde – INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P. Anexo, Artigo 4º. 3 de novembro de 2015. p. 31754. [Consultado a 1 de abril de 2020]. Disponível na Internet: <https://dre.pt/application/conteudo/70890423>

(9) FONSECA, M. C. - **Medicina de precisão e novas terapêuticas: que desafios?** Lisboa: Instituto de Medicina Molecular, 15 de janeiro de 2020 [Consultado a 3 de abril de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/3506460/Carmo+Fonseca/d574ce56-d432-fa96-5aa5-3bcbfc13df01>

(10) PARLAMENTO EUROPEU, CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva 2001/83/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos**

para uso humano. Comissão Europeia, Artigo 31, nº 1. (6 de novembro de 2001) p. 80. [Consultado a 4 de abril de 2020]. Documento disponível na internet: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>

(11) COMIÇÃO EUROPEIA – **Decisão de execução da comissão, relativa às autorizações de introdução no mercado, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de medicamentos para uso humano que contêm as substâncias ativas «candesartan», «irbesartan», «losartan», «olmesartan», «valsartan».** Bruxelas – Belgica: Comissão Europeia. 2 de abril de 2019. [Consultado a 4 de abril de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2323424/Decis%C3%A3o_Candesartan_irbesartan_losartan_olmesartan_valsartan/bcc8e631-90e2-4599-b928-c6c1988575d5

(12) CMDh, EMA - **Implementation of outcome of Art. 31 referral on angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group.** Report from the CMDh meeting held on 26-28 march 2019. EMA. 29 march 2019. p. 2-6. [Consultado a 4 de abril de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Downloads/DE/Arzneimittel/Pharmakovigilanz/PSUSAS/a-f/fentanyl_cmdh_presse-anl3.pdf?__blob=publicationFile&v=3

(13) CMDh, EMA - **Update on nitrosamine impurities; Implementation of outcome of Art. 31 referral on angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group.** Report from the CMDh meeting held on 23-25 april 2019. EMA. 30 april 2019. p. 1-2. [Consultado a 4 de abril de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/cmdh_pressreleases/2019/04_2019_CMDh_press_release.pdf

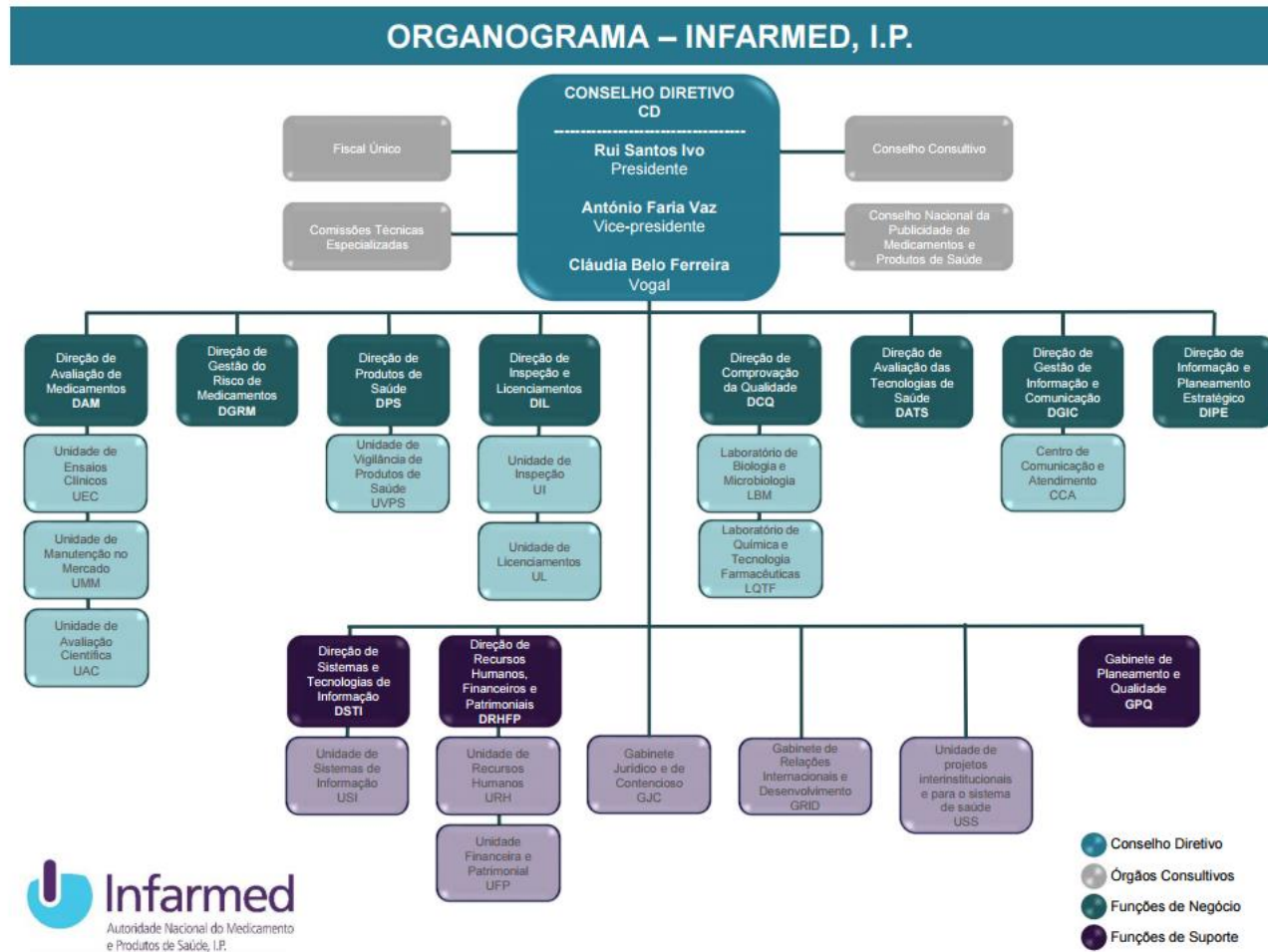
(14) CMDh, EMA - **Update on nitrosamine impurities; Implementation of outcome of Art. 31 referral on angiotensin-II-receptor antagonists (sartans) containing a tetrazole group.** Report from the CMDh meeting held on 25-27 june 2019. EMA. 27 june 2019. p. 1. [Consultado a 4 de abril de 2020]. Documento disponível na internet:

6. Anexos:

Anexo I - Áreas de Intervenção e funções essenciais do Infarmed, I.P. - Modelo de regulação, supervisão e fiscalização do mercado.⁽²⁾



Anexo 2 – Organigrama Infarmed, I.P.:(5)



Anexo 3 - Estatutos Do Infarmed, I.P.:(7)

ANEXO

ESTATUTOS DO INFARMED — AUTORIDADE NACIONAL DO MEDICAMENTO E PRODUTOS DE SAÚDE, I. P.

Artigo 1.º

Estrutura

1. A organização interna do INFARMED, I. P., é constituída pelas seguintes unidades orgânicas:

- a) Direção de Avaliação de Medicamentos;
- b) Direção de Gestão do Risco de Medicamentos;
- c) Direção de Produtos de Saúde;
- d) Direção de Inspeção e Licenciamentos;
- e) Direção de Comprovação da Qualidade;
- f) Direção de Avaliação das Tecnologias de Saúde;
- g) Direção de Gestão de Informação e Comunicação;
- h) Direção de Sistemas e Tecnologias de Informação;
- i) Direção de Recursos Humanos, Financeiros e Patrimoniais;
- j) Gabinete de Planeamento e Qualidade;
- k) Direção de Informação e Planeamento Estratégico;
- l) Gabinete Jurídico e de Contencioso.

2. Por deliberação do conselho diretivo podem ser criadas, modificadas ou extintas até catorze unidades orgânicas flexíveis, integradas ou não nas direções a que se refere o número anterior, sendo as respetivas competências definidas naquela deliberação, a qual é objeto de publicação no *Diário da República*.

3. [Revogado.]

4. [Revogado.]

Artigo 2.º

Cargos dirigentes intermédios

1. As direções e o Gabinete de Planeamento e Qualidade são dirigidos por diretores de direção, cargos de direção intermédia de 1.º grau.

2. O Gabinete Jurídico e de Contencioso e as unidades orgânicas flexíveis são dirigidos por diretores de unidade, cargos de direção intermédia de 2.º grau.

Artigo 3.º

Direção de Avaliação de Medicamentos

À Direção de Avaliação de Medicamentos, abreviadamente designada por DAM, compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias aos procedimentos de registo, avaliação da sua eficácia, segurança e qualidade, e de autorização de introdução no mercado de medicamentos de uso humano e à sua manutenção no mercado, bem como a gestão desses procedimentos;
- b) Gerir as atividades relativas à intervenção do INFARMED, I. P., no procedimento de reconhecimento mútuo e descentralizado, nomeadamente como Estado membro de referência e nos procedimentos centralizado e de arbitragem comunitária;
- c) Emitir pareceres de âmbito técnico-científico sobre a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos de uso humano, bem como sobre os produtos que incorporam substâncias ativas ou produtos biológicos;
- d) Assegurar o desenvolvimento das atividades inerentes à avaliação da qualidade, eficácia e segurança dos medica-

mentos, incluindo os experimentais, nas áreas da química, da biologia, da tecnologia farmacêutica e da toxicologia, bem como no âmbito de ensaios clínicos e avaliação de relatórios periódicos de segurança;

e) Assegurar as atividades necessárias aos procedimentos de avaliação e autorização dos pedidos de autorização de utilização especial e excecional, bem como de importações paralelas, de medicamentos de uso humano;

f) Assegurar as atividades inerentes à adequada integração e participação no âmbito do sistema da União Europeia relativo à avaliação e supervisão de medicamentos de uso humano, incluindo a articulação com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA), a Comissão Europeia e as demais instituições europeias;

g) Assegurar as atividades necessárias ao cumprimento das normas aplicáveis à autorização e condução de ensaios clínicos, bem como o controlo da observância das boas práticas clínicas na sua realização, incluindo a gestão dos procedimentos tendentes a essa autorização, e suas alterações, e dos de controlo e monitorização desses ensaios;

h) Gerir os procedimentos relativos à concessão de autorizações de utilização especial dos medicamentos experimentais no âmbito dos ensaios clínicos de uso humano;

i) Assegurar a articulação com a comissão de avaliação de medicamentos e o respetivo secretariado;

j) Assegurar a articulação com os sistemas de informação nacionais e europeus no âmbito das suas competências;

k) Assegurar a elaboração de normas e orientações destinadas aos utilizadores dos serviços do INFARMED, I. P., no âmbito das suas atribuições;

l) Coordenar as atividades de normalização e harmonização de conceitos, definições e terminologias relacionadas com os medicamentos;

m) Colaborar nas atividades de aconselhamento regulamentar e científico;

n) Assegurar a representação a nível nacional e internacional do INFARMED, I. P., no âmbito das suas atribuições, nomeadamente nas estruturas e grupos de trabalho comunitários e junto da Agência Europeia de Medicamentos, no âmbito das suas competências.

Artigo 4.º

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

À Direção de Gestão do Risco de Medicamentos, abreviadamente designada por DGRM, compete:

a) Assegurar a coordenação e funcionamento do Sistema Nacional de Farmacovigilância de Medicamentos de Uso Humano, designadamente no que respeita à recolha, avaliação e divulgação da informação sobre as suspeitas de reações adversas dos medicamentos, à análise de relações de causalidade entre medicamentos e reações adversas e à identificação precoce de problemas de segurança com a utilização de medicamentos, bem como a vigilância de ensaios clínicos, através da colheita, registo e avaliação dos acontecimentos adversos ocorridos durante os mesmos;

b) Gerir o sistema de alertas de farmacovigilância da União Europeia e assegurar a participação no programa de monitorização de medicamentos da Organização Mundial de Saúde (OMS);

c) Assegurar a monitorização de segurança dos medicamentos, através dos planos de gestão de risco, bem como emitir pareceres sobre esses planos;

Anexo 4 - Regulamento Interno do Infarmed, I.P. – DAM:⁽⁸⁾

31754

Diário da República, 2.ª série — N.º 215 — 3 de novembro de 2015

Saúde, I. P., e os respetivos princípios de funcionamento, bem como as subunidades orgânicas dependentes das unidades previstas nos Estatutos aprovados pela Portaria n.º 267/2012, de 31 de agosto, alterada pela Portaria n.º 306/2015, de 23 de setembro, e as respetivas competências.

Artigo 2.º

[...]

- 1 — [...]
- 2 — O primeiro nível é composto pelas Direções e pelo Gabinete de Planeamento e Qualidade, nos termos e com as competências estabelecidas nos Estatutos aprovados pela Portaria n.º 267/2012, de 31 de agosto, alterada pela Portaria n.º 306/2015, de 23 de setembro.
- 3 — [...]
- 4 — [...]

Artigo 10.º

[...]

