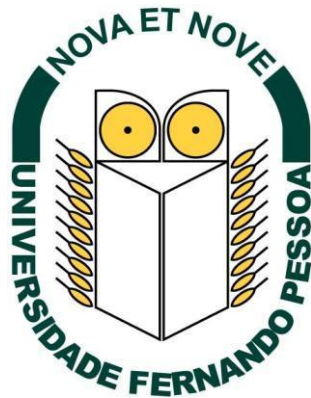


**Eurico Xavier Carvalho Soares**

**Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos  
em Portugal**



**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA**

**Porto, 2014**



**Eurico Xavier Carvalho Soares**

**Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos  
em Portugal**



**FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FERNANDO PESSOA**

**Porto, 2014**

**Eurico Xavier Carvalho Soares**

**Autorização de Introdução no Mercado de Medicamentos em Portugal**

Monografia apresentada à Universidade Fernando Pessoa  
como parte dos requisitos para obtenção do grau de  
Mestre em licenciado em Ciências Farmacêuticas.

---

Orientador:

*Professor Doutor Pedro Barata*

Porto, 2014

## Resumo

Os medicamentos de uso humano estão submetidos a elevados e rigorosos padrões de qualidade, segurança e eficácia em concomitância com a atuação conjunta dos responsáveis pela sua colocação no mercado e das autoridades competentes comunitárias e nacionais.

Levam-se aproximadamente 10 a 12 anos desde a fase da descoberta de um novo fármaco e a identificação do alvo farmacológico até trazer o medicamento ao mercado, e geralmente apenas uma em cada 3000 moléculas investigadas chegam ao mercado com um gasto médio de cerca de 200 milhões de dólares americanos.

O ciclo de vida de um medicamento é composto por diversas etapas, desde a investigação e desenvolvimento, o registo do medicamento e a sua comercialização, ou simplesmente pode-se dividir o ciclo de vida do medicamento em duas fases, a pré-comercialização e a pós-comercialização, que tem a Autorização de Introdução no Mercado (AIM) (Infarmed, 2013) (a). como divisória entre fases, assim, para que um medicamento possa ser introduzido no mercado é necessário possuir uma AIM.

A AIM assegura três requisitos fundamentais, a qualidade, a segurança e eficácia do medicamento (Infarmed, 2013) (b), sendo apenas concedida em Portugal, pelo INFARMED, I.P..

Para a concessão da AIM de um medicamento, é obrigatório um processo de avaliação técnico-científico muito rigoroso da documentação de suporte. Em que o INFARMED, I.P. juntamente com os restantes Chefes de Agências de Medicamentos da União Europeia (Heads of Medicines Agencies) (HMA, 2013) definiram que a documentação de suporte ao pedido de AIM deverá ser apresentada no formato de um Documento Técnico Comum (CTD), em suporte eletrónico (Eudralex, 2013) (a), estando de acordo com a legislação mais atualizada, segundo os requisitos aprovados pela União Europeia.

O sistema de AIM pode funcionar através de diferentes procedimentos, Nacional, Centralizado, Reconhecimento Mútuo e Descentralizado (Eudralex, 2013) (b). No Procedimento Nacional a autorização de AIM é concedida caso se pretenda que o medicamento seja aprovado apenas para colocação no mercado português, ou a AIM pode ser efetuada de forma concertada, entre a Comissão Europeia e os Estados-membros da União Europeia, constituindo assim o Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos. Para obtenção da concessão de AIM de um medicamento em mais que um Estado-membro, o Sistema Europeu compreende três procedimentos: Procedimento

de Reconhecimento Mútuo, Procedimento Centralizado e Procedimento Descentralizado, todos eles com diferentes características do ponto de vista regulamentar.

## **Abstract**

Medicinal products for human use are subjected to high and rigorous standards of quality, safety and efficacy in tandem with the joint efforts of those responsible for placing on the market and the relevant Community and national authorities.

Take up about 10 to 12 years since the discovery phase of a new drug and drug target identification to bring the drug to market, and usually only one in every 3000 molecules investigated come to market with an average expenditure of about 200 million U.S. dollars.

The life cycle of a product consists of several stages, from research and development, registration and marketing of the medicinal product, or simply can divide the life cycle of the product in two phases, the pre-marketing and post-marketing, which has released the Marketing (AIM) (Infarmed 2013) (a), as partition between phases, so for a drug may be marketed you must have an AIM.

The AIM provides three fundamental requisites, the quality, safety and efficacy (Infarmed 2013) (b), being granted only in Portugal, by Infarmed I.P..

For the granting of a marketing authorization for a medicinal product is required a process of very strict technical and scientific assessment of supporting documentation. In the Infarmed I. P. along with other Heads of Medicines Agencies of the European Union (Heads of Medicines Agencies) (HMA 2013) determined that the supporting documentation to the application for marketing authorization shall be displayed on a Common Technical Document (CTD) format, electronically (EudraLex 2013) (a), which is consistent with the most updated legislation, according to the requirements adopted by the European Union.

