



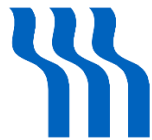
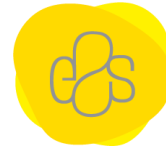
Regulamentação farmacêutica em contextos diferenciados: Estudo comparativo das alterações aos termos da AIM em Portugal e Moçambique

Maria Margarida Silva Loureiro





ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



**FRESENIUS
KABI**

Regulação farmacêutica em contextos diferenciados: Estudo comparativo das alterações aos termos da AIM em Portugal e Moçambique

Autor

Maria Margarida Silva Loureiro

Orientadora

Professora Doutora Diana Dias da Silva, Professor Adjunto, Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

Supervisora

Dr.ª Alda Ventura Rodrigues, Diretora do Departamento de Assuntos Regulamentares, Fresenius Kabi Pharma Portugal

Relatório de Estágio apresentado para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Farmácia – Ramo em Farmacoterapia e Farmacoepidemiologia pela Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto.



Menção de apoio financeiro

Este trabalho recebeu apoio da FCT/MECI, Fundação para a Ciência e a Tecnologia e Ministério da Educação, Ciência e Inovação através do projeto UID/50006 – Laboratório Associado para a Química Verde – Tecnologias e Processos Limpos.





Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço a mim mesma, por nunca ter desistido, mesmo perante todas as adversidades. Por cada passo dado com medo e por nunca ter deixado de acreditar que eu era capaz.

Aos meus pais, por todos os sacrifícios que fizeram- e continuam a fazer- para que eu possa alcançar o sucesso. Um "obrigada" nunca será suficiente para retribuir tudo o que fazem por mim.

Aos meus amigos, por todo o apoio e palavras reconfortantes nos momentos mais difíceis. A vossa presença fez, e continua a fazer, toda a diferença.

À Professora Doutora Diana Dias da Silva, por todo o apoio, orientação e dedicação, que foram fundamentais para que esta etapa fosse concluída com sucesso.

À Dr.^a Alda Rodrigues, pelo acolhimento na sua equipa, pela disponibilidade e pela orientação ao longo deste percurso.

A todas as pessoas com quem me cruzei ao longo do estágio, em particular à equipa do Departamento de Assuntos Regulamentares, o meu sincero obrigada por me acolherem com tanta generosidade e por tudo o que me ensinaram.



Resumo

Na União Europeia e em Portugal, em particular, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED), respetivamente, avaliam, supervisionam e acompanham a segurança dos medicamentos após a sua entrada no mercado. Nos países de baixo rendimento, onde escasseiam recursos humanos e financeiros, a Organização Mundial de Saúde (OMS), em colaboração com as autoridades reguladoras de países de elevado rendimento, estabeleceu procedimentos de revisão rigorosa com o objetivo de acelerar o processo de registo e aprovação de novos medicamentos. Nestes contextos, destaca-se o papel das autoridades nacionais, como a Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos de Moçambique (ANARME), responsável pela avaliação e autorização de medicamentos no país, em articulação com os mecanismos internacionais de apoio regulatório.

No âmbito do Mestrado em Farmácia, foi realizado um estágio curricular no Departamento de Assuntos Regulamentares da empresa Fresenius Kabi Pharma Portugal, tendo como principais objetivos i) a comparação do quadro normativo relativo às alterações aos termos da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) em Portugal e Moçambique; e ii) a elaboração e submissão, em Moçambique, do pedido de alterações aos termos da AIM de um medicamento.

Este trabalho evidenciou que o funcionamento do mercado farmacêutico de cada país reflete os seus respetivos contextos políticos, económicos e estruturais.

Palavras-chave: Medicamentos, Autorização de Introdução no Mercado, Alterações de AIM, Legislação



Abstract

In the European Union and Portugal in particular, the European Medicines Agency (EMA) and the National Authority for Medicines and Health Products (INFARMED) respectively assess, supervise and monitor the safety of medicines after they enter the market. In low-income countries, where human and financial resources are scarce, the World Health Organization (WHO), in collaboration with the regulatory authorities of high-income countries, has established rigorous review procedures with the aim of speeding up the process of registering and approving new medicines. In these contexts, the role of national authorities stands out, such as Mozambique's National Medicines Regulatory Authority (ANARME), which is responsible for evaluating and authorizing medicines in the country, in conjunction with international regulatory support mechanisms.

As part of the Master's Degree in Pharmacy, a curricular internship was carried out in the Regulatory Affairs Department of the company Fresenius Kabi Pharma Portugal, with the main objectives of i) comparing the regulatory framework regarding changes to the terms of the Marketing Authorization (MA) in Portugal and Mozambique and ii) preparing and submitting, in Mozambique, the request for variations to the terms of the MA for a medicine.

This work has highlighted that the functioning of the pharmaceutical market in each country reflects its respective political, economic and structural contexts.

Keywords: Medicines, Marketing Authorization (MA), MA Variations, Legislation



Índice

1. Introdução.....	1
2. Enquadramento do Estágio Curricular	2
2.1. Contextualização do Estágio no Âmbito do Ciclo de Estudos.....	2
2.2. Caracterização do Local de Estágio.....	2
2.2.1. História da Empresa.....	2
2.2.2. Missão, Visão e Valores da Empresa.....	3
3. Objetivos	4
4. Enquadramento Regulamentar	4
4.1. União Europeia- Portugal.....	4
4.1.1. Procedimentos para Obtenção da AIM.....	5
4.1.2. Alterações dos Termos da AIM.....	7
4.1.2.1. Alterações Menores de Tipo IA.....	8
4.1.2.2. Alterações Menores de Tipo IB.....	8
4.1.2.3. Alterações Maiores de Tipo II	9
4.1.2.4. Extensões	10
4.1.2.5. Restrições Urgentes de Segurança.....	11
4.1.3. Submissão do Pedido de Alterações	12
4.2. Moçambique	13
4.2.1. Procedimentos para Obtenção da AIM.....	13
4.2.2. Alterações aos Termos da AIM.....	15
4.2.3. Submissão de Pedido de Alterações	16
5. Estudo de Caso: Alteração do Tamanho de Lote.....	16
6. Discussão.....	17
7. Conclusão.....	18
Referências Bibliográficas.....	19



Índice de abreviaturas, siglas e acrónimos

AIM- Autorização de Introdução no Mercado

ANARME, I.P.- Autoridade Nacional Reguladora de Medicamento, I.P.