- 1 — [...]
- a) [...]
- b) [...]
- c) [Revogada.]
- 2 — [...]
- 3 — [...]
- a) [...]
- b) [...]
- c) [...]
- d) Elaborar a conta de gerência e do relatório e contas anuais;
- e) [...]
- f) [...]
- g) [...]
- h) [...]
- i) [...]
- j) Elaborar, organizar e manter atualizados os registos de contabilidade orçamental e patrimonial e respetivo arquivo;
- k) Definir, organizar e manter um sistema de contabilidade analítica;
- l) Gerir o processo de cobrança de taxas.

3 — A presente deliberação produz efeitos no dia útil seguinte ao da sua publicação no *Diário da República*.

4 — É republicado em anexo à presente deliberação, da qual faz parte integrante, o anexo da Deliberação n.º 1783/2013, de 3 de outubro.

7 de outubro de 2015. — O Conselho Diretivo: *Eurico de Castro Alves*, presidente — *Helder Mota Filipe*, vice-presidente — *Maria Paula de Carvalho Dias de Almeida*, vogal.

ANEXO

Regulamento Interno da Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.

Artigo 1.º

Âmbito

O presente regulamento define a estrutura orgânica do INFARMED — Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P., e os respetivos princípios de funcionamento, bem como as subunidades orgânicas dependentes das unidades previstas nos Estatutos aprovados pela Portaria n.º 267/2012, de 31 de agosto, alterada pela Portaria n.º 306/2015, de 23 de setembro, e as respetivas competências.

Artigo 2.º

Da estrutura orgânica

1 — A estrutura orgânica do INFARMED, I. P., é composta por dois níveis hierárquicos.

2 — O primeiro nível é composto pelas Direções e pelo Gabinete de Planeamento e Qualidade, nos termos e com as competências estabelecidas nos Estatutos aprovados pela Portaria n.º 267/2012, de 31 de agosto, alterada pela Portaria n.º 306/2015, de 23 de setembro.

3 — O segundo nível é composto por subunidades orgânicas dependentes da respetiva Direção, adiante designadas por unidades funcionais, núcleos e subunidades orgânicas, ou equipas de projeto, consoante os casos.

4 — As subunidades orgânicas previstas neste regulamento são chefiadas por diretores de unidade.

Artigo 3.º

Dos princípios gerais de funcionamento

1 — O funcionamento da orgânica do INFARMED, I. P., assenta nos seguintes princípios básicos:

- a) Gestão eficiente dos recursos, incluindo os científicos e tecnológicos, na perspetiva da melhoria contínua da qualidade;
- b) Responsabilização por processo (*process owner*);
- c) Celeridade processual;
- d) Articulação funcional entre as várias unidades e, dentro destas, entre as respetivas subunidades;
- e) Orientação para o resultado e para a satisfação do cliente;
- f) Avaliação do desempenho dos responsáveis de processo e das unidades e subunidades orgânicas, de acordo com os planos de ação individual e com os planos de atividades definidos;
- g) Justificação e correção dos desvios ao planeado;
- h) Reconhecimento do mérito e da eficiência.

2 — Cada subunidade articula-se, em termos de flexibilidade de atribuições e recursos, com a unidade orgânica de que depende e com as demais subunidades dependentes da mesma.

3 — Sem prejuízo do disposto no número anterior, as competências de cada unidade orgânica que neste regulamento não sejam expressamente atribuídas a uma subunidade orgânica, presumem-se asseguradas pela própria unidade.

Artigo 4.º

Direção de Avaliação de Medicamentos (DAM)

1 — Sem prejuízo do estabelecido nos artigos 2.º e 3.º, a estrutura da DAM assenta num modelo matricial, de três subunidades orgânicas especializadas por áreas de intervenção e uma de caráter transversal que assegura serviços às demais, que são as seguintes:

- a) Subunidades orgânicas especializadas por áreas de intervenção:
 - i) Unidade de Ensaios Clínicos (UEC);
 - ii) Unidade de Introdução no Mercado (UIM);
 - iii) Unidade de Manutenção no Mercado (UMM);

b) Subunidade orgânica de caráter transversal: Unidade de Avaliação Científica (UAC).

2 — À UEC compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias à autorização da realização de ensaios clínicos com medicamentos, bem como à autorização das alterações substanciais a esses ensaios;
- b) Garantir o acompanhamento da realização dos ensaios clínicos, de acordo com os termos das autorizações, sem prejuízo das competências da DIL e da DGRM.

3 — À UIM compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias ao registo ou à autorização, com vista à introdução de medicamentos no mercado;
- b) Assegurar as atividades necessárias à autorização de utilização especial e excepcional de medicamentos e de importações paralelas.

4 — À UMM compete assegurar as atividades necessárias à manutenção no mercado de medicamentos já registados ou autorizados, designadamente as que visem a autorização de alterações, renovações, bem como de revogação ou declaração da caducidade, de registos ou autorizações de introdução no mercado de medicamentos.

5 — À UAC compete:

- a) Assegurar as atividades necessárias à avaliação da eficácia, segurança e qualidade de medicamentos, incluindo os experimentais, com vista à sua investigação e introdução, ou manutenção, no mercado, bem como emitir pareceres relacionados com aquelas atividades;
- b) Assegurar, designadamente às demais subunidades orgânicas da DAM, os serviços de avaliação solicitados.

Artigo 5.º

Direção de Produtos de Saúde (DPS)

1 — A DPS comporta uma subunidade denominada Unidade de Vigilância de Produtos de Saúde (UVPS).

PARTE III

Monografia

**Qualidade de Substâncias Ativas: a constante atualização
de exigências de qualidade.**

Coimbra

Resumo:

A qualidade de uma substância ativa é um elemento indispensável para o fabrico de um medicamento de qualidade, eficaz e seguro. As autoridades regulamentares e da qualidade desempenham um papel fundamental na manutenção da qualidade das substâncias ativas, guiando os fabricantes no sentido de desenvolver processos de fabrico que resultem em produtos de qualidade.

A classificação das substâncias ativas, do ponto de vista regulamentar, é o primeiro passo a ter em conta, com o objetivo de aplicar as medidas adequadas às substâncias em questão. Depois de serem classificadas, cada substância ativa tem à sua disposição diferentes orientações regulamentares que se adequam ao seu panorama, e que devem ser cumpridas, garantindo assim a sua qualidade e, por consequência, a qualidade do produto final.

Um dos aspetos que pode comprometer a qualidade das substâncias ativas são as impurezas. Também neste caso, existem diferentes classificações de impurezas e, mais uma vez, a sua categorização, ajuda os fabricantes a compreender como atuar na sua presença. É dever do fabricante da substância ativa incluir métodos de deteção de impurezas e, caso se justifique, métodos de qualificação e quantificação das mesmas. Os níveis regulamentarmente estabelecidos para as impurezas não devem, de modo algum, ser desrespeitados.

Palavras-chave: Qualidade da Substância Ativa, ICH, Impurezas, Nitrosaminas.

Abstract:

The quality of an active substance is an indispensable element for the manufacture of quality, effective and safe medicine. Regulatory and quality authorities play a key role in maintaining the quality of active substances, guiding manufacturers to develop manufacturing processes that result in quality products.

The classification of active substances, from a regulatory point of view, is the first step to take into account, intending to apply appropriate measures to the substances in question. After being classified, each active substance has at its disposal different regulatory guidelines that are appropriate to its panorama, and that must be complied with, thus guaranteeing its quality and, consequently, the final product.

One of the aspects that can compromise the quality of the active substances is impurities. In this case, there are also different classifications of impurities and, once again, their categorization helps manufacturers to understand how to act in their presence. The active substance manufacturer must include methods for detecting impurities and, if appropriate, methods for qualifying and quantifying them. In no way must the established regulatory levels for impurities be disregarded.

Keywords: Quality of an Active Substance, ICH, Impurities, Nitrosamines.

Lista de Abreviaturas:

- AIM** - Autorização de Introdução no Mercado
- AP** - Applicant Part
- API** - Active Pharmaceutical Ingredient
- ASMF** - Active Substance Master File
- CEP** - Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia
- COS** - Certificate of Suitability
- CTD** - Common Technical Document
- EDQM** - European Directorate for the Quality of Medicines
- EM** - Estado Membro
- EMA** - European Medicines Agency
- EU** - European Union
- EUA** - Estados Unidos da América
- FDA** - Food and Drug Administration
- FE** - Farmacopeia Europeia
- FEM** - Farmacopeia de um Estado Membro
- GMPs** - Good Manufacturing Practices
- ICH** - International Council for Harmonisation
- LO(A)EL** - Lowest Observed (Adverse) Effect Level
- LOD** - Limit of Detection
- LOQ** - Limit of Quantification
- NAS** - Novas Substâncias Ativas
- NfG** - Note for Guidance
- NO(A)EL** - No Observed (Adverse) Effect Level
- PDE** - Permitted Daily Exposure
- QOS** - Quality Overall Summary
- RP** - Restricted Part
- SA** - Substância Ativa
- SOP** - Standard Operating Procedure

I. Introdução:

Garantir a qualidade de uma substância ativa (SA) é um aspeto fundamental e imperativo no desenvolvimento de fármacos, não só do ponto de vista industrial, para a produção adequada de medicamentos, mas também do ponto de vista do doente, garantindo-lhe um medicamento eficaz, de qualidade e seguro.

De forma a promover uma maior equidade e imparcialidade na avaliação dos medicamentos nos diferentes países foi criada, em 1990, a *International Conference on Harmonization*, atualmente designada por *International Council for Harmonisation (ICH)*, um conselho internacional que reúne as autoridades reguladoras e a indústria farmacêutica e cuja missão é alcançar uma maior harmonização em todo o mundo, para garantir que medicamentos seguros, eficazes e de alta qualidade sejam desenvolvidos de forma mais rápida, eficiente, ética e económica.⁽¹⁾

Como consequência da harmonização surgiu um dossiê único - o *Common Technical Document (CTD)* - que tem como função reunir todas as informações de qualidade, eficácia e segurança de um medicamento num único documento, com formatação própria e informação harmonizada, que é reconhecido entre os diversos estados membros. O CTD permitiu, por um lado, a implementação de boas práticas de revisão e, por outro, eliminou a necessidade de reformatar as informações para a submissão em diferentes estados membros, trazendo vantagens tanto para as autoridades regulamentares, como para a indústria. Em 2003, o CTD tornou-se o formato obrigatório para novas submissões no Japão e na União Europeia (UE), e o formato mais recomendado pela *Food and Drug Administration (FDA)* nos Estados Unidos (EUA).⁽²⁾

O CTD está organizado em 5 módulos, tal como apresentado no Anexo I.⁽³⁾ O módulo I é específico da região de submissão e os módulos 2, 3, 4 e 5 devem ser comuns a todas as regiões.

Esta dissertação tem como foco principal a qualidade das substâncias ativas e, por isso, incidirá de forma mais aprofundada o módulo 3.2.S do CTD, o qual consiste na caracterização da substância ativa. Será dado ênfase à importância dos diferentes tipos de impurezas, nomeadamente a sua identificação, quantificação e qualificação, e ao seu impacto na qualidade da SA. Por último, será abordado o papel das autoridades regulamentares e das entidades responsáveis pela qualidade dos medicamentos, sob a perspetiva do seu impacto na garantia da qualidade das substâncias ativas. Serão apresentados exemplos sempre que o tema o justifique.

1.1. Classificação regulamentar das substâncias ativas:⁽⁴⁾

Do ponto de vista regulamentar, as substâncias ativas podem ser classificadas em:

1.1.1. Novas substâncias ativas (NAS):

Uma substância ativa nova é definida, em sentido lato, como uma nova identidade química, biológica ou radiofarmacêutica, que nunca foi usada ou autorizada em medicamentos para uso humano na EU. A definição detalhada de NAS encontra-se disponível no *Anexo I, Capítulo I, Volume 2º, do Notice to Applicant*.⁽⁵⁾

Os requisitos necessários para novas entidades químicas, ou seja, SA que são usadas pela primeira vez na Europa, estão descritos em detalhe na *Note for Guidance (NfG) Chemistry of Active Substances (3A05a)*.⁽⁶⁾

Toda a informação relativa a estas substâncias pode ser apresentada usando um *Active Substance Master File (ASMF)* ou através da documentação de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). A informação relativa ao ASMF será discutida com maior detalhe no ponto 1.2.2..

1.1.2. Substâncias ativas existentes, não incluídas na Farmacopeia Europeia (FE) ou na Farmacopeia de um Estado Membro (FEM):

Para este tipo de SAs os requisitos estabelecidos são os mesmos que para as NAS, no entanto, uma vez que se tratam de SAs sobre as quais já existe conhecimento prévio, surgem algumas particularidades. Assim, em alguns casos, pode não ser necessário incluir as provas de estrutura das moléculas, sendo substituídas por testes de identificação específicos em relação a uma substância de referência, ou através da comparação com uma substância farmacopeica de um país terceiro (que não pertença aos estados membros (EM)).

Tal como para as NAS, a informação relativa a estas substâncias pode ser apresentada usando um *ASMF* ou através da documentação de AIM.

1.1.3. Substâncias ativas descritas na FE ou na FEM:

Uma vez que estas substâncias possuem uma monografia farmacopeica, devem estar de acordo com as exigências aí preconizadas. Sempre que possível, o fabricante deve seguir as especificações farmacopeicas para a sua SA bem como utilizar os métodos de fabrico aí descritos. No entanto, uma vez que o método de síntese para a mesma SA pode variar de fabricante para fabricante, este deve validar qualquer especificação ou método analítico usado

que não conste na monografia da SA em causa. Assim, todos os lotes da SA produzidos devem estar de acordo com os requisitos mais atuais da FE ou da FEM.

A estabilidade pode ser assegurada recorrendo a literatura, para isso a monografia deve cobrir todos os produtos de degradação da SA bem como os respetivos limites. Neste caso o fabricante deve assegurar que a SA está conforme a monografia imediatamente antes de esta ser usada.

Existem ainda alguns subgrupos de classificação para as SAs agrupando-as de acordo com a sua origem, nomeadamente:

1.1.4.Substâncias inorgânicas:

Para este grupo de substâncias o fabricante deve demonstrar qual a via de síntese usada e, por sua vez, se esta leva à presença de impurezas não adequadamente controladas pela monografia. Em caso afirmativo devem ser anexados testes suplementares para sua deteção e quantificação.

Esta informação pode ser fornecida em forma de um *Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia* (CEP), como parte de um pedido de AIM ou usando um ASMF. A informação relativa aos CEPs será discutida com maior detalhe no ponto 1.2.2..

1.1.5.Substâncias vegetais ou preparações vegetais:

O fabricante deve demonstrar que não utilizou métodos de cultivo que suscitem o aparecimento de impurezas não contempladas na monografia (por exemplo, resíduos de pesticidas, micotoxinas, fumigantes). Caso contrário devem ser fornecidas metodologias analíticas devidamente validadas que permitam a deteção e quantificação das mesmas.

Tal como anteriormente referido, esta informação pode ser fornecida em forma via CEP, como parte de um AIM ou usando um ASMF.

1.1.6.Substâncias orgânicas, extraídas de matéria animal ou humana:

Para estas substâncias deve ser fornecida informação detalhada sobre a recolha, tratamento, armazenamento e conservação do material de origem animal ou humana, bem como ao isolamento da substância ativa a partir do material biológico. Devem ser incluídas metodologias para garantir a ausência de microorganismos patogénicos. Os dados de estabilidade devem estar de acordo com as exigências de um ASMF.

A informação relativa a estas substâncias deve ser submetida preferencialmente via CEP, excetuando substâncias obtidas de tecido humano, usando um ASMF ou através de um AIM.

1.1.7. Substâncias orgânicas sintéticas, semissintéticas ou isoladas a partir de fontes vegetais ou de micro-organismos:

Possíveis impurezas, características do processo de síntese de um determinado fabricante, que não constem na respetiva monografia farmacopeica devem ser devidamente justificadas. Deve ser sempre comprovada a adequação das especificações com as da farmacopeia.

Toda a informação relativa a estas substâncias pode ser apresentada sob a forma de um CEP, usando um ASMF ou através de uma AIM.⁽⁴⁾

1.2. Como comprovar qualidade de uma substância ativa:⁽⁴⁾

Dependendo do tipo de classificação, o fabricante de substância ativa tem à sua disposição diferentes opções regulamentares para comprovar a qualidade da sua substância ativa.

1.2.1. Active Substance Master File (ASMF):

O ASMF é um documento, fornecido pelo fabricante de SA, que contém toda a informação relativa à caracterização química, ao processo de fabrico, à validação e controlo de qualidade do processo de fabrico da substância ativa. A informação contida no documento deve respeitar o Modulo 3.2.S do CTD.

O ASMF está dividido em duas partes, a parte do requerente/aberta ou *Applicant Part (AP)*, à qual o requerente/fabricante do produto acabado tem acesso e que contém a informação geral da SA, a sua caracterização, controlo de qualidade, padrões de referência e estabilidade. A parte do fabricante/fechada ou *Restricted Part (RP)*, é de acesso restrito ao fabricante de SA e contém a descrição detalhada do processo de síntese, o controlo de qualidade ao longo do processo de fabrico, bem como a respetiva validação do processo.

O ASMF permite assim proteger a propriedade intelectual do fabricante de SA ao mesmo tempo que transfere a responsabilidade total do controlo de qualidade para o fabricante de produto acabado.

As autoridades regulamentares nacionais / Agência Europeia do Medicamento (EMA) tem acesso à informação completa do documento, necessária para a avaliação da SA.

1.2.2. Certificate of Suitability to the monographs of the European Pharmacopoeia (COS/CEP):

O COS ou CEP é um documento concedido pela Direção Europeia de Qualidade de Medicamentos (EDQM) que tem como objetivo atestar a conformidade da SA com a FE. É

aplicado a substâncias ativas, *starting materials* ou excipientes que constem numa monografia da FE.

Para obter este certificado o fabricante de SA necessita de submeter à FE dados suficientes que permitam comprovar a adequação do seu método de fabrico ao descrito na farmacopeia, juntamente com uma cópia da versão mais atualizada do respetivo Certificado da Farmacopeia Europeia. Caso se justifique o documento pode incluir especificações referentes a impurezas ou outras não descritas na FE. Deve ainda apresentar resultados da análise de lotes em conformidade com a FE, incluindo possíveis limites adicionais listados no CEP.

O COS pode ainda incluir informação sobre o período de reanálise, o tipo de acondicionamento e as condições de conservação.

No caso de existirem solventes residuais, derivados do método de síntese usados pelo fabricante, devem ser apresentados os limites aceitáveis bem como a metodologia usada para a sua deteção e quantificação. Quando realizados, os testes adicionais para o tamanho de partículas também devem ser devidamente validados. No caso de estarmos perante substâncias estéreis o fabricante deve garantir que o processo de esterilização está especificado no CEP.

Por último, qualquer ensaio complementar realizado pelo fabricante que necessite de ser validado deve ser devidamente apresentado o seu método de validação em anexo.

1.2.3.Dados do Fabricante:

Neste caso, para o fabricante demonstrar qualidade da sua substância ativa, é necessário enviar a informação detalhada das características físico-química da SA, processo de síntese, controlo de qualidade no decorrer do processo de fabrico e validar todos os processos realizados.

Para substâncias ativas farmacopeicas e produtos de degradação para os quais foram estabelecidos limites devidamente indicados na monografia, pode não ser necessário apresentar dados de estabilidade. Neste caso, o fabricante deve apenas demonstrar que a substância está em conformidade com a monografia.

Deve ser dada especial atenção a potenciais impurezas provenientes da via de síntese, que possam ou não diferir das especificadas na monografia da SA. Neste caso, devem ser especificadas todas as impurezas, sendo que o fabricante deve demonstrar que os testes incluídos na monografia podem controlar as mesmas. Se o fabricante utilizar métodos de controlo diferentes, deve demonstrar equivalência aos métodos farmacopeicos.

Devem ser analisadas as possíveis implicações toxicológicas de impurezas não incluídas nas respetivas monografias das SAs. A especificidade do método deve ser sempre avaliada, no entanto a qualificação da impureza só deve ser realizada se esta ultrapassar os limites definidos.⁽⁴⁾

1.3.Caracterização da Substância Ativa: O Módulo 3.2.S:⁽⁶⁾

A caracterização de uma substância ativa para fins regulamentares deve estar de acordo com o formato CTD, sendo que a respetiva informação de suporte deve constar no módulo da qualidade, na secção 3.2.S do dossiê. Diferentes requisitos poderão ser exigidos de acordo com o tipo de substância ativa.

A exposição da informação detalhada da substância ativa pode ser evitada mediante a apresentação de um ASMF ou de um CEP, no entanto, os requisitos de qualidade necessários são os mesmos.

1.3.1.Secção 3.2.S.1: Informação Geral:

Nesta secção consta a informação relativa à identidade, nomenclatura e estrutura química da SA que é objeto de pedido de Autorização de Introdução no Mercado (AIM). A caracterização física da molécula nesta secção deve ser breve uma vez que será analisada em detalhe numa outra secção.

1.3.2.Secção 3.2.S.2: Fabrico:

Esta secção está dividida em duas partes. A parte aberta/AP é onde se encontram listados os fabricantes da SA bem como uma descrição genérica da síntese química e possíveis controlos intermédios, caso sejam relevantes para o fabrico do medicamento. A parte fechada/RP contempla o controlo dos reagentes, bem como dos passos críticos, a validação do processo e a descrição detalhada do processo de síntese.

1.3.3.Secção 3.2.S.3: Caracterização:

Nesta secção é feita, de forma detalhada, a caracterização química da SA, principalmente para novas entidades químicas. No caso de estarmos perante SAs já conhecidas, pode não ser necessário apresentar informação tão pormenorizada.

Consta também desta secção a identificação e caracterização de potenciais impurezas de síntese. Confirmação estrutural e espectral das mesmas, fase da síntese onde se utilizam, bem

como os limites admitidos. Demonstração da eliminação das mesmas ou, no caso de estarem presentes, propõe-se os respetivos limites.

I.3.4.Secção 3.2.S.4: Controlo da Substância Ativa:

Esta secção inclui as especificações para a substância ativa, que podem ser farmacopeicas no caso de estarmos perante SAs conhecidas, ou propostas pelo fabricante no caso de se tratarem de novas entidades químicas. É feita a descrição dos métodos analíticos usados na avaliação de cada um dos parâmetros anteriores, podendo estes também ser farmacopeicos ou internos. Todos os métodos analíticos não farmacopeicos requerem validação, que é incluída nesta secção. É feita a análise de lotes e, por último, procede-se à justificação das especificações quer no que respeita ao teste quer aos limites aplicados. Mais uma vez, esta justificação pode ser farmacopeica ou específica para uma dada SA.

I.3.5.Secção 3.2.S.5: Substâncias ou materiais de referência:

Nesta secção é incluída a informação sobre os padrões de referência usados na realização de testes na SA. As substâncias de referência acreditadas como padrões primários não precisam de ser qualificadas. Os padrões secundários (padrões de trabalho) necessitam de ser testados contra os padrões primários.

I.3.6.Secção 3.2.S.6: Material de acondicionamento:

Aqui é feita a descrição do material de acondicionamento primário e secundário para a SA. Caso o material de acondicionamento tenha um papel funcional, este deve ser devidamente justificado com base em estudos de estabilidade. É obrigatória a apresentação da declaração de conformidade e, sempre que, necessário descrever as especificações dos materiais, bem como os respetivos métodos de análise.

I.3.7.Secção 3.2.S.7: Estabilidade da substância ativa:

Esta secção inclui um sumário dos estudos de estabilidade realizados na substância ativa. Perante as conclusões do estudo é proposto um período de reanálise e, caso se justifique, as condições especiais de conservação. Devem ser incluídos os resultados obtidos após armazenamento sob condições drásticas de conservação. É apresentado um protocolo e compromissos pós aprovação, indicando os testes a realizar posteriormente bem como a periodicidade dos mesmos. Por último, são apresentados os resultados dos ensaios de estabilidade.

2. Impurezas:⁽⁷⁾

Neste contexto são consideradas impurezas tudo o que não é substância ativa / API - *active pharmaceutical ingredient*. Assim, informação do perfil de impurezas da SA é um aspeto de extrema relevância para a qualidade da mesma, uma vez que as impurezas não têm efeito, ou o seu efeito não é o esperado. Dado que as impurezas não são necessárias nem relevantes do ponto de vista terapêutico devem ser eliminadas.

Devido ao facto de as impurezas terem um impacto relevante na qualidade da SA, a sua identificação e quantificação é fulcral para obter uma SA de qualidade. Assim, e tendo como base a *guideline ICH Topic Q 3 A (R2) Impurities in new Drug Substances*,⁽⁷⁾ é apresentado no Anexo 2 uma árvore de decisão para a identificação e qualificação de impurezas. Esta árvore de decisão descreve os aspetos a considerar para a qualificação de impurezas quando os limites são excedidos. Em alguns casos, diminuir o nível de impurezas para teores abaixo do limite estipulado, pode ser mais simples do que fornecer dados de segurança. Alternativamente, dados adequados podem estar disponíveis na literatura científica para qualificar uma impureza. Caso contrário, é necessário considerar a realização de testes de segurança adicionais.

Tendo como foco as impurezas provenientes de substâncias ativas de síntese química, do ponto de vista regulamentar, há dois grupos distintos de impurezas a ter em conta: as impurezas em novas SAs e as impurezas de SAs farmacopeicas. Para estas últimas pode ser mencionado que o seu perfil de impurezas é comparável ao das substâncias já existentes no mercado, obrigando apenas a uma comparação de perfis de impurezas.