AR- Assuntos Regulamentares

ARN- Autoridades Reguladoras Nacionais

CE- Comissão Europeia

CEP – Certificado de Conformidade da Farmacopeia Europeia (do inglês *Certificate of Suitability to the Monographs of the European Pharmacopoeia*)

CHMP- Comité de Medicamentos para Uso Humano (do inglês, *Committee for Medicinal Products for Human Use*)

CMDh- Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizados – Uso Humano (do inglês, *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human*)

CTD- Documento Técnico Comum (do inglês, *Common Technical Document*)

CVMP- Comité dos Medicamentos Veterinários (do inglês, *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*)

E2S|P.Porto- Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto

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

EM- Estado-Membro

EMR- Estado-Membro de Referência

FDA- Administração de Alimentos e Medicamentos dos Estados Unidos (do inglês, *US Food and Drug Administration*)

FI- Folheto Informativo

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

OMS- Organização Mundial de Saúde

OMS-PQP- Programa de Pré-qualificação da Organização Mundial de Saúde

PA- Produto Acabado

PMDA- Agência de Medicamentos e Dispositivos Médicos do Japão (do inglês, *Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*)

RCM- Reusmo das Características do Medicamento

SA- Substância Ativa

SADC- Comunidade de Desenvolvimento da África Austral



SARPAM- Programa Regional da África Austral sobre Acesso a Medicamentos

ARR- Autoridades Reguladoras Rigorosas

UE- União Europeia



1. Introdução

Os Assuntos Regulamentares (AR) são definidos como a implementação do enquadramento regulamentar a medicamentos e produtos de saúde (i.e., dispositivos médicos e produtos cosméticos), podendo abranger os suplementos alimentares e os biocidas, com o intuito de garantir o acesso a produtos com qualidade, segurança e eficácia para promover e proteger a saúde da população (Esteves & Mealha, 2021). Para atingir este objetivo, existem diversas autoridades reguladoras espalhadas pelas diferentes áreas geográficas do globo, incluindo a US Food and Drug Administration (FDA), European Medicines Agency (EMA) e Japanese Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA), que regulam os principais mercados farmacêuticos estabelecidos – os Estados Unidos da América, a Europa e o Japão, respetivamente. Em Portugal, esta função é desempenhada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED, I.P.).

As autoridades reguladoras dos medicamentos diferem nos seus requisitos regulamentares, estruturais e processuais, o que pode dificultar o desenvolvimento, a avaliação e o registo de medicamentos nos diferentes países (Jain et al., 2017).

Conforme referido, na União Europeia (UE), a autoridade reguladora responsável pela avaliação, supervisão e vigilância pós-comercialização dos medicamentos é a EMA. A EMA constituiu o sistema regulador europeu em conjunto com a Comissão Europeia (CE) e os Estados-Membros (EM). Entre estes intervenientes, existe partilha de informações relativas à regulamentação de medicamentos e monitorização da sua segurança. Assim, segundo a legislação da UE, cada EM deve atuar de acordo com as mesmas regras e requisitos no que diz respeito à autorização e monitorização de medicamentos (European Medicines Agency, 2023).

Para ser aprovado, e posteriormente comercializado, um novo medicamento tem de demonstrar um potencial risco-benefício positivo na avaliação científica realizada pela EMA. Esta avaliação tem como objetivo analisar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento, com base nos resultados obtidos em ensaios clínicos aleatorizados. Após a avaliação e parecer favorável da EMA, a CE concede a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e o medicamento pode ser comercializado nos EM (Bighelli & Barbui, 2012).

Nos países de baixo rendimento, onde existe escassez de recursos humanos e financeiros que consequentemente reduzem a capacidade técnica e de desenvolvimento dos sistemas regulamentares, torna-se complicado o registo de novos medicamentos. Como consequência, a população não tem acesso, de forma atempada, a produtos de qualidade, seguros e efetivos (Vaz et al., 2022). Assim, como estes países não dispõem de infraestruturas que garantam a qualidade e segurança dos medicamentos,



a Organização Mundial de Saúde (OMS) e as autoridades reguladoras dos países de elevado rendimento, estabeleceram procedimentos de revisão rigorosa com o objetivo de acelerar o processo de registo e aprovação de novos medicamentos nos países com recursos limitados. Nestes contextos, destaca-se o papel das autoridades nacionais, como a Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos de Moçambique, I.P. (ANARME, I.P.), responsável pela avaliação e autorização de medicamentos no país, em articulação com os mecanismos internacionais de apoio regulatório.

Os procedimentos de revisão rigorosa mais usados nos países de baixo rendimento são o Programa de Pré-qualificação da OMS (OMS-PQP) e Artigo 58.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004. O OMS-PQP é composto por listas de medicamentos pré-qualificados fabricados em locais que cumprem as normas da OMS, com o objetivo de simplificar o procedimento de aprovação de produtos já registados por uma Autoridade Reguladora Rigorosa (ARR) (Doua & Geertruyden, 2014). O Artigo 58.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, estabelece que a EMA pode avaliar e emitir pareceres científicos sobre a relação risco-benefício de medicamentos para utilização fora da UE, sendo esta avaliação decorrente da colaboração da OMS com as Autoridades Reguladoras Nacionais (ARN) dos países que pretendem utilizar esses medicamentos (Cavaller Bellaubi et al., 2020).

2. Enquadramento do Estágio Curricular

2.1. Contextualização do Estágio no Âmbito do Ciclo de Estudos

O Estágio Curricular integrado no Mestrado em Farmácia foi realizado no departamento de Assuntos Regulamentares, da empresa Fresenius Kabi Pharma Portugal.

O período de estágio decorreu entre 30 de setembro de 2024 e 28 de fevereiro de 2025, com duração de 792 horas. A supervisão do estágio foi responsabilidade da Dr.ª Alda Rodrigues, na entidade acolhedora, e pela Professora Doutora Diana Dias da Silva, na Escola Superior de Saúde do Instituto Politécnico do Porto (E2S|P.Porto).

2.2. Caracterização do Local de Estágio

2.2.1. História da Empresa

A Labesfal- Laboratórios Almiro S.A foi criada pelo farmacêutico Dr. João Almiro no início da década de 50, no laboratório de uma farmácia em Campo de Besteiros- Tondela.

Desde o final da década de 70 até ao início dos anos 2000, a empresa sofreu um impulso no desenvolvimento da sua atividade industrial e comercial que resultou em grandes projetos de



investimento em Portugal e no estrangeiro. No contexto destes investimentos, e com o objetivo de apostar na inovação tecnológica da sua infraestrutura industrial e introdução de novos produtos, foi iniciada a construção de um novo complexo fabril em Santiago de Besteiros– Tondela.

No início dos anos 2000, entra em funcionamento a primeira unidade fabril do complexo industrial com a produção de antibióticos e, ao longo dos anos seguintes foram inauguradas novas unidades de fabrico produzindo diferentes formas farmacêuticas. A última construção foi iniciada em 2020, com o edifício de expansão da Unidade 5 e a nova Unidade de *Compounding*.