2.1. Impurezas em novas substâncias ativas:

As impurezas em novas SAs serão abordadas sobre duas perspetivas:

- Aspetos químicos que incluem a identificação e classificação de impurezas, elaboração de relatórios, listagem de impurezas nas especificações, e uma breve discussão sobre os procedimentos analíticos;
- Aspetos de segurança que incluem orientações específicas para qualificar impurezas ausentes, ou em baixas quantidades, em lotes de novas substâncias ativas, usadas em estudos de segurança ou ensaios clínicos.

As impurezas podem ser classificadas nas seguintes categorias:

- Impurezas orgânicas (relacionadas com o processo e/ou com a substância);
- Impurezas inorgânicas;
- Solventes residuais.

2.1.1. Impurezas Orgânicas:

O fabricante de substância ativa deve indicar quais as impurezas presentes, ou aquelas que tem maior probabilidade de surgir no decorrer do processo de síntese, purificação e armazenamento de novas SAs. Deve ser apresentado um resumo onde conste esta informação, baseada no conhecimento científico aprofundado do processo de síntese, acompanhado das respetivas reações químicas envolvidas, nas impurezas associadas às matérias-primas que possam contribuir para o perfil de impurezas da SA, bem como nos eventuais produtos de degradação. O conhecimento aprofundado das reações envolvidas no processo de síntese permite limitar as possíveis impurezas apresentadas.

Também deve ser apresentado por parte do fabricante de SA, um resumo onde constem os ensaios realizados para detetar as respetivas impurezas.

Qualquer impureza com um teor superior ao limite de identificação deve ser identificada. Para produtos de degradação observados em estudos de estabilidade realizados nas condições normais de armazenamento, onde o teor seja superior ao limite de identificação, também devem ser identificados. No caso das impurezas não puderem ser identificadas, deve proceder-se à descrição dos estudos realizados e dos resultados obtidos.

Abaixo dos limites de identificação não é necessário identificar as impurezas. No entanto, devem ser desenvolvidos métodos analíticos para impurezas potentes, capazes de produzir efeitos farmacológicos ou toxicológicos, mesmo em teores abaixo dos limites de identificação.

Todos os métodos analíticos realizados para a deteção, determinação e quantificação de impurezas devem estar devidamente descritos, por forma a poderem ser reproduzidos pelas autoridades competentes, e validados.

2.1.2. Impurezas Inorgânicas:

As impurezas inorgânicas normalmente são identificadas e quantificadas com base na farmacopeia ou noutros procedimentos apropriados. A utilização de catalisadores na síntese de SAs deve ser avaliado ao longo do desenvolvimento. A inclusão ou exclusão de impurezas inorgânicas nas especificações da SA deve ser discutida. Os critérios de aceitação aplicados devem ser baseados em padrões farmacopeicos ou em dados de segurança conhecidos.

2.1.3. Solventes Residuais:⁽⁸⁾

O controlo de solventes residuais desde os primeiros passos do processo de fabrico de medicamentos, nomeadamente após a síntese da SA, é uma medida importante para garantir a segurança do produto final.

Solventes residuais em fármacos são definidos como produtos químicos orgânicos voláteis que são usados ou produzidos no fabrico de substâncias ativas, excipientes ou do produto acabado. A seleção apropriada de um solvente para a síntese da SA pode garantir o aumento do rendimento de síntese ou determinar características desejadas como a forma de cristal, pureza e solubilidade, fazendo do solvente um parâmetro crítico no processo de síntese. Ainda assim, o fabricante deve tentar remover a maior quantidade de solvente possível ao longo das várias etapas do processo de fabrico, o que muitas vezes não é viável. Por isso, a ICH recomenda níveis de aceitação para solventes residuais de SAs, quando não é possível removê-los na totalidade.

O fabricante deve demonstrar de forma retrospectiva a quantidade de solvente que foi sendo eliminada no processo de síntese, sendo que os solventes residuais devem ser sempre avaliados e devidamente justificados.

Os solventes residuais são classificados com base na medida da Dose Diária Permitida – *Permitted Daily Exposure* (PDE) – que é definida como a ingestão máxima de solvente residual, por dia, em produtos farmacêuticos. Os solventes residuais são avaliados com base no seu possível risco para a saúde e classificados em:

- **Solventes de Classe 1:** Solventes a evitar. Conhecida ação carcinogénica, suspeita fundamentada de carcinogenicidade humana, contaminantes ambientais. Ex.: Benzeno.

São usados em/como *starting materials*, sendo que a sua utilização é proibida em fases avançadas do processo de síntese, uma vez que torna pouco provável a sua eliminação.

- **Solventes de Classe 2:** Não são genotóxicos, mas são prováveis causadores de toxicidade irreversível (neurotoxicidade e teratogenicidade). Suspeição de outros efeitos tóxicos significativos, mas reversíveis. Ex.: Piridina, Metanol.

São solventes muito usados em síntese química, em fases precoces do processo de síntese, podendo contaminar outros solventes.

- **Solventes de Classe 3:** São considerados pouco tóxicos, com um PDE superior a 50 mg/dia, pelo que podem ser usados no fabrico do produto acabado. Ex.: Etanol, ácido acético.

3. Exemplo: Impurezas elementares:⁽⁹⁾

Tendo sempre como principal foco a qualidade das APIs e, como já vimos anteriormente, tendo as impurezas um aspeto nuclear na qualidade das mesmas, este ponto servirá para analisar, de forma mais detalhada, as impurezas elementares, uma vez que é um assunto ao qual tem vindo a ser dada cada vez maior relevância, nomeadamente pelas autoridades regulamentares. Doravante assumir-se-ão impurezas elementares como a presença de

elementos químicos na SA que não fazem parte da sua constituição, sendo que, como elementos químicos, temos todos os elementos possíveis da tabela periódica.

As impurezas elementares podem provir de várias origens como por exemplo: catalisadores adicionados ao processo de síntese; da interação com equipamentos usados no fabrico ou recipientes usados no acondicionamento. Uma vez que as impurezas elementares não proporcionam qualquer efeito terapêutico para o doente, os seus níveis no produto acabado devem ser controlados dentro dos limites aceitáveis.

Não é espectável que o fabricante de SA aumente os limites de impurezas, com base na capacidade de fabrico, mesmo que estas não ultrapassem o PDE. Os PDEs estabelecidos na *Guideline for Elemental Impurities Q3D(R1)*⁽⁹⁾, são considerados protetores da saúde pública para todas as populações de doentes. Em alguns casos pode mesmo ser necessário assegurar níveis mais baixos de uma impureza do que os exigidos pela PDE, uma vez que a presença de algumas impurezas pode ter um impacto negativo na qualidade dos medicamentos. Para além disso, para impurezas com PDEs elevados, podem ser impostos outros limites, sob uma perspetiva de qualidade farmacêutica do produto acabado.

3.1.Avaliação de segurança de potenciais impurezas elementares:

Para a maioria dos elementos, os níveis aceitáveis de exposição a impurezas elementares são estabelecidos pelo cálculo dos valores da PDE, de acordo com os procedimentos para definir limites de exposição em produtos farmacêuticos.

O cálculo da PDE é obtido através do valor de NO(A)EL – *No Observed (Adverse) Effect Level* – ou do valor de LO(A)EL – *Lowest Observed (Adverse) Effect Level* – em estudos com animais:

$$PDE = NO(A)EL \times \text{Ajuste de Massa} / [F1 \times F2 \times F3 \times F4 \times F5]$$

A PDE é calculada preferencialmente a partir do NO(A)EL. Não sendo possível obter o seu valor, calcula-se a partir do LO(A)EL.

São usados fatores de ajuste com o objetivo de extrapolar os dados obtidos a partir de animais para a espécie humana:

F1 = Fator de extrapolação entre espécies;

F2 = 10, quando há variabilidade de espécies;

F3 = Fator que representa a variável responsável pelos estudos de toxicidade da exposição a curto prazo;

F4 = Fator usado em casos de toxicidade grave: carcinogenicidade não genotóxica, neurotoxicidade ou teratogenicidade;

F5 = Fator que pode ser aplicado caso o valor de NO(A)EL não for estabelecido.

Os princípios de avaliação de segurança de impurezas elementares para as vias de administração oral, parenteral e inalatória tem por base o cálculo dos valores de PDE para cada impureza.

Níveis de impurezas elementares superiores à PDE estabelecida, podem justificar-se em algumas situações particulares. No caso de dosagens intermitentes ou de curto prazo (inferior a 30 dias), ou em indicações específicas (como por exemplo risco de vida, tratamento médico ineficaz, ou doenças raras), esta exceção pode ser aplicável. Todas estas exceções devem ser devidamente justificadas e avaliadas caso a caso.

No caso particular de medicamentos administrados por via parenteral, para volumes de administração que não ultrapassem os 2 litros diários, pode utilizar-se o volume diário máximo para calcular as concentrações de PDEs permitidas. Para produtos cujo volume diário máximo ultrapasse os 2 litros (soluções salinas, dextrose, nutrição parenteral, soluções para irrigação), pode ser usado o volume de 2 litros para calcular a concentração de PDEs permitida.

3.2. Classificação das impurezas elementares:

Com base na *Guideline for Elemental Impurities Q3D(R1)*⁽⁹⁾, os elementos estão divididos em três classes, com base na sua toxicidade (PDE) e na probabilidade de ocorrerem num medicamento. A probabilidade de ocorrência está à mercê de diversos fatores como: a probabilidade da sua utilização nos diversos processos farmacêuticos, a probabilidade de ser uma impureza co isolada com outra impureza elementar em materiais usados nos diversos processos farmacêuticos e a abundância natural observada e distribuição ambiental do elemento.

As classes de impurezas elementares são:

- **Classe I:** Os elementos As, Cd, Hg, e Pb, são considerados tóxicos nos humanos e, por isso, de uso limitado ou inexistente nos processos de fabrico farmacêuticos. A sua presença surge normalmente em materiais usados regularmente como é o caso de excipientes extraídos. Devido à sua natureza, estes elementos requerem supervisão durante a avaliação de risco, em todas as potenciais fontes de impurezas elementares e vias de administração. Dos resultados obtidos na avaliação de risco surgem os componentes que podem exigir controlos adicionais e que em alguns casos podem incluir testes para elementos de Classe I. Estes testes apenas devem ser realizados quando, perante os resultados da avaliação de risco, se conclua ser apropriado de modo a garantir os valores de PDE.

- **Classe 2:** A toxicidade dos elementos desta classe em humanos é dependente da via de administração. A classe 2 está dividida em duas subclasses, 2A e 2B, com base na probabilidade de ocorrência no medicamento.

- **Classe 2A:** Os elementos desta classe são o Co, Ni e V. Uma vez que existe alta probabilidade da sua presença em medicamentos, requerem uma avaliação de risco de todas as potenciais fontes bem como para todas as vias de administração.

- **Classe 2B:** Esta classe inclui os elementos Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se e Tl. Estes elementos têm baixa probabilidade de ocorrer em medicamentos, uma vez que tem baixa abundância, e o potencial para serem isolados a partir de outros materiais é baixo. Assim, estes elementos podem ser excluídos da avaliação de risco, a não ser que sejam incluídos em alguma fase do processo de fabrico do medicamento, incluindo substância ativa e excipientes, ou em algum componente relacionado com o medicamento.

- **Classe 3:** Pertencem a esta classe os elementos Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb, Sn. Estes elementos têm toxicidade relativamente baixa por via oral (PDEs altas, na ordem dos 500 µg / dia), pelo que não se justifica a sua análise numa avaliação de risco, a menos que sejam adicionados intencionalmente. No entanto, para as vias inalatória e parenteral a sua análise numa avaliação de risco é justificada, a menos que o PDE específico para estas vias de administração seja superior a 500 µg / dia.

- **Outros Elementos:** Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W e Zn são elementos para os quais não foram estabelecidas PDEs devido à sua baixa toxicidade e / ou a diferenças nos regulamentos regionais. Se se concluir a existência de impurezas derivadas destes elementos, estas serão avaliadas caso a caso.

3.3.Avaliação de risco e controlo de impurezas elementares:

Para o desenvolvimento de estratégias de gestão de risco deve ser tida em conta a *ICH guideline Q9 on quality risk management*.⁽¹⁰⁾ A avaliação de riscos deve ser baseada no conhecimento e em princípios científicos, como tal deve haver um conhecimento aprofundado do processo de fabrico e do produto final, associado a considerações de segurança para o doente.

No que diz respeito ao caso particular das impurezas elementares, a avaliação de risco focará a avaliação dos níveis de impurezas elementares de um medicamento, em relação aos PDEs descritos na *Guideline for Elemental Impurities*.⁽⁹⁾

A informação de base para a avaliação de risco é obtida a partir de dados gerados pelos fabricantes de SA, excipientes e produto acabado, e informação obtida a partir da literatura.

A abordagem aplicada pelo fabricante de produto acabado na gestão de risco deve estar devidamente documentada. Quanto maior o risco associado, maior deverá ser o esforço e a formalidade na avaliação dos riscos. Por vezes não se justifica a utilização de processos formais de gestão de risco, como por exemplo *Standard Operating Procedures (SOPs)*, nestes casos pode recorrer-se a processos informais usando ferramentas empíricas ou procedimentos internos.

3.3.1.Princípios gerais:

Para o caso particular das impurezas elementares, o processo de gestão de riscos pode ser descrito em três passos:

- Identificação de potenciais fontes de impurezas elementares conhecidas que possam chegar ao medicamento;
- Avaliação de uma impureza elementar específica presente no medicamento, determinação do nível previsto ou observado para a impureza e comparação com o PDE estabelecido;
- Resumo e documentação da avaliação de risco, permite identificar se as etapas de controlo introduzidas ao longo do processo são suficientes, e se é necessário adicionar novas etapas de controlo para limitar as impurezas elementares no medicamento.

Em muitos casos, as etapas são consideradas em simultâneo, assim as conclusões para a avaliação de risco podem ser o resultado de interações para desenvolver uma abordagem final que garanta que as possíveis impurezas elementares não ultrapassem os PDEs estabelecidos.

3.3.2.Potenciais fontes de impurezas elementares:

Ao considerar o processo de produção de medicamentos, existe uma ampla categoria de potenciais fontes de impurezas elementares:

- Impurezas residuais resultantes de elementos adicionados intencionalmente (por exemplo, catalisadores), no fabrico da SA, excipientes ou outros componentes do medicamento. A avaliação de risco da substância ativa deve prever o potencial risco de inclusão de impurezas elementares no produto final.
- Impurezas elementares que não sejam introduzidas de forma deliberada estarão potencialmente presentes na SA, na água, ou nos excipientes usados no fabrico do medicamento.
- Impurezas elementares introduzidas na SA ou no produto acabado provenientes dos equipamentos usados no processo de fabrico.

- Impurezas provenientes do processo de lixiviação com origem no material de acondicionamento da SA ou do produto acabado.

No diagrama seguinte (Figura 1) estão representados materiais, equipamentos e componentes típicos usados na produção de medicamentos. Cada um destes materiais pode contribuir como fonte de impurezas elementares para o medicamento, de forma individual ou combinada. Durante a avaliação de risco deve ser definida a possível contribuição de cada uma das fontes para a determinação final das impurezas elementares no medicamento.

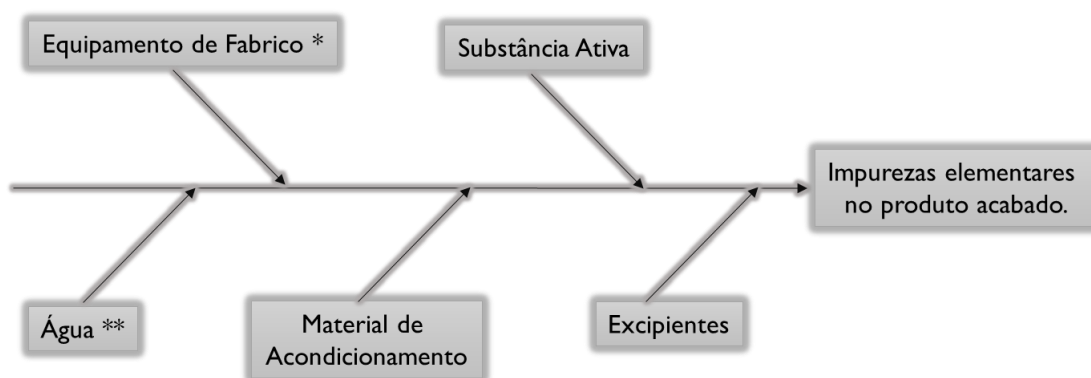


Figura 1 – Potenciais fontes de impurezas elementares no produto acabado.

*O risco de contaminação com impurezas elementares pode ser reduzido através da compreensão aprofundada dos processos de fabrico, da seleção de equipamentos e equipamentos qualificados, e através do cumprimento das boas práticas de fabrico (GMPs).

** O risco de contaminação com impurezas elementares através da água, pode ser diminuído se forem cumpridos os requisitos farmacopeicos para a água, se for usada purificada ou água para injetáveis no decorrer do processo de fabrico.

3.3.3. Identificação de potenciais impurezas elementares:

- **Potenciais impurezas elementares provenientes de catalisadores ou reagentes inorgânicos:** No caso de qualquer elemento listado na tabela que se encontra no Anexo 3 ser adicionado intencionalmente em qualquer etapa do processo do fabrico do medicamento, deve ser considerado na avaliação de risco. Para esta categoria, a identificação de potenciais impurezas é conhecida e as técnicas para o seu controlo são facilmente caracterizadas e definidas.

- **Potenciais impurezas elementares que poderão estar presentes na SA e/ou nos excipientes:** Esta categoria engloba impurezas elementares que, apesar de não serem adicionadas intencionalmente, podem estar presentes na SA ou nos excipientes. A probabilidade destas impurezas vir a estar presente no produto final deve ser escrutinada na avaliação de risco.

Para formulações para administração por via oral, a avaliação de risco deve contemplar a possibilidade de aparecimento de impurezas de Classe 1 e Classe 2 no medicamento. Para formulações para administração por via parentérica ou inalatória, a avaliação de risco deve contemplar, para além das impurezas de classe 1 e Classe 2, as impurezas de Classe 3, conforme indicado na tabela que se encontra no Anexo 3.

- Potenciais impurezas elementares provenientes de equipamentos usados no processo de fabrico: Esta fonte de impurezas, por norma, tem uma contribuição limitada para a totalidade de impurezas elementares, assim a quantidade de impurezas a considerar nesta categoria dependerá do tipo de equipamentos usados na produção do medicamento. O conhecimento robusto do processo de fabrico, a seleção adequada dos equipamentos a utilizar e o cumprimento das GMPs garantem uma baixa contribuição dessa categoria de impurezas no produto final.

Para algumas impurezas elementares mais alarmantes, deve ser feita a avaliação com base na composição dos elementos dos equipamentos que entram em contacto com os diversos componentes do medicamento. A avaliação de risco dessa fonte de impurezas pode ser usada para muitos medicamentos que partilhem do mesmo tipo de equipamentos e processo de fabrico.

Normalmente os processos de fabrico da SA são mais agressivos que os processos de fabrico de produto acabado, no que diz respeito ao potencial de lixiviação ou remoção de impurezas elementares dos equipamentos. Assim, espera-se que a contribuição para o total de impurezas elementares seja maior para a SA do que para o produto acabado. Caso não se verifique este cenário, o fabricante de produto acabado com base no conhecimento prévio do processo de fabrico deve incorporar medidas de avaliação e gestão de risco para impurezas elementares provenientes dos equipamentos utilizados.

- Impurezas elementares provenientes da lixiviação de sistemas de acondicionamento: A identificação de potenciais impurezas elementares provenientes de materiais de acondicionamento deve ser baseada no conhecimento científico, prevendo as prováveis interações entre o tipo de medicamento e a sua embalagem. Sempre que for possível comprovar que o material da embalagem não contem elementos passíveis de produzir impurezas elementares, não é necessário considerar esta categoria na avaliação de risco. Também não é necessário proceder a avaliação de risco do aparecimento de impurezas elementares por lixiviação para formas sólidas, uma vez que a probabilidade deste acontecimento é bastante baixa. Para formas farmacêuticas semi-sólidas ou líquidas, a probabilidade de ocorrerem fenómenos de lixiviação durante o tempo de vida útil do produto

é maior. Assim, devem realizar-se estudos no sentido de perceber qual a probabilidade de ocorrência de lixiviação e contaminação do produto com impurezas elementares.

No Anexo 3 encontra-se uma tabela que contempla recomendações para a inclusão de impurezas elementares na avaliação de risco. Esta tabela pode ser aplicada a todas as fontes de impurezas elementares no medicamento.

3.3.4.Avaliação:

Terminado o processo de identificação de potenciais impurezas elementares, há dois resultados possíveis:

- Não foram identificadas possíveis impurezas elementares. Após toda a informação e dados de suporte estarem devidamente documentados, a avaliação de risco é concluída.
- No decorrer do processo de avaliação de risco são identificadas possíveis impurezas elementares. Neste caso, para cada impureza, a avaliação de risco deve procurar perceber se há múltiplas fontes de contaminação e documentar as conclusões retiradas da avaliação, bem como toda a informação de suporte.

Uma vez que, normalmente, as várias etapas do processo de fabrico do medicamento são realizadas por diferentes entidades, a informação relativa a possíveis impurezas elementares pode ser mais facilmente avaliada pelo fabricante do produto final, se lhe forem apresentados dados a este respeito por parte dos fabricantes de SAs e de excipientes, e pelos fabricantes do material de acondicionamento, bem como dos equipamentos usados ao longo de todas as etapas do fabrico do medicamento. Os dados que suportam a avaliação de risco podem então provir de várias fontes, e incluem, entre outros:

3.3.5.Resumo do processo de avaliação de risco:

A avaliação de riscos resume-se à análise de dados relevantes específicos de produtos ou componentes, combinada com a informação e conhecimento adquiridos relativos aos produtos ou processos, com o objetivo de identificar possíveis impurezas elementares que possam vir a ser observadas no medicamento.

Neste resumo deve fazer-se a relação entre significância do nível de impureza elementar prevista ou observada com a respetiva PDE referente à impureza em questão. Como medida de significância do nível de impureza elementar, é definido um limite de 30% do valor de PDE no produto final. Este valor limite pode ser usado para determinar a necessidade de se realizarem controlos adicionais.

Se o nível esperado de impurezas elementares for inferior a 30% da PDE no produto final, não será necessário introduzir controlos adicionais. Contudo deve proceder-se sempre a uma avaliação cuidada dos dados existentes bem como demonstrar os resultados obtidos relativos a esta temática.

Se a avaliação de risco não demonstrar que o nível de impureza é inferior ao limite, devem ser introduzidos controlos que garantam que a impureza não ultrapasse a respetiva PDE no medicamento.

A variabilidade no nível de impurezas elementares deve ser considerada no processo de atribuição do seu limite no medicamento. As fontes de variabilidade podem incluir:

- Variabilidade do método analítico;
- Variabilidade no nível de impurezas elementares nas fontes específicas;
- Variabilidade do nível de impureza elementar no medicamento.

No momento de submissão do medicamento, e na ausência de dados mais conclusivos e robustos, podem ser fornecidos dados representativos de 3 lotes de produção ou de 6 lotes à escala piloto, dos componentes de interesse do medicamento. Para componentes que possuam variabilidade associada, como é o caso dos excipientes extraídos, poderão ser necessários dados adicionais para obter o valor controlo do limite.

Para concluir, são inúmeras as abordagens aceitáveis para resumir a documentação da avaliação de risco. O teor do resumo deve ser composto pela identificação das impurezas elementares, as suas fontes, as ações de controlo usadas e por último os critérios de aceitação.

3.4. Controlo de impurezas elementares:

O controlo de impurezas elementares é um parâmetro inserido no controlo geral de um medicamento, e tem como objetivo garantir que as impurezas elementares não excedem os respetivos PDEs. Quando o nível de uma impureza exceder o seu valor limite estipulado, deve proceder-se à implementação de medidas adicionais para garantir que o nível de impureza não exceda o valor limite de PDEs. As abordagens usadas nestas situações incluem, entre outras:

- Modificação das etapas no processo de fabrico, levando à diminuição do nível de impurezas elementares, devido à adição de etapas de purificação;
- Implementação de operações de controlo a montante, com o objetivo de limitar a concentração da impureza elementar a baixo do limite estabelecido no medicamento;
- Estabelecimento de limites de especificação para a SA, excipientes, ou outros materiais usados ao longo do processo de fabrico (por exemplo intermediários sintéticos);
- Estabelecimento de limites de especificação para o produto final;

- Seleção de material de acondicionamento apropriado.

A informação relativa ao controlo de impurezas elementares incluída na documentação de submissão do medicamento inclui, entre outros, um resumo da avaliação de risco, dados de suporte necessários e uma descrição dos controlos implementados para garantir que as impurezas elementares se encontram dentro dos limites esperados.

4. Exemplo: Impurezas Genotóxicas:

As impurezas genotóxicas são substâncias que tem a capacidade de alterar o DNA numa extensão que pode levar ao aparecimento de tumores. Estas substâncias podem pertencer a qualquer um dos grupos anteriormente referidos – substâncias orgânicas, inorgânicas ou solventes residuais. São exemplos de impurezas genotóxicas, entre outras, o ácido metilsulfónico, o ácido tuloenossulfónico e álcoois de baixo peso molecular.

No que toca à qualidade e segurança das SAs, as impurezas genotóxicas são uma realidade relevante e atual como se pode perceber pela descrição do caso abaixo.