Em 2003, a empresa tornou-se no primeiro laboratório português a comercializar medicamentos genéricos totalmente produzidos em Portugal, com a instauração da Labesfal Genéricos. Mais tarde, em 2005, a Labesfal- Laboratórios Almiro S.A foi adquirida pela multinacional alemã Fresenius Kabi, subsidiária do Grupo Fresenius SE, dando origem à Fresenius Kabi Pharma Portugal. A Fresenius Kabi é uma empresa global, presente em mais de 49 países, focada nos cuidados de saúde e especializada em medicamentos e tecnologias essenciais para a perfusão, transfusão e nutrição clínica.

O complexo industrial da Fresenius Kabi Pharma Portugal é constituído por 4 unidades de produção, uma central de logística e uma unidade de *Compounding* (Labesfal, 2023):

- Unidade 1- temporariamente desativada;
- Unidade 2- produção de soluções estéreis (soluções injetáveis em plástico e em vidro) e dispositivos médicos;
- Unidade 3- produção de formas orais (comprimidos e cápsulas);
- Unidade 4- produção de cefalosporinas (pó para soluções injetáveis);
- Unidade 5- produção de penicilinas (pó para solução injetáveis);
- Unidade de *Compounding*- produção de bolsas de nutrição parentérica individualizadas.

2.2.2. Missão, Visão e Valores da Empresa

A Fresenius Kabi assume como missão a valorização em recursos humanos, orientada pela inovação e sentido de mudança, com foco no cliente: “Baseados na nossa competência em terapia de infusão e nutrição clínica com os nossos produtos farmacêuticos e dispositivos médicos e com o comprometimento e dedicação dos nossos colaboradores, iremos gerar os recursos necessários que nos permitam ser líderes globais na terapia e tratamento de doentes críticos e crónicos, tanto em ambiente hospitalar como fora dele” (Labesfal, 2023). Os valores da empresa baseiam-se na qualidade e integridade, transmitindo excelência e confiança; colaboração, paixão e compromisso mostrando profissionalismo; criatividade no fornecimento de soluções; e prioridade na satisfação dos seus clientes.



A empresa tem como visão tornar-se uma referência no setor farmacêutico ao nível da inovação tecnológica, eficiência produtiva e qualidade dos seus produtos e serviços (Labesfal, 2023).

3. Objetivos

O estágio curricular teve como intuito principal a integração num projeto de alterações aos termos de AIM, em Moçambique. Neste contexto, delinearam-se os seguintes objetivos específicos:

- Integração na equipa de AR da indústria Fresenius Kabi Pharma Portugal;
- Revisão e comparação da legislação e procedimentos regulamentares das Autoridades Reguladoras em Portugal e Moçambique, nomeadamente, o INFARMED e a ANARME;
- Elaboração e submissão de procedimentos regulamentares, especificamente, pedido de alterações aos termos da AIM, de acordo com a legislação de Moçambique.

Ao longo do estágio, foi possível desenvolver tarefas que não estavam inicialmente previstas, tais como:

- Visita às Unidades de Produção, Unidade de *Compounding* e Complexo de Logística;
- Revisão de textos de Resumo das Características do Medicamento (RCM), Folheto Informativo (FI) e rotulagem;
- Preparação pedido de alterações aos termos da AIM, de acordo com a legislação Nacional e da UE;
- Revisão de módulos em formato Documento Técnico Comum (CTD, do inglês *Common Technical Document*);
- Observação de procedimentos de Farmacovigilância.

4. Enquadramento Regulamentar

4.1. União Europeia- Portugal

Como referido, em Portugal, o INFARMED, I.P. é a autoridade responsável pela regulação e supervisão dos medicamentos e produtos de saúde, assegurando a proteção da saúde pública e o acesso dos profissionais de saúde e dos cidadãos a produtos de qualidade, eficazes e seguros. De acordo com o INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (n.d), a autoridade nacional foi criada em 1993 e, desde então, participa ativamente no domínio internacional, no Sistema Europeu de Avaliação e Autorização de Medicamentos e Produtos de Saúde, que assegura a confiança nos produtos disponíveis no mercado. Além disso, integra ativamente a rede europeia de avaliação de tecnologias de



saúde, que visa melhorar a qualidade da avaliação, promover a sustentabilidade do sistema e garantir a equidade no acesso.

4.1.1. Procedimentos para Obtenção da AIM

Como EM da UE, em Portugal, a aprovação de medicamentos segue as normas e procedimentos estabelecidos pelo sistema europeu de regulação. No contexto europeu, existem quatro tipos de procedimento utilizados para a obtenção da AIM de um medicamento, a saber, o Procedimento Centralizado, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo, o Procedimento Descentralizado e o Procedimento Nacional.

O Procedimento Centralizado foi introduzido pelo Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, em 1993, e aperfeiçoado através do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho (2004), que estabeleceu procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário, assim como definiu e regulou o funcionamento da EMA. No procedimento centralizado, o pedido de AIM é submetido à EMA e avaliado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP, do inglês *Committee for Medicinal Products for Human Use*). A principal função do CHMP é a emissão do parecer da EMA relativo a questões referentes à admissibilidade dos processos, à concessão, à alteração, à suspensão ou à revogação da AIM de medicamentos para uso humano, tal como questões de farmacovigilância, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Uma AIM, quando aprovada por este procedimento, é válida em todos os EM com base numa única avaliação e num único pedido de autorização. É de notar que, o Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho (2004), exige que certos medicamentos, como os desenvolvidos por processos biotecnológicos, os medicamentos veterinários usados como potenciadores de rendimento, os medicamentos órfãos e os medicamentos para uso humano que contenham uma substância ativa (SA) destinada ao tratamento de doenças como o VIH/SIDA, cancro, diabetes, doenças neurodegenerativas, autoimunes ou virais, sejam obrigatoriamente aprovados por procedimento centralizado.

Por sua vez, o Procedimento de Reconhecimento Mútuo encontra-se estabelecido na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (2001), e tem como base decisões nacionais já existentes, nas quais o medicamento já possui AIM aprovada num EM, que será designado por Estado-Membro de referência (EMR).



O titular da AIM deve informar o EMR que irá iniciar o procedimento de reconhecimento mútuo e solicita a elaboração ou a atualização do relatório de avaliação do medicamento, no prazo de 90 dias após a receção do requerimento. Completada esta etapa, o EMR envia o relatório de avaliação aos EM envolvidos, que não encontrando objeções fundamentadas, reconhecem a AIM concedida pelo EMR e concedem a sua própria AIM nacional.