4.1. Impurezas de nitrosaminas - Caso atual:

Em 2018 foram encontradas impurezas de nitrosaminas, nomeadamente N-nitrosodimetilamina (NDMA) e N-nitrosodietilamina (NDEA), em medicamentos usados para o controlo da pressão arterial (PA), os antagonistas dos recetores da angiotensina II (ARAs), com as substâncias ativas candesartan, irbesartan, losartan, olmesartan e valsartan, doravante designados genericamente por “sartans”. Este cenário levou à retirada de alguns medicamentos do mercado e iniciou-se uma revisão regulatória, por parte do Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), com o objetivo de estabelecer novos requisitos no fabrico destes medicamentos.⁽¹¹⁾

Para além dos sartans, as nitrosaminas também foram encontradas noutros medicamentos, como é o caso da ranitidina, fármaco usado para tratar problemas estomacais.⁽¹¹⁾

As nitrosaminas são compostos químicos classificados como prováveis agentes cancerígenos para o homem. No entanto, o risco associado ao aparecimento de cancro devido a estas impurezas é quase inexistente, uma vez que se encontram em níveis muito baixos. Ainda assim, a EMA solicitou aos TAIM medidas preventivas com o objetivo de evitar a formação ou a presença de nitrosaminas em medicamentos, cuja SA é obtida por processos de síntese química.⁽¹¹⁾

Em setembro de 2019, a EMA deu início a uma revisão nos termos do *Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004*,⁽¹²⁾ com o objetivo de fornecer orientações aos TAIM sobre como

evitar a presença de impurezas de nitrosaminas em medicamentos para uso humano. No âmbito da revisão o CHMP solicitou os TAIM que dispõem de SA obtidas por processos de síntese química que analisassem os medicamentos quanto à possível presença de nitrosaminas, bem como testassem todos os produtos de risco. Assim, os TAIM devem rever os seus processos de fabrico para identificar, e se necessário mitigar, o risco de presença de nitrosaminas.⁽¹³⁾

Etapa 1: Avaliação de Risco – Os TAIM devem proceder à avaliação de risco dos medicamentos em que as SAs são obtidas por síntese química, usando princípios de gestão de risco de qualidade.⁽¹⁰⁾ Devem ser estabelecidas prioridades na avaliação dos medicamentos, sendo que a avaliação deve estar concluída, o mais tardar 6 meses após a publicação da EMA (o prazo foi estendido até outubro de 2020 devido ao impacto provocado pelas restrições impostas para combater a pandemia de Covid-19). Os TAIM devem informar as autoridades competentes assim que a avaliação estiver terminada. Se for identificado o risco da presença de nitrosaminas, o TAIM deve prosseguir para a etapa 2.

Etapa 2: Ensaios de Confirmação – No caso de ser identificado o risco da presença de nitrosaminas na avaliação de risco, devem ser realizados ensaios de confirmação usando métodos apropriados, validados e sensíveis. A priorização usada nesta etapa deve estar de acordo com a da etapa anterior, sendo que os produtos testados positivos tem prioridade, pela ordem atribuída na etapa anterior. Os ensaios confirmatórios de todos os medicamentos considerados de risco para a presença de nitrosaminas, bem como as alterações necessárias às autorizações de fabrico devem estar concluídas num período máximo de 3 anos.

Os TAIM estão obrigados a notificar de imediato as autoridades competentes caso se confirme a presença de nitrosaminas, independentemente da quantidade detetada.

Etapa 3: Alterações de AIM – Os TAIM devem solicitar, em tempo útil, alterações aos termos de AIM que contemplem as modificações implementadas, como uma alteração do processo de fabrico, ou alterações nas especificações do produto.

Todas as etapas devem ter uma duração tão curta quanto possível, e as autoridades devem ser prontamente informadas caso os resultados indiquem risco imediato de saúde pública.

Apesar da implementação destas 3 etapas poder acarretar um impacto significativo para algumas empresas, nomeadamente aquelas com um vasto portefólio de SAs de síntese, a EMA foi muito clara na declaração que emitiu, não se prevendo a extensão dos prazos. Não nos esqueçamos que o controlo de nitrosaminas, assim como de qualquer impureza em geral, já se encontra à responsabilidade do TAIM, não se tratando, por isso, de um novo requisito.

O ponto-chave para cumprir os objetivos regulamentares estipulados neste ambiente regulamentar, ainda que complexo, é aplicar uma estratégia baseada em química e orientada para resultados desde o início, o que permitirá otimizar esforços não só para a avaliação de risco, mas também para o desenvolvimento e validação de métodos analíticos. Deve apostar-se numa abordagem multidisciplinar envolvendo especialistas em formulação, garantia e controlo da qualidade, e assuntos regulamentares.⁽¹³⁾

5. A importância da EDQM na conceção de COS:

A *European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare* (EDQM) é uma organização líder na proteção da saúde pública uma vez que permite o desenvolvimento, apoia a implementação e supervisiona a aplicação de padrões de qualidade promovendo a segurança no fabrico e uso de medicamentos. É uma organização de referência científica, reconhecida mundialmente.

A EDQM contribui para o direito a cuidados de saúde de boa qualidade, promovendo a proteção da saúde humana através de, entre outros:

- Estabelecer e fornecer padrões oficiais de fabrico e controlo de qualidade de medicamentos;
- Conceder *Certificates of Suitability* (COS), que atestam a qualidade das substâncias ativas com base na FE, bem como realizar inspeções aos fabricantes das SAs.⁽²¹⁾

5.1.Submissão de novos pedidos:

Para obter um CEP/COS, o requerente deve enviar, em formato eletrónico, a documentação necessária para o EDQM.⁽¹⁴⁾ Depois de avaliar a documentação, o EDQM pode colocar questões ao requerente. Após esclarecimento das questões e aprovação do processo é enviado ao requerente um CEP com validade de 5 anos. Passados 5 anos, no caso de o CEP ser renovado, este passa a ter validade indefinida.

No Anexo 4 encontra-se representado um Process Flow, que descreve os vários passos para atribuição do CEP.

5.1.1.“Sister Files”:⁽¹⁵⁾

Os procedimentos “*sister files*”, tem como objetivo a submissão de dossiês de SAs semelhantes para certificação, permitindo aos requerentes beneficiarem de um procedimento mais rápido e de uma avaliação harmonizada.

Um requerente ao qual tenha sido concedido um CEP, pode solicitar um segundo CEP para a mesma SA, ou porque as especificações para a SA são diferentes pela utilização de um processo de fabrico alternativo não aprovados no CEP anterior, ou porque o requerente deseja ter CEPs diferentes com diferentes condições de fabrico ou de qualidade. Este novo CEP pode então ser submetido através de um *sister file*, desde que sejam garantidas as condições listadas na diretriz PA/PH/CEP (09) 141, *IR Guidance on applications for «sister files»*.⁽¹⁵⁾

5.2.Ações posteriores à obtenção de CEPs: Não conformidade com as GMPs:

A EMA lançou uma nova versão da base de dados EudraGMDP que inclui, entre outros, a publicação de declarações de não conformidade com as GMPs. As declarações de não conformidade contêm informação relativa à natureza da não conformidade, bem como as ações adotadas ou propostas pela autoridade competente no sentido de proteger a saúde pública.

As declarações de não conformidade visam estabelecer uma resposta coordenada harmonizada pelas diversas entidades reguladoras da EU. Algumas declarações de não conformidade resultam de inspeções realizadas pelo EDQM, com a participação das autoridades de inspeção nacionais da EU. Qualquer declaração de não conformidade de BPF, relacionada com um local de fabrico inerente a um CEP, promove um processo de avaliação da validade dos CEPs.

As ações posteriores à obtenção de CEP podem ser as seguintes:⁽¹⁶⁾

Suspensão de CEPs: Cancelamento temporário do CEP atribuído. Pode ocorrer mediante solicitação do titular, devido a uma incapacidade temporária de produzir as condições aprovadas, ou por decisão do EDQM. Mediante certas condições o CEP poderá ser restabelecido.

- **Revogação de CEPs:** Cancelamento definitivo de um CEP atribuído. Pode ocorrer mediante solicitação do titular ou por decisão do EDQM.

- **Encerramento:** Cancelamento de um pedido de submissão de CEP em avaliação. Pode ser feito mediante solicitação do titular ou por decisão do EDQM.

- **Audiência:** Uma audiência concede ao requerente ou ao proprietário do CEP, a oportunidade de enviar por escrito um pedido de reavaliação da decisão tomada pelo Comité *Ad hoc* do EDQM, relativo à validade ou pedido de validação de um CEP, quer seja num contexto de inspeção, quer seja no contexto de avaliação de um pedido de CEP.

- **Extensão da suspensão:** Por norma um CEP é suspenso pelo período de 2 anos. Em casos excepcionais a suspensão pode ser prorrogada, mediante a apresentação de uma justificação plausível, submetida antes de terminar o período de suspensão. O pedido de extensão pode ser aceite, no entanto, caso a situação não seja resolvida de forma positiva o EDQM procede à revogação do CEP.

- **Restauração de um CEP suspenso:** Após a suspensão o CEP pode ser restabelecido, caso as condições necessárias sejam cumpridas por parte do titular do CEP. Neste caso é concedido um novo CEP retificado que substitui o suspenso, sendo-lhe atribuído um novo número de revisão.

Os parâmetros relativos à aplicação das ações supracitadas estão descritos com maior detalhe no documento *PA/PH/CEP (08) 17, R4 Suspension Or Withdrawal Of A Certificate Of Suitability, Closure Of An Application.*⁽¹⁶⁾

5.3.Exemplo: Atualização da revisão do EDQM dos pedidos de CEP para os “sartans”:⁽¹⁷⁾

Após a informação, já relatada no ponto “Impurezas de nitrosaminas - Caso atual”, relativa à presença de impurezas de nitrosaminas nas substâncias ativas “sartans” que estão abrangidas por CEPs, o EDQM tomou de imediato a ação de suspender o seguinte CEP - *CEP RI-CEP 2009-247-Rev 02/losartan potassium, form I* – da empresa *HETERO LABS, Limited*, devido à deteção de baixos níveis de ácido N-nitroso-N-metilaminobutírico (NMBA) e NDEA. A suspensão terá efeito até que sejam implementadas as devidas medidas de correção por parte da empresa.

As nitrosaminas podem ser formadas devido à via de síntese usada no fabrico dos sartans, ou podem ser adicionadas quando, no decorrer do processo de fabrico, são usados materiais recuperados que estão contaminados com estas impurezas. Os titulares de CEPs relativos a estas SAs, caso encontrem qualquer tipo de contaminação, devem informar de imediato o EDQM.

À data de fevereiro de 2019, o EDQM encontra-se na fase final da revisão dos pedidos de CEP para os sartans, a avaliar as respostas mais recentes enviadas pelas empresas afetadas. Foram vários os CEPs corrigidos, sendo estabelecidos limites provisórios para as impurezas NDMA e NDEA, de acordo com as normas internacionais para os limites destas impurezas.

Os limites adotados encontram-se descritos na tabela abaixo:

Substância ativa (dose diária máxima)	NDMA		NDEA	
	Ingestão Diária Máxima (ng)	Limite (ppm)	Ingestão Diária Máxima (ng)	Limite (ppm)
Candesartan (32 mg)	96,0	3,000	26,5	0,820
Irbesartan (300 mg)	96,0	0,320	26,5	0,088
Losartan (150 mg)	96,0	0,640	26,5	0,177
Olmesartan (40 mg)	96,0	2,400	26,5	0,663
Valsartan (320 mg)	96,0	0,300	26,5	0,082

Tabela I - Limites de NDMA e NDEA em "sartans".

Os CEPs dos sartans cujas impurezas em NDMA e NDEA se encontrem acima dos limites estabelecidos foram suspensos até à implementação de medidas corretivas, que garantam um teor de impurezas abaixo dos limites estabelecidos.

O EDQM, em conformidade com as recomendações do CHMP, solicita aos fabricantes de sartans a revisão dos processos de fabrico, no sentido de evitar a formação de nitrosaminas. Os fabricantes terão um período de transição que lhes permitirá proceder às alterações necessárias nesse sentido, bem como implementando testes ao longo do processo de fabrico capazes de detetar baixos teores da impureza, de acordo com os limites estabelecidos.

Passado o período de transição os fabricantes deverão demonstrar que as suas SAs não têm níveis quantificáveis para as impurezas exigidas (abaixo de 0,03 ppm).

6. Intervenção das autoridades regulamentares no processo das nitrosaminas – A EMA e o Infarmed, I. P.:

Tendo em conta o enquadramento previamente detalhado, relativo à presença de nitrosaminas em medicamentos “sartans”, e em conformidade com o artigo 31.º, n.º I, da Diretiva 2001/83/CE,⁽¹⁸⁾ foi submetida uma questão à Agência Europeia do Medicamento, para averiguar se as condições da AIM para medicamentos que contêm as SAs “candesartan”, “irbesartan”, “losartan”, “olmesartan” e “valsartan”, devem ou não ser alteradas. Esta questão resultou numa avaliação científica efetuada pelo CHMP. Foi então emitida uma decisão de execução da comissão,⁽¹⁹⁾ cujas medidas previstas estão em conformidade com o parecer emitido pelo CHMP. Em suma, foram determinadas várias alterações aos termos de AIM para estes medicamentos, a serem implementadas por todos os estados membros, bem como os respetivos prazos para a implementação das respetivas condições.

Toda a informação relativa à decisão tomada pela comissão, as conclusões científicas que estão na sua base e as condições relativas às AIMs destes medicamentos podem ser consultadas com maior detalhe na *Decisão de Execução da Comissão, de 2.4.2019, relativa às autorizações de introdução no mercado, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de medicamentos para uso humano que contêm as substâncias ativas «candesartan», «irbesartan», «losartan», «olmesartan», «valsartan»*.⁽¹⁹⁾

Cabe agora às autoridades regulamentares locais, nomeadamente, em Portugal, o Infarmed, I.P., fazer cumprir a decisão da comissão europeia. Com esse objetivo, o Infarmed elaborou um documento - *Circular Informativa n.º 145/CD/100.20.200 de 27/09/2019* -⁽²⁰⁾ com o objetivo de guiar os TAIM ao seu encargo a cumprir a decisão da comissão. Deste documento gostaria de destacar as seguintes etapas a cumprir por parte dos TAIM:

- *Avaliar a possibilidade da presença de nitrosaminas dentro de 6 meses;*
- *Estabelecer prioridades nas avaliações a efetuar, privilegiando os medicamentos com maior risco de conterem nitrosaminas;*
- *Ter em consideração as conclusões da revisão do CHMP relativa aos medicamentos da classe “sartans”;*
- *Notificar as autoridades do resultado das avaliações de risco;*
- *Testar medicamentos com risco de conter nitrosaminas;*
- *Relatar imediatamente a deteção de nitrosaminas às autoridades;*
- *Solicitar sempre que necessário as alterações necessárias aos termos da AIM;*
- *Concluir todas as etapas deste processo em 3 anos, dando prioridade aos medicamentos com maior risco.*

A EMA em articulação com as autoridades nacionais – Infarmed – e internacionais, como o EDQM, tem como missão garantir que os TAIM tomam as medidas adequadas para prevenir a presença de nitrosaminas em medicamentos, ao passo que o CHMP continuará a avaliar o conhecimento científico com o objetivo de fornecer informações atualizadas e aconselhar as autoridades regulamentares no decorrer do processo.

Por último é importante referir que os profissionais de saúde bem como os doentes são aconselhados a continuar a utilizar os seus medicamentos de acordo com as recomendações indicadas nas informações do medicamento.

7. Conclusão:

A garantia da qualidade de uma substância ativa é o ponto de partida para obter o medicamento desejado, com qualidade, eficácia e segurança. Para isso, há alguns requisitos fundamentais a ter em conta, nomeadamente, a correta classificação da substância ativa em causa, promovendo o adequado enquadramento legal.

Como pudemos constatar ao longo desta dissertação as impurezas têm impacto fulcral na qualidade das SAs e, por isso, é tão importante a sua deteção e, quando justificável, qualificação e quantificação. Assim, conhecer aprofundadamente o processo de fabrico e os materiais aí utilizados é de uma importância extrema para identificar fontes de impurezas e formular estratégias de controlo. Os limites de segurança devem estar devidamente estabelecidos e o fabricante deve dispor de ferramentas fiáveis para a identificação e avaliação dos teores de impurezas, bem como estratégias apropriadas para manter os níveis abaixo dos limites determinados.

Recentemente, no seio da comunidade farmacêutica, tem surgido um interesse crescente na temática das impurezas elementares, daí o maior ênfase dado a este assunto ao longo desta dissertação. Com o avanço da tecnologia tem sido possível detetar com maior frequência a presença destas impurezas, provenientes de diferentes fontes, em APIs, tornando necessário a criação de processos de gestão de risco com objetivo de conhecer a sua origem, avaliar os possíveis riscos de segurança e diminuir o seu teor nas substâncias ativas. Ainda assim, julgo que, atualmente, o maior desafio ainda está na deteção e quantificação destas impurezas devido às lacunas tecnológicas ainda existentes.

Outro aspeto bastante focado neste texto foi o papel das autoridades regulamentares e a sua articulação com a indústria farmacêutica. Os processos de harmonização das regras e dos requisitos do setor acarreta vantagens nas duas frentes. Por um lado, a indústria farmacêutica beneficia em tempo e recursos na construção de um único dossiê para cada medicamento, reconhecido nos diferentes estados membros. Por outro lado, na perspetiva das autoridades de regulamentação e fiscalização, o processo de avaliação de medicamentos, bem como implementação de medidas no setor, torna-se mais eficiente e célere, tendo um impacto mais abrangente e generalizado.

Em suma, é no paralelismo e intercâmbio de esforços desenvolvidos pela indústria farmacêutica e autoridades regulamentares que assenta a qualidade das substâncias ativas, e dos medicamentos em geral. É imprescindível, por parte das diferentes autoridades e instituições regulamentares e da qualidade, nacionais e internacionais, desenvolver um trabalho de pesquisa, fiscalização e interpretação dos diferentes fenómenos que ocorrem diariamente

no setor farmacêutico, com conseqüente implementação de normas, diretivas e *guidelines*. Fica depois à responsabilidade da indústria farmacêutica, manter-se atualizada, implementando e fazendo cumprir as regras estipuladas. Cabe ainda à indústria notificar as autoridades sempre que se suspeite o incumprimento das normas ou quando é posta em causa a qualidade dos produtos desenvolvidos.

8. Bibliografia:

(1) ICH - **Mission** [Consultado a 3 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ich.org/page/mission>

(2) ICH - **CTD - M4: The Common Technical Document** [Consultado a 3 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.ich.org/page/ctd>

(3) ICH - **The CTD triangle** [Consultado a 3 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: https://admin.ich.org/sites/default/files/2019-05/CTD_triangle.pdf

(4) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. **Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier**. London – UK: EMA. June 2004. [Consultado a 5 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-summary-requirements-active-substances-quality-part-dossier-revision-1_en.pdf

(5) EUROPEAN COMMISSION - **The Notice to Applicants - Volume 2A Procedures for marketing authorisation - Chapter I Marketing Authorisation**. European Commission. July 2019, p. 52 [Consultado a 5 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/vol2a_chap1_en.pdf

(6) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE. **Guideline on the chemistry of active substances**. London – UK: EMA 15 november 2016. [Consultado a 5 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-chemistry-active-substances_en.pdf

(7) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, ICH - **ICH Topic Q 3 A (R2) Impurities in new Drug Substances**. London – UK: EMA. October 2006. [Consultado a 7 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-q-3-r2-impurities-new-drug-substances-step-5_en.pdf

(8) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, ICH - **ICH guideline Q3C (R6) on impurities: guideline for residual solvents**. Amsterdam – Netherlands: EMA. 9 august 2019. [Consultado a 10 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-33.pdf

(9) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, ICH - **ICH guideline Q3D (R1) on elemental impurities**. Amsterdam – Netherlands: EMA. 28 march 2019. [Consultado a 12 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-32.pdf

(10) EUROPEAN MEDICINES AGENCY, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE, ICH - **ICH guideline Q9 on quality risk management**. London – UK: EMA. September 2015. [Consultado a 13 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/international-conference-harmonisation-technical-requirements-registration-pharmaceuticals-human-use_en-3.pdf

(11) EUROPEAN MEDICINES AGENCY - **Nitrosamine impurities**. [Consultado a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/referral-procedures/nitrosamine-impurities>

(12) EUROPEAN COMMISSION - **Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council**. European Commission. Article 5, nº 3. (5 June 2013) p. 12. [Consultado a 17 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726/reg_2004_726_en.pdf

(13) ANNEVELD, B. - **Three Steps Towards Fulfilling The EMA Nitrosamine Advice**. Propharma Group. [Consultado a 17 de fevereiro de 2020]. Disponível na internet: https://www.propharmagroup.com/blog/three-steps-towards-fulfilling-the-ema-nitrosamine-advice/?gclid=EAlaIQobChMI48bzmYy65wIVRNTeCh02Dwz9EAAYASAAEgKcxPD_BwE

(14) EDQM - **Certification Policy Documents & Guidelines**. [Consultado a 20 de fevereiro de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.edqm.eu/en/certification-policy-documents-guidelines>

(15) EDQM - **Guidance on applications for « sister files »**. Strasbourg – France: EDQM. August 2013. [Consultado a 24 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.edqm.eu/medias/fichiers/cep_new_procedure_for_the_assessment_of_sister_files_paphcep_09_141_1r.pdf

(16) EDQM – **Suspension or withdrawal of a certificate of suitability, closure of an application.** Strasbourg – France: EDQM. June 2014. [Consultado a 27 de fevereiro de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.edqm.eu/sites/default/files/cep_suspension_or_withdrawal_of_a_cep_paphcep_08_17_r4.pdf

(17) EDQM - **Update on the EDQM review of CEP applications for sartan substances.** Consultado a 2 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.edqm.eu/en/news/update-edqm-review-cep-applications-sartan-substances-4-february-2019>

(18) PARLAMENTO EUROPEU, CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA - **Diretiva 2001/83/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos para uso humano.** Comissão Europeia, Artigo 31, nº 1. (6 de novembro de 2001) p. 80. [Consultado a 16 de março de 2020]. Documento disponível na internet: <https://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d>

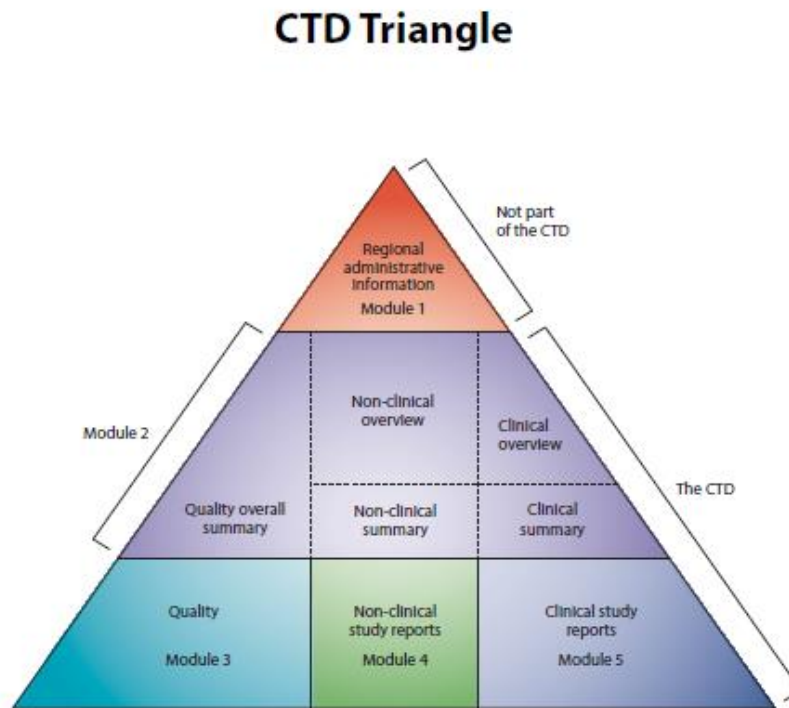
(19) COMIÇÃO EUROPEIA – **Decisão de execução da comissão, relativa às autorizações de introdução no mercado, ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de medicamentos para uso humano que contêm as substâncias ativas «candesartan», «irbesartan», «losartan», «olmesartan», «valsartan».** Bruxelas – Belgica: Comissão Europeia. 2 de abril de 2019. [Consultado a 18 de março de 2020]. Documento disponível na internet: https://www.infarmed.pt/documents/15786/2323424/Decis%C3%A3o_Candesartan_irbesartan_losartan_olmesartan_valsartan/bcc8e631-90e2-4599-b928-c6c1988575d5

(20) INFARMED, I.P, - **Circular Informativa N.º 145/CD/100.20.200: Avaliação da presença de nitrosamina em medicamentos.** Lisboa – Portugal: Infarmed, I.P. 27 de setembro de 2019. [Consultado a 20 de março de 2020]. Documento disponível na internet: <https://www.infarmed.pt/documents/15786/2885798/Avalia%C3%A7%C3%A3o+da+presen%C3%A7a+de+nitrosamina+em+medicamentos/801732ca-3348-c7c8-9e0e-d7d191eeddc9>

(21) EDQM - **Vision, mission & values.** [Consultado a 25 de março de 2020]. Disponível na Internet: <https://www.edqm.eu/en/EDQM-mission-values-604.html>