O Procedimento Descentralizado está descrito na Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (2004), sendo utilizado quando o medicamento ainda não obteve AIM em nenhum EM. Neste processo, a concessão da AIM ocorre de forma simultânea nos EM envolvidos, sendo um deles designado como EMR, responsável pela elaboração do relatório de avaliação do medicamento. Posteriormente, o relatório de avaliação é enviado para análise e aprovação nos EM envolvidos e, uma vez estabelecido o acordo geral, o EMR encerra o procedimento e comunica ao requerente a decisão final. No final do procedimento, são obtidas AIM nacionais no EMR e nos EM envolvidos.

Com a revisão da legislação, nomeadamente a Diretiva 2004/27/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (2004), que alterou a Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho (2001), foi criado um Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizados – Uso Humano (CMDh, do inglês – Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human). Este grupo é responsável por avaliar todas as questões relativas à AIM de um medicamento em dois ou mais EM, de acordo com os procedimentos descentralizado e de reconhecimento mútuo. O CMDh é composto por um representante de cada EM nomeado por um período renovável de três anos.

Por fim, segundo o INFARMED– Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (n.d), o Procedimento Nacional é utilizado quando se pretende que o medicamento seja aprovado exclusivamente para colocação no mercado de um EM, sendo as entidades envolvidas o requerente e a autoridade nacional competente. Em Portugal, a AIM e autorização para as alterações nos termos de AIM são concedidas pelo INFARMED, I.P., sendo o Decreto-Lei n.º 176/2006 da Assembleia da República (2006) que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano e descreve o procedimento nacional para obtenção da AIM. Em conformidade, após avaliação por parte do INFARMED, I.P., a decisão do pedido de AIM é comunicada ao requerente e divulgada ao público na página eletrónica da Autoridade. No caso de aprovação da autorização, o INFARMED, I.P. envia ao titular da AIM uma cópia do RCM, rotulagem e FI aprovados, juntamente com o número de registo da AIM. A autoridade nacional competente tem também a responsabilidade de enviar à EMA uma cópia da autorização e o RCM aprovado.



Uma AIM estabelece as condições em que a comercialização de um medicamento é autorizada na UE. Esta autorização é composta pela decisão que concede a AIM (emitida pela autoridade competente) e por um dossiê técnico com dados divulgados pelo requerente, conforme a legislação em vigor (Comissão Europeia, 2013).

4.1.2. Alterações dos Termos da AIM

Quaisquer modificações que sejam implementadas ou que se pretenda implementar a um medicamento com AIM são denominadas alterações aos termos de AIM, e tem de ser autorizadas pela autoridade competente. O Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008), com as alterações introduzidas pelo Regulamento (CE) n.º 712/2012 da Comissão Europeia (2012), estabelece o regime aplicável às alterações aos termos de AIM de medicamentos de uso humano e veterinários, independentemente do tipo de procedimento através do qual a AIM tenha sido concedida.

Com a aprovação do Regulamento (CE) n.º 712/2012 da Comissão Europeia (2012), a CE elaborou uma diretriz *Orientações sobre os pormenores das diversas categorias de alteração, a aplicação dos procedimentos previstos nos capítulos II, II-A, III e IV do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários, bem como a documentação que deve ser apresentada em conformidade com esses procedimentos* (Comissão Europeia, 2013). Em conformidade, as alterações aos termos de AIM podem ser classificadas, de acordo com o nível de risco para a saúde pública e as repercussões na qualidade, segurança e eficácia do medicamento, nas seguintes categorias:

- Alterações menores de tipo IA;
- Alterações menores de tipo IB;
- Alterações maiores de tipo II;
- Extensões;
- Restrições urgentes de segurança.

Em relação à classificação das alterações não previstas, o Artigo 5.º do Regulamento das alterações, *i.e.*, Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008), determina que o titular da AIM, ou uma autoridade competente de um EM, pode solicitar ao grupo de coordenação (CMDh), ou, no caso de AIM centralizada, à EMA, uma recomendação relativa à classificação da alteração.



4.1.2.1. Alterações Menores de Tipo IA

Segundo o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008), uma alteração menor de tipo IA é definida como *“qualquer alteração cujas repercussões na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão sejam pouco significativas ou inexistentes”*. Deste modo, não requerem qualquer aprovação prévia, podendo ser notificadas pelo titular no prazo de 12 meses após a data de implementação. Contudo, para garantir o controlo permanente do medicamento, certas alterações precisam de ser notificadas imediatamente após a sua execução, designando-se alterações menores de tipo IA_{IN}, sendo que “IN” corresponde à sigla de notificação imediata (*Immediate Notification*) (Comissão Europeia, 2013).

No pedido de uma alteração menor de tipo IA por Procedimento Centralizado, a EMA analisa a notificação de alteração sem o envolvimento do EM relator do medicamento e, no prazo de 30 dias, deve informar o titular da AIM do resultado da sua análise. Caso o resultado da avaliação seja favorável e a decisão da CE seja alterar os termos em que concede a AIM, a EMA deve informar a CE e transmitir a documentação revista. Nesta situação, a CE tem o prazo de 12 meses para atualizar a decisão que concede a AIM (Comissão Europeia, 2013).

No pedido de uma alteração menor de tipo IA por Procedimento de Reconhecimento Mútuo, o titular da AIM deve notificar, simultaneamente, a alteração a todas as autoridades competentes. O EMR analisa a notificação e, no prazo de 30 dias, comunica a sua decisão ao titular da AIM e aos EM envolvidos. Caso a alteração exija a modificação da decisão que concede a AIM, esta deve ser atualizada pelos EM envolvidos no prazo de seis meses após a receção do resultado da análise do EMR (Comissão Europeia, 2013).

No caso de alterações de tipo IA por Procedimento Nacional, a análise da notificação é da responsabilidade da autoridade nacional competente que, no prazo de 30 dias, deve informar o titular da AIM sobre o resultado. Se a alteração exigir a modificação da decisão que concede a AIM, a autoridade nacional competente deve atualizar a decisão no prazo de seis meses, após a data de divulgação do resultado ao titular da AIM (Comissão Europeia, 2013).

4.1.2.2. Alterações Menores de Tipo IB

As alterações menores de tipo IB, conforme estabelecido no Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008), referem-se a *“qualquer alteração que não constitua uma alteração menor de*



tipo IA, nem uma alteração maior de tipo II, nem uma extensão". Neste caso, é obrigatória a notificação da alteração antes da sua execução, e o titular da AIM deve aguardar 30 dias para assegurar a aceitação da notificação pelas autoridades competentes. As notificações deste tipo de alteração devem ser apresentadas pelo titular, simultaneamente, aos EM envolvidos e à Autoridade Nacional competente ou à EMA, conforme o procedimento de submissão de AIM aplicável.

Após a receção de uma notificação de alteração de tipo IB, a autoridade competente (EMR, Autoridade Nacional ou EMA) analisa a proposta e valida a notificação. No prazo de 30 dias, a contar do aviso de receção de uma notificação válida, a autoridade competente informa o titular da AIM do resultado do procedimento. Caso não seja enviado ao titular um parecer desfavorável, a notificação é considerada aceite (Comissão Europeia, 2013).

Se o resultado for desfavorável, o titular dispõe de 30 dias para alterar a notificação, tendo em consideração os fundamentos de indeferimento. Se o titular da AIM não alterar a notificação, esta é considerada indeferida por todas as autoridades competentes. Nos casos em que é enviada a notificação alterada, a autoridade competente procede à sua avaliação e informa o titular da AIM, no prazo de 30 dias. Compete à autoridade nacional, EM envolvidos ou EMA a atualização da decisão que concede a AIM, caso a alteração exija alguma modificação (Comissão Europeia, 2013).

4.1.2.3. Alterações Maiores de Tipo II

Uma alteração maior de tipo II é definida como *"qualquer alteração que não constitua uma extensão e possa ter repercussões significativas na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão"*, de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008). Por esta razão, este tipo de alterações exigem a aprovação da autoridade competente antes da sua execução.

No caso do Procedimento Centralizado, o pedido de alteração de tipo II é avaliado pela EMA, que o recebe e valida, desde que esteja em conformidade com os requisitos estabelecidos. No prazo de 60 dias, a EMA emite um parecer relativo ao pedido. Este prazo pode ser reduzido, alargado (para 90 dias) ou suspenso, se a autoridade nacional, o CHMP ou o Comité dos Medicamentos Veterinários (CVMP, do inglês – *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use*) solicitarem informações suplementares ao titular da AIM. A avaliação das respostas por parte do Comité podem prolongar-se por 30 ou 60 dias, dependendo da complexidade e da quantidade de informação solicitada ao titular da AIM. Após o parecer do CHMP ou do CVMP, a EMA dispõe de 15 dias para comunicar ao titular da AIM a decisão final (Comissão Europeia, 2013).



No Procedimento de Reconhecimento Mútuo, o titular da AIM deve apresentar, em simultâneo, a todas as autoridades competentes um pedido de alteração maior de tipo II, conforme os requisitos. O EMR acusa a receção do pedido válido e informa o titular da AIM do início do procedimento. No prazo de 60 dias, o EMR avalia o pedido e formula a sua decisão, podendo solicitar informações suplementares ao titular da AIM, sendo que o procedimento fica suspenso até à receção dessas informações. O prazo de avaliação do pedido pode ser reduzido pelo EMR em situações de urgência, nomeadamente por motivos de segurança, ou alargado até 90 dias (Comissão Europeia, 2013). Após a receção do relatório da avaliação e da decisão, os EM envolvidos, devem no prazo de 30 dias, apreciar a decisão e informar o EMR. Este, por sua vez, deve informar o titular da AIM e os EM envolvidos sobre a aceitação ou indeferimento da alteração (Comissão Europeia, 2013).

Na avaliação das alterações maiores de tipo II por Procedimento Nacional, o titular envia à autoridade nacional o pedido de alteração, conforme os requisitos previstos. Se o pedido for válido, a autoridade dispõe de 60 dias para proceder à avaliação, sendo que este período pode ser reduzido ou alargado para 90 dias, dependendo da urgência da questão. Durante o período de avaliação do pedido de alteração, o procedimento pode ser suspenso caso a autoridade nacional solicite ao titular da AIM informações suplementares. Após a conclusão da avaliação, a autoridade nacional tem 30 dias para comunicar a aceitação ou indeferimento da alteração ao titular da AIM (Comissão Europeia, 2013).

4.1.2.4. Extensões

As extensões das AIM estão definidas no Anexo I do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008), sendo os pedidos avaliados nos termos dos procedimentos de obtenção de uma AIM.

Uma extensão pode dar origem a uma nova AIM ou ser incluída na respetiva AIM inicial. Os pedidos de extensão devem ser apresentados a todos os EM envolvidos, à autoridade nacional ou à EMA, conforme o procedimento de obtenção da AIM aplicável (Comissão Europeia, 2013).

A avaliação de um pedido de extensão por Procedimento de Reconhecimento Mútuo ou por Procedimento Nacional, é tratado como um pedido de AIM, de acordo com Diretiva 2001/82/CE ou a Diretiva 2001/83/CE. No caso de um pedido por Procedimento Centralizado, a EMA procede conforme o Regulamento (CE) n.º 726/2004 (Comissão Europeia, 2013).



4.1.2.5. Restrições Urgentes de Segurança

Segundo o Regulamento (CE) n.º 712/2012 da Comissão Europeia (2012), uma restrição urgente de segurança é definida como *“uma alteração transitória dos termos da AIM em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento”*.

O Artigo 22.º do Regulamento (CE) n.º 712/2012 da Comissão Europeia (2012), prevê que, em caso de risco para a saúde pública, saúde dos animais ou para o ambiente, o titular, por iniciativa própria, deve implementar restrições urgentes de segurança. Estas devem ser notificadas a todos os EM envolvidos, à autoridade nacional competente ou à EMA, conforme o adequado. Caso não sejam levantadas objeções no prazo de 24 horas após a receção da referida informação, as restrições urgentes de segurança são consideradas aceites.

As restrições urgentes de segurança podem ser impostas pelas autoridades nacionais ou pela CE, no caso de AIM por Procedimento Centralizado. Neste contexto, o titular tem um prazo de 15 dias, a contar da data de início da restrição, para apresentar o respetivo pedido de alteração.

Na diretriz das orientações sobre os pormenores das diversas categorias de alteração da CE, estabelece a classificação das diversas alterações nos seguintes grupos (Comissão Europeia, 2013):

- Alterações administrativas;
- Alterações de qualidade;
- Alterações de segurança, eficácia e farmacovigilância;
- Alterações específicas dos dossiês principais do plasma e dos dossiês principais dos antigénios das vacinas.

Em cada capítulo, estão definidas as tipificações possíveis para cada tipo de alteração:

- Lista de alterações de tipo IA e IA_{IN} com as respetivas condições a cumprir e a documentação necessária a submeter;
- Lista de alterações tipo II;
- Lista de alterações tipo IB, que inclui alterações classificadas após recomendação ao abrigo do Artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008), bem como alterações inicialmente listadas como tipo IA mas que não cumprem uma ou mais condições, e que não estejam classificadas como alterações de tipo II;



- Alterações não previstas são classificadas como tipo z, conforme as recomendações do CMDh, de acordo com o Artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008) (Comissão Europeia, 2013).