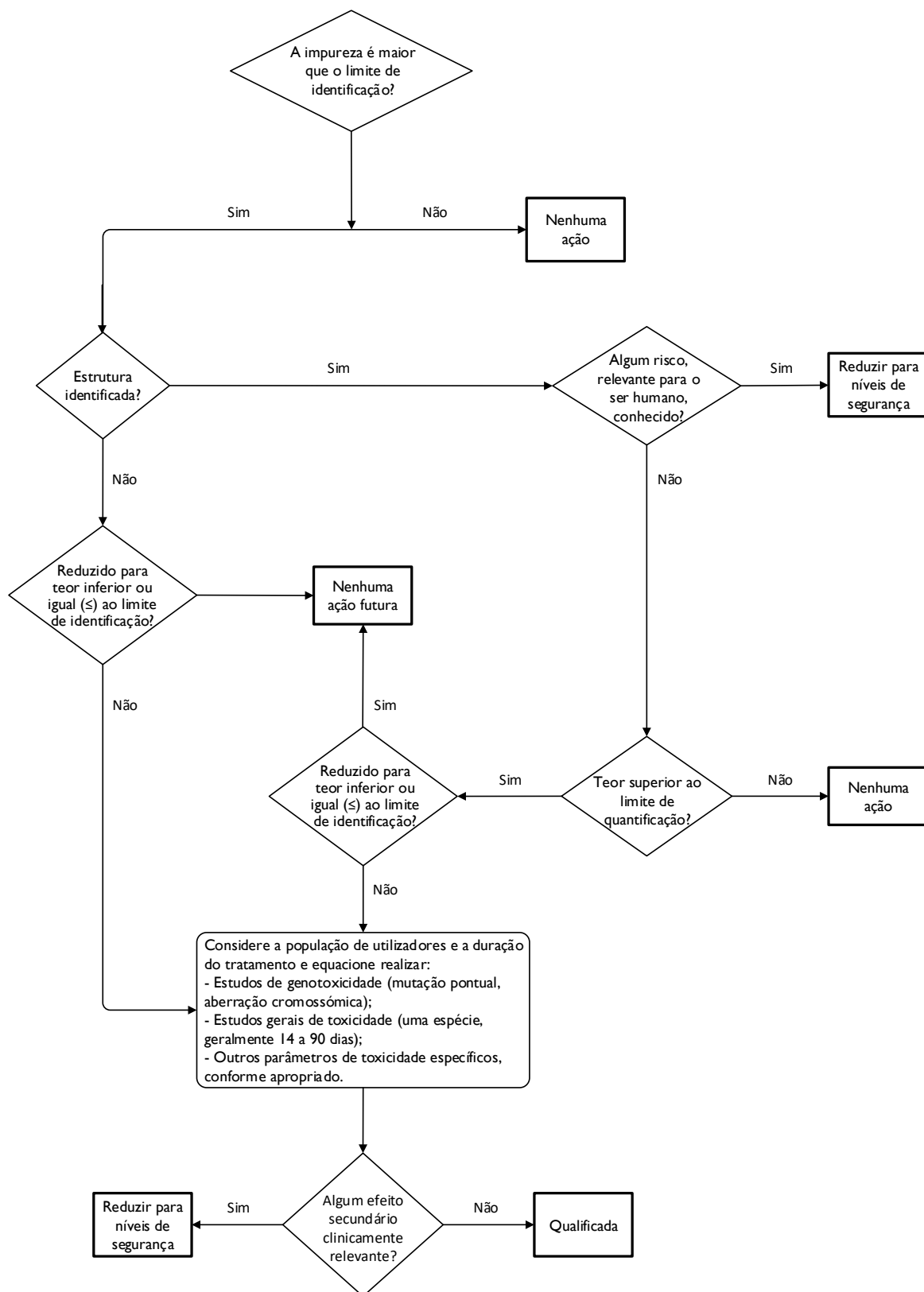
9. Anexos:

Anexo I – O “triângulo” CTD:⁽³⁾



The CTD triangle. The Common Technical Document is organized into five modules. Module 1 is region specific and modules 2, 3, 4 and 5 are intended to be common for all regions.

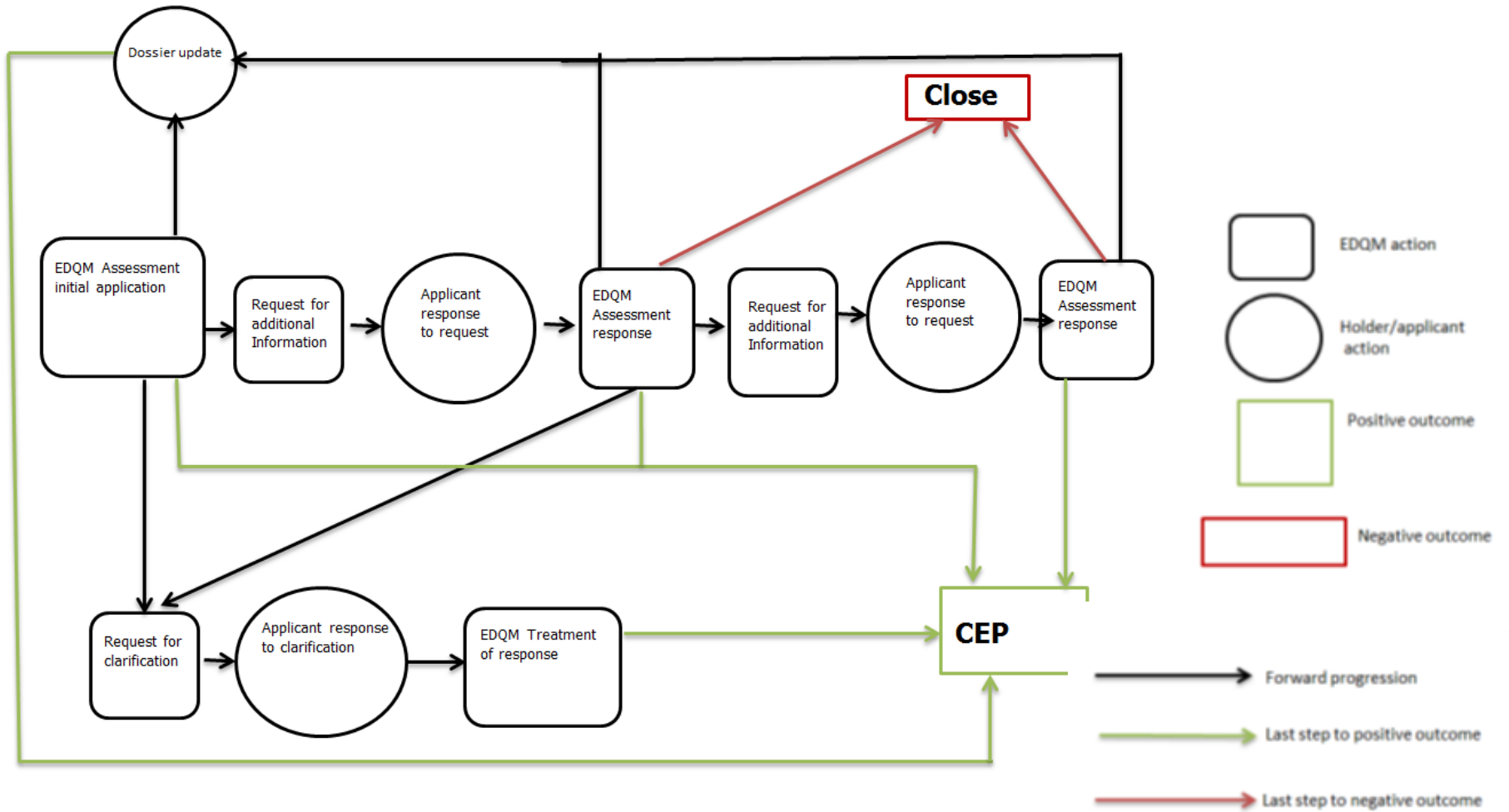
Anexo 2 - Árvore de Decisão para Identificação e Qualificação de Impurezas:⁽⁷⁾



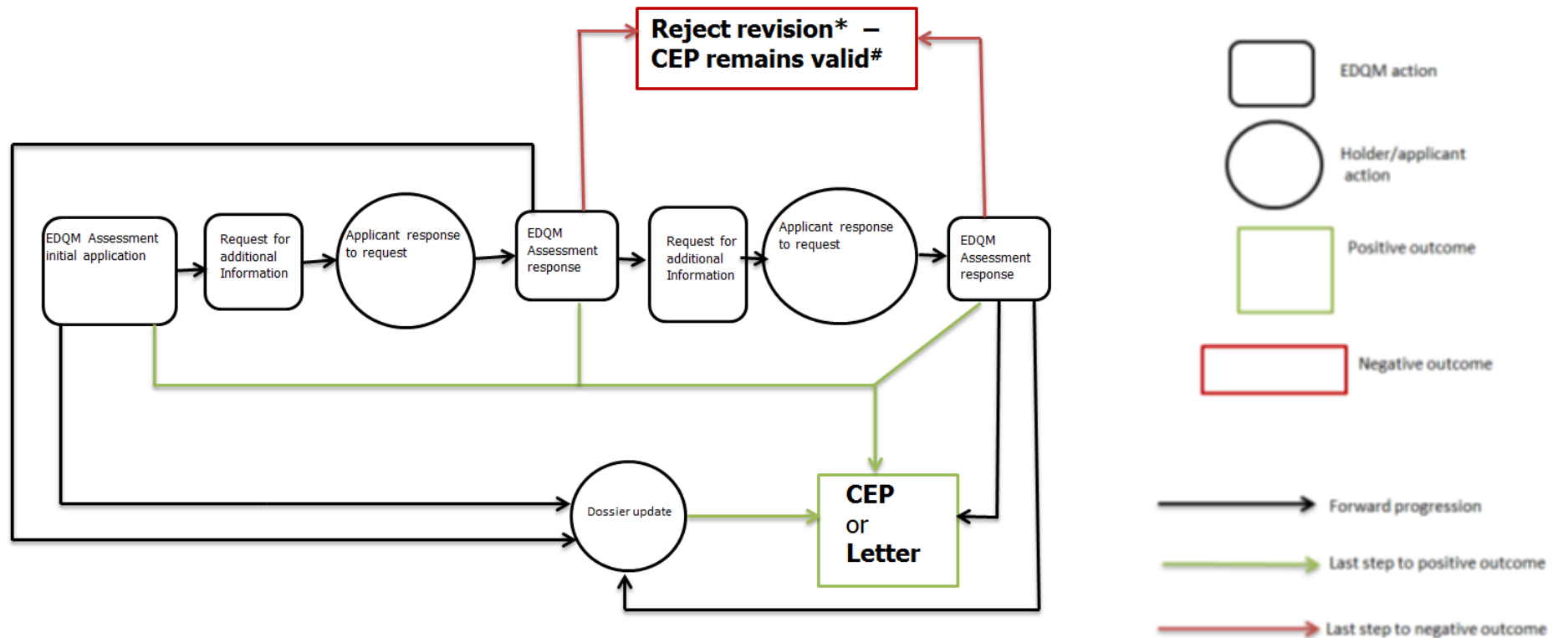
Anexo 3 - Elementos a considerar na avaliação de risco:

Elemento	Classe	Adicionado intencionalmente (para todas as vias de administração)	Não adicionado intencionalmente		
			Oral	Parenteral	Inalatória
Cd	I	Sim	Sim	Sim	Sim
Pb	I	Sim	Sim	Sim	Sim
As	I	Sim	Sim	Sim	Sim
Hg	I	Sim	Sim	Sim	Sim
Co	2A	Sim	Sim	Sim	Sim
V	2A	Sim	Sim	Sim	Sim
Ni	2A	Sim	Sim	Sim	Sim
Tl	2B	Sim	Não	Não	Não
Au	2B	Sim	Não	Não	Não
Pd	2B	Sim	Não	Não	Não
Ir	2B	Sim	Não	Não	Não
Os	2B	Sim	Não	Não	Não
Rh	2B	Sim	Não	Não	Não
Ru	2B	Sim	Não	Não	Não
Se	2B	Sim	Não	Não	Não
Ag	2B	Sim	Não	Não	Não
Pt	2B	Sim	Não	Não	Não
Li	3	Sim	Não	Sim	Sim
Sb	3	Sim	Não	Sim	Sim
Ba	3	Sim	Não	Não	Sim
Mo	3	Sim	Não	Não	Sim
Cu	3	Sim	Não	Sim	Sim
Sn	3	Sim	Não	Não	Sim
Cr	3	Sim	Não	Não	Sim

Anexo 4 - Process Flow - Requerimentos para novos CEPs ou Sister Files:



Anexo 5 - Process Flow - Requerimentos para revisões e renovações:



* In some cases a dossier update may be requested to remove changes which have not been accepted.

In some special cases, when a revision is rejected the CEP may be suspended or withdrawn (see section 6 of document).

“Um dia, depois de dominarmos os ventos, as ondas, a maré e a gravidade vamos dominar por Deus as energias do amor. E, então, pela segunda vez na história do mundo, o homem descobrirá o fogo.” – Teilhard de Chardin

“Sê a mudança que desejas ver no mundo”

- Mahatma Gandhi