4.1.3. Submissão do Pedido de Alterações

De acordo com o INFARMED- Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (n.d.), desde 2013, é utilizado um portal eletrónico Sistema de Gestão de Medicamentos de Uso Humano – Alterações (SMUH-ALTER) para a submissão de todos os tipos de pedido de alteração, seja por Procedimento Nacional ou por Reconhecimento Mútuo. Posteriormente, começaram a ser submetidos no mesmo portal os pedidos relativos a alteração de um elemento da rotulagem ou FI não relacionado com o RCM, pedidos de transferência da titularidade de AIM e pedidos de renovação de AIM, independentemente do procedimento aplicável.

O Anexo IV do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008) especifica os elementos a apresentar juntamente com a notificação. Estes devem estar de acordo com os títulos e a numeração constantes nas «Regras que regem os produtos farmacêuticos na UE», nomeadamente (Comissão Europeia, 2013):

- Volume 2B – Informações aos Requerentes («*Notice to Applicants*»), relativo a medicamentos para uso humano, no que se refere à apresentação e conteúdo do dossiê (CTD); ou
- Volume 6B – Informações aos Requerentes («*Notice to Applicants*»), relativo a medicamentos veterinários, quando o formato CTD não estiver disponível.

Para além de todos documentos especificados no anexo anteriormente referido, a notificação deverá conter uma carta de acompanhamento e um formulário de pedido de alteração da UE, conforme publicado nas Informações aos Requerentes, incluindo os pormenores da AIM em questão, bem como uma descrição de todas as alterações solicitadas, acompanhada da respetiva data de execução, quando aplicável (Comissão Europeia, 2013).

Deve ser feita referência ao código de alteração, como indicação de que todas as condições e requisitos de documentação foram cumpridos ou, quando aplicável, referência a uma recomendação de classificação publicada em conformidade com o disposto no Artigo 5.º do Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão Europeia (2008), utilizada para o pedido em causa (Comissão Europeia, 2013).



Nos casos em que as alterações afetem o RCM, a rotulagem e o FI, deve ser apresentada a informação revista sobre o medicamento, no formato adequado, acompanhada das respetivas traduções. Sempre que se verifique que a conceção geral e a legibilidade da embalagem exterior e interior ou do FI, são afetadas pela alteração menor de tipo IA, deverão ser disponibilizados modelos (*mock-ups*) ou espécimes ao EMR, à autoridade nacional competente ou à EMA (Comissão Europeia, 2013).

4.2. Moçambique

A ANARME, I.P. é uma instituição pública moçambicana que tem como principais funções a regulação, supervisão e fiscalização de medicamentos, vacinas e outros produtos de saúde para uso humano. O seu objetivo é promover e proteger a saúde pública, através da garantia da circulação de produtos de qualidade, seguros, eficazes e acessíveis (ANARME, I.P., sem data). Entre as suas competências, destaca-se a concessão da AIM, assim como a gestão de todos os processos relacionados à sua alteração, suspensão, renovação e revogação de medicamentos (ANARME, I.P., 2018).

Segundo o Artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 93/2018, do Conselho de Ministros da República de Moçambique (2018), o titular da AIM de medicamentos, vacinas e outros produtos de saúde para uso humano pode ser o fabricante, o detentor de AIM no país de origem ou o seu representante legal, desde que seja uma entidade estabelecida em Moçambique e licenciada pelos Ministérios da Indústria e Comércio e da Saúde.

O Diploma Ministerial n.º 40/2023 do Ministério da Saúde (2023), surgiu pela necessidade de implementar diretrizes para estabelecer os diferentes tipos de alterações aos termos de AIM. Apresenta como objetivos, auxiliar os requerentes e titulares da AIM na classificação das alterações feitas no produto acabado (PA) e SA, orientar sobre os requisitos técnicos e outras informações gerais para sustentar as alterações e harmonizar o processo das alterações dos medicamentos com os países da Comunidade para o Desenvolvimento da África Austral (SADC), OMS e UE.

4.2.1. Procedimentos para Obtenção da AIM

De acordo com o Decreto-Lei n.º 93/2018, do Conselho de Ministros da República de Moçambique (2018), a AIM é a decisão de comercialização e distribuição de medicamentos, vacinas e produtos biológicos para uso humano, concedida pelo Ministro da Área da Saúde, após a avaliação da qualidade, segurança e eficácia.



Em Moçambique, a AIM pode ser solicitada por vários processos, entre eles o Processo Completo, que se aplica ao pedido de AIM de moléculas novas, novas combinações de doses fixas, moléculas estabelecidas com novas indicações, moléculas em fase de ensaios clínicos, vacinas e outros medicamentos biológicos, que exigem estudos pré-clínicos e clínicos como garantia de segurança e eficácia.

Por sua vez, o Processo Abreviado corresponde ao pedido de AIM de moléculas bem estabelecidas, estando há mais de 10 anos no mercado mundial, cuja eficácia foi comprovada e os níveis de segurança considerados aceitáveis. Estes medicamentos devem ser similares aos medicamentos de referência, apresentando os mesmos princípios ativos, a mesma forma farmacêutica, as mesmas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas e a mesma dosagem.

O Processo por Reconhecimento refere-se ao pedido de AIM de um produto já registado num País considerado como referência por Moçambique, o qual deve ter a AIM válida (ANARME, I.P., 2018).

Por fim, o Processo Colaborativo refere-se ao pedido de AIM de um medicamento ou produto de saúde para o qual a qualidade, a segurança e a eficácia foram ou serão avaliadas por uma entidade regional ou internacional da qual Moçambique é membro (ANARME, I.P., 2018). Este tipo de processo pode ser feito através de diferentes procedimentos, entre os quais o Procedimento Centralizado SADC, designado de ZAZIBONA por se tratar de uma iniciativa colaborativa de registo de medicamentos na África Austral, fundada inicialmente por quatro países – Zâmbia, Zimbabwe, Botswana e Namíbia – com o apoio da OMS e do Programa Regional da África Austral sobre Acesso a Medicamentos (SARPAM).

Ao longo do tempo, a iniciativa foi expandida para todos os países pertencentes à SADC, tornando-se parte do projeto de harmonização de registo de medicamentos desta comunidade. A iniciativa ZAZIBONA apresenta como objetivo otimizar o acesso a medicamentos de qualidade por meio da colaboração na avaliação de dossiers e inspeções de Boas Práticas de Fabrico, sendo que os produtos que cumprem os critérios de avaliação recebem autorização para serem comercializados nos países participantes da região da SADC, sendo ainda necessária a submissão de pedidos de registo, de acordo com os requisitos nacionais.

Um outro procedimento realizado no âmbito do Processo Colaborativo de pedido de AIM, é o Procedimento de Registo Colaborativo da OMS, este engloba a colaboração das ARN e da equipa do OMS-PQP e, em alguns casos, das SRA. Este procedimento tem como base a partilha de relatórios de avaliação científica realizados pela OMS-PQP ou SRA com as ARN, com o objetivo de agilizar o processo de pedido de AIM. O processo colaborativo pode também ocorrer por outro procedimento de registo de medicamentos do qual Moçambique faça parte.



Quando os medicamentos são considerados prioritários, o pedido de AIM é solicitado através do Processo de Pedido de Registo Expedito, que visa reduzir o tempo de espera para a concessão da AIM. Estes são imediatamente distribuídos para avaliação, após a receção e validação da sua conformidade (ANARME, I.P., 2024).

4.2.2. Alterações aos Termos da AIM

Segundo o Decreto-Lei n.º 93/2018, do Conselho de Ministros da República de Moçambique (2018), as alterações são classificadas em relação ao seu impacto no medicamento e, qualquer alteração deve ser submetida à ANARME, I.P.. Se a alteração afetar a qualidade, segurança ou eficácia do PA, será necessária uma autorização prévia obrigatória por parte da autoridade. Por outro lado, se tiver impacto a nível administrativo, a alteração é apenas comunicada à autoridade.

Os processos de alteração podem ser classificados como:

- Notificação imediata;
- Notificação anual;
- Alteração menor;
- Alteração maior.

As notificações são alterações aos termos da AIM que têm efeitos adversos mínimos ou inexistentes na qualidade, segurança e eficácia do PA e podem ser classificadas em notificação anual e notificação imediata.

As notificações anuais devem ser notificadas à autoridade no prazo máximo de 12 meses, após a implementação da alteração. A documentação não é necessária no momento da submissão do processo, mas deve estar disponível quando solicitada ou durante a inspeção. No caso das notificações imediatas, estas devem ser notificadas imediatamente após a implementação e não requerem aceitação prévia por parte da autoridade. Este tipo de alteração será considerada aceite se nenhuma objeção for emitida pela ANARME, I.P. dentro dos prazos estipulados.

As alterações classificadas como alterações menores são aquelas que têm efeitos mínimos na segurança, eficácia e qualidade do PA. As condições prescritas devem ser cumpridas, e a documentação necessária é enviada junto com o formulário da alteração. A alteração só pode ser implementada após a receção de uma carta de comunicação da ANARME, I.P..



As alterações maiores são consideradas mudanças com efeitos maiores na segurança geral, na eficácia e qualidade do PA, sendo, por isso, necessária uma autorização prévia da ANARME, I.P., antes da sua implementação (Ministério da Saúde, 2023).

As alterações não especificadas na Diretriz das alterações dos termos de AIM (Diploma Ministerial n.º 40/2023 do Ministério da Saúde (2023)) ou que não cumprem os requisitos para serem classificadas como notificação imediata, notificação anual ou alteração menor, devem ser consideradas como alterações maiores.

4.2.3. Submissão de Pedido de Alterações

Para a submissão de um processo de pedido de alteração, o requerente deve submeter:

- Requerimento;
- Comprovativo de pagamento da taxa;
- Formulário de pedido de submissão de alteração dos termos da AIM;
- Documentação de suporte da alteração;
- Atualização dos resumos da qualidade, dados clínicos e não clínicos, conforme aplicável;
- Proposta de alteração do RCM, FI e rotulagem, quando aplicável.

As alterações devem ser submetidas de forma individual, quando não se relacionam entre si ou de forma agrupada, quando são consequentes entre elas. No processo de classificação, se estiverem envolvidos dois ou mais tipos de alterações, este será classificado com base na alteração de maior risco (Ministério da Saúde, 2023).

5. Estudo de Caso: Alteração do Tamanho de Lote

Neste capítulo, é apresentado um exemplo prático de uma alteração aos termos da AIM, segundo a legislação europeia, que tem impacto na qualidade do PA.

O titular da AIM do medicamento A com a forma farmacêutica de pó para solução injetável, pretende alterar o tamanho do lote do PA. O processo de fabrico deste medicamento consiste no enchimento assético da SA em frascos, sendo o lote da SA processado integralmente. Por esse motivo, o tamanho do lote do PA é diretamente estabelecido com base no tamanho do lote da SA. Dada a correlação direta entre o tamanho dos lotes da SA e do PA, a alteração proposta permitirá melhorar o desempenho do processo de fabrico, ao reduzir o tempo de inatividade associado às trocas de lote e ao



otimizar o processo de enchimento assético, com conseqüente aumento da eficiência e da qualidade do produto.

O titular da AIM deve submeter a referida alteração à autoridade competente, sendo que esta insere-se nas alterações de qualidade, nomeadamente, nas alterações do processo de fabrico do PA. Com base no processo de fabrico, e tendo em conta que o aumento da dimensão do lote é superior a dez vezes em relação ao tamanho do lote aprovado, não é possível inserir a alteração proposta em nenhuma alteração contemplada nas *Orientações sobre os pormenores das diversas categorias de alteração*. Em alternativa, o titular deve submeter a alteração como alteração não prevista (podendo ser classificada como tipo IB ou II, consoante o impacto na qualidade, segurança e eficácia do medicamento). Neste caso, a alteração é tipificada como tipo IB, uma vez que apresenta repercussões mínimas na qualidade do produto. No entanto, o facto de ser uma alteração não prevista, pode levar à discordância quanto à sua tipificação por parte da autoridade.

Relativamente aos documentos a submeter à autoridade para solicitar esta alteração, incluem-se as secções do CTD atualizadas e, caso se justifique, devem ser indicados três ou mais números de lote junto com os respetivos tamanhos e data de fabrico utilizados no estudo de validação, ou em alternativa, deve ser apresentado o protocolo de validação (Comissão Europeia, 2013).

Esta alteração de tamanho de lote impacta as secções do CTD relativas ao PA, nomeadamente as secções 3.2.P.3.2 que diz respeito à fórmula de lote e 3.2.P.8 sobre os estudos de estabilidade.

Segundo o Volume 2B – Informações aos Requerentes (*«Notice to Applicants»*), referente aos medicamentos para uso humano, a secção 3.2.P.3.2 relativa à fórmula de lote deve conter a lista de todos os componentes usados no processo de fabrico, as respetivas quantidades por lote, incluindo os excessos (*overages*) e os padrões de qualidade (*quality standards*) para cada componente.

Em relação à secção 3.2.P.8 da estabilidade, devem ser apresentados os tipos de estudos realizados, os protocolos realizados e os respetivos resultados. Deverão ser, ainda, incluídas as conclusões relativas às condições de armazenamento, tanto antes como após abertura, e o respetivo prazo de validade (European Medicines Agency, 2004).

6. Discussão

Com base na legislação e requisitos associados à AIM nos dois países, Portugal e Moçambique, é possível identificar convergências, influenciadas por modelos internacionais, bem como divergências, resultantes dos contextos regulamentares e socioeconómicos específicos de cada país.



No caso de Portugal, o sistema regulamentar encontra-se fortemente alinhado com as diretrizes europeias e o INFARMED, I.P. apresenta um papel bastante ativo na regulação e supervisão dos medicamentos. A harmonização com as normas da UE, em conjunto com a exigência de práticas de farmacovigilância e de avaliação de tecnologias em saúde, contribui para uma gestão mais eficiente das alterações aos termos da AIM. Este contexto garante a qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos disponibilizados no mercado nacional.

Em Moçambique, a legislação nacional é inspirada em normas e diretrizes internacionais, ainda que a sua implementação seja condicionada por limitações estruturais e financeiras do país. A ausência de regulamentação detalhada e de mecanismos funcionais para procedimentos específicos de alterações aos termos da AIM limita a eficiência do sistema regulamentar nacional.

A comparação entre a legislação que estabelece os quadros normativos relativos às alterações aos termos da AIM em Portugal e Moçambique, revela as diferentes fases de desenvolvimento regulamentar, refletindo os respetivos contextos políticos, económicos e institucionais de cada país.

O estudo de caso permitiu compreender melhor as dificuldades associadas à classificação de alterações aos termos da AIM, destacando a complexidade na tipificação de alterações não previstas nas orientações regulamentares. Além disso, a alteração proposta realça a relevância da colaboração entre os departamentos de desenvolvimento farmacêutico, garantia da qualidade e assuntos regulamentares, de modo a assegurar a conformidade e a eficiência na gestão do ciclo de vida do medicamento.

7. Conclusão

Ao longo do estágio curricular, foi possível adquirir e desenvolver conhecimentos teóricos e práticos em Assuntos Regulamentares de medicamentos para uso humano, com foco na elaboração e submissão de alterações aos termos da AIM em Moçambique. Neste contexto, o estágio permitiu conhecer todo o funcionamento da indústria farmacêutica, bem como todos os processos regulamentares associados aos medicamentos. Este proporcionou também, o contacto com o mundo laboral e diferentes perspetivas profissionais, alargando ainda a compreensão comparativa entre os enquadramentos legislativos de Moçambique e de Portugal no domínio dos Assuntos Regulamentares.

Em suma, foi uma etapa muito importante e representou uma oportunidade a nível pessoal e profissional, superando todas as minhas expectativas.



Referências Bibliográficas

- ANARME, I.P. (sem data). *Sobre Nós: Missão, Visão e Valores*. Obtido 2 de maio de 2025, de <https://anarme.gov.mz/sobre-nos/>
- ANARME, I.P. (2018). *Decreto nº 93/2018 de 31 de dezembro, Regulamento de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos, Vacinas e Outros Produtos Biológicos para Uso Humano (3762(18)- 3762(39))*. <https://anarme.gov.mz/decretos/>
- ANARME, I.P. (2024). *Manual de Procedimentos de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos- Guia para Requerentes*. <https://anarme.gov.mz/manuais/>
- Bighelli, I., & Barbui, C. (2012). What is the European Medicines Agency? *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, *21*(3), 245–247. <https://doi.org/10.1017/S2045796012000170>
- Cavaller Bellaubi, M., Harvey Allchurch, M., Lagalice, C., & Saint-Raymond, A. (2020). The European Medicines Agency facilitates access to medicines in low- and middle-income countries. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, *13*(3), 321–325. <https://doi.org/10.1080/17512433.2020.1724782>
- Comissão Europeia. (2013). *Orientações sobre os pormenores das diversas categorias de alteração, a aplicação dos procedimentos previstos nos capítulos II, II-A, III e IV do Regulamento (CE) n. O 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários, bem como a documentação que deve ser apresentada em conformidade com esses procedimentos (2013/C 223/01)*. Jornal Oficial da União Europeia. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802\(04\)](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:52013XC0802(04))
- Doua, J. Y., & Geertruyden, J. V. (2014). Registering medicines for low-income countries: How suitable are the stringent review procedures of the World Health Organisation, the US Food and Drug



Administration and the European Medicines Agency? *Tropical Medicine & International Health*, 19(1), 23–36. <https://doi.org/10.1111/tmi.12201>

Esteves, M. do R. S. D. de S., & Mealha, M. H. da S. M. (2021). Capítulo 2: Definição da Atividade Regulamentar. Em *Manual Boas Práticas Regulamentares* (Nº 70-NGE-01-002-00).

European Medicines Agency. (2004). *Notice to Applicants: Medicinal products for human use (Volume 2B)*.

European Medicines Agency. (2023). *The European regulatory system for medicines: Bringing new safe and effective medicines to patients across the European Union*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/european-regulatory-system-medicines_en.pdf

INFARMED I.P. (n.d). *Alterações aos termos de AIM / Transferência de titular*. https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/medicamentos-uso-humano/autorizacao-de-introducao-no-mercado/alteracoes_transferencia_titular_aim

Jain, A. B., Mollet, A., & Szucs, T. D. (2017). Structural and procedural characteristics of international regulatory authorities. *Nature Reviews Drug Discovery*, 16(9), 594–594. <https://doi.org/10.1038/nrd.2017.135>

Labesfal. (2023). *Manual de Acolhimento* (6–14).

Ministério da Saúde. (2023). *Diploma Ministerial Nº 40/2023 de 27 de fevereiro, Diretrizes de alteração dos termos de Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos* (363–406). <https://anarme.gov.mz/diplomas/>

União Europeia. (2004). *REGULAMENTO (CE) Nº 726/2004 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO de 31 de Março de 2004 que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma*



Agência Europeia de Medicamentos (L 136, 1-33). Jornal Oficial da União Europeia. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32004R0726>

União Europeia. (2008). *REGULAMENTO (CE) Nº 1234/2008 DA COMISSÃO de 24 de Novembro de 2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários* (L 334, 7-24). Jornal Oficial da União Europeia. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32008R1234&qid=1692832666498>

União Europeia. (2012). *REGULAMENTO (UE) Nº 712/2012 DA COMISSÃO de 3 de agosto de 2012 que altera o Regulamento (CE) n.º 1234/2008 relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários* (L 209, 4-14). Jornal Oficial da União Europeia. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PT/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012R0712>

Vaz, A., Roldão Santos, M., Gwaza, L., Mezquita González, E., Pajewska Lewandowska, M., Azatyan, S., & Saint-Raymond, A. (2022). WHO collaborative registration procedure using stringent regulatory authorities' medicine evaluation: Reliance in action? *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 15(1), 11-17. <https://doi.org/10.1080/17512433.2022.2037419>

P.PORTO

ESCOLA
SUPERIOR
DE SAÚDE



M

MESTRADO
FARMÁCIA