The AIM system can operate through different procedures, National, Centralized, Mutual Recognition and Decentralized Process (EudraLex 2013) (b). National Procedure in the authorization is granted AIM if you want the medicine is only approved for placement in the Portuguese market or AIM can be performed in collaboration, between the European Commission and the Member States of the European Union, thus constituting the European Medicines Evaluation system. To obtain the grant of marketing authorization for a medicinal product in more than one Member State, the European System comprises three procedures: Procedures for Mutual Recognition and Decentralized Procedure Centralized Procedure, all with different characteristics of the regulatory point of view.

## **Agradecimentos**

Este espaço é dedicado a todos aqueles que me acompanharam e apoiaram durante a realização da dissertação que apresento.

Em primeiro lugar, julgo ser importante agradecer à Instituição que me acolheu durante estes cinco anos, a Universidade Fernando Pessoa, e particularmente a todos os profissionais desta casa com quem tive o privilégio de contactar. Agradeço a todos eles, os conhecimentos que me transmitiram ao longo desta fase da minha vida e que seguramente servirão de base à minha formação enquanto profissional.

Um agradecimento particular é dirigido ao Professor Doutor Pedro Barata, pela disponibilização de dados que me permitiram a realização deste trabalho.

Um outro agradecimento em especial, dirige-se à Sara Isabel da Silva Martinho, que acedeu ao meu pedido e que desde sempre se mostrou disponível para me apoiar em tudo o que fosse necessário. A ela agradeço o grande empenho, apoio e esforço demonstrados, não apenas durante a elaboração da monografia, mas também ao longo de todo o tempo em que nos relacionamos, sem o qual, a elaboração desta dissertação se tornaria muito mais pesada.

Obrigada por todo o apoio, incentivo e horas que me dedicaste durante todo este meu percurso.

Finalmente, agradeço a todos os meus familiares e amigos, que sempre me incentivaram a seguir em frente, bem como a todos os colegas com quem entretanto tive oportunidade de me relacionar. A todos eles o meu muito obrigado.

## Índice

As Fases de Desenvolvimento do Medicamento.....	2
As Fases de Desenvolvimento Clínico.....	3
Fase 1.....	3
Fase 2.....	4
Fase 3.....	4
Registo.....	4
Fase 4.....	5
Capítulo I.....	6
Autorização de Introdução no Mercado (AIM).....	6
Os diferentes Procedimentos de AIM.....	6
Procedimento Centralizado.....	7
Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM).....	8
Parecer desfavorável.....	10
Parecer Favorável.....	11
Procedimento Descentralizado.....	12
Requerimento e instrução.....	13
Arbitragem.....	13
Parecer desfavorável.....	13
Parecer Favorável.....	14
Procedimento Nacional.....	15
Procedimento de Autorização.....	15
Publicitação do requerimento.....	17
Prazos.....	19
Notificação.....	19
Indeferimento.....	20
Autorização com condições.....	20
Injunção pós autorização.....	21
Validade da autorização e Renovação da autorização.....	22
Obrigações do titular da autorização.....	23
Alterações de AIM, Extensões e Transferência de propriedade.....	25
Autorizações especiais.....	26
Autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal.....	26
Capítulo III.....	28

<b>Conclusão</b> .....	28
<b>Bibliografia</b> .....	30

### **Índice de Figuras**

Figura 1 – Circuito interativo do Medicamento de Uso Humano.....	2
--	---

## **Lista de abreviaturas**

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

EEE - Espaço Económico Europeu

EMA - Agência Europeia de Medicamentos

EMR – Estado Membro de Referência

FI – Folheto Informativo

PRAC - Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância

PRM – Procedimento de Reconhecimento Mútuo

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SIDA - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

UE – União Europeia

## **Introdução**

Ao longo das últimas décadas os avanços na área da saúde foram enormes, nomeadamente no desenvolvimento de projetos de investigação, com o objetivo de chegar a uma resposta no combate a determinadas doenças, verificadas na população mundial.

Consequentemente com o avanço da ciência e a esperança de vida, o consumo de medicamentos tem vindo a aumentar ao longo dos tempos até aos dias de hoje. «Medicamento», toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas, segundo o decreto de lei *n.º 176/2006, de 30 de Agosto* (Infarmed, 2014) (a).

Qualquer medicamento começa a ser investigado e desenvolvido pelo menos uma década antes da sua comercialização. Em parceria a indústria farmacêutica, as faculdades de medicina e de farmácia e outras instituições de investigação e desenvolvimento, Científicas, nacionais e estrangeiras desenvolvem moléculas que vão dar a origem a medicamentos de uso humano com vista a exercer uma ação benéfica na área da saúde dos doentes (Infarmed, 2014) (b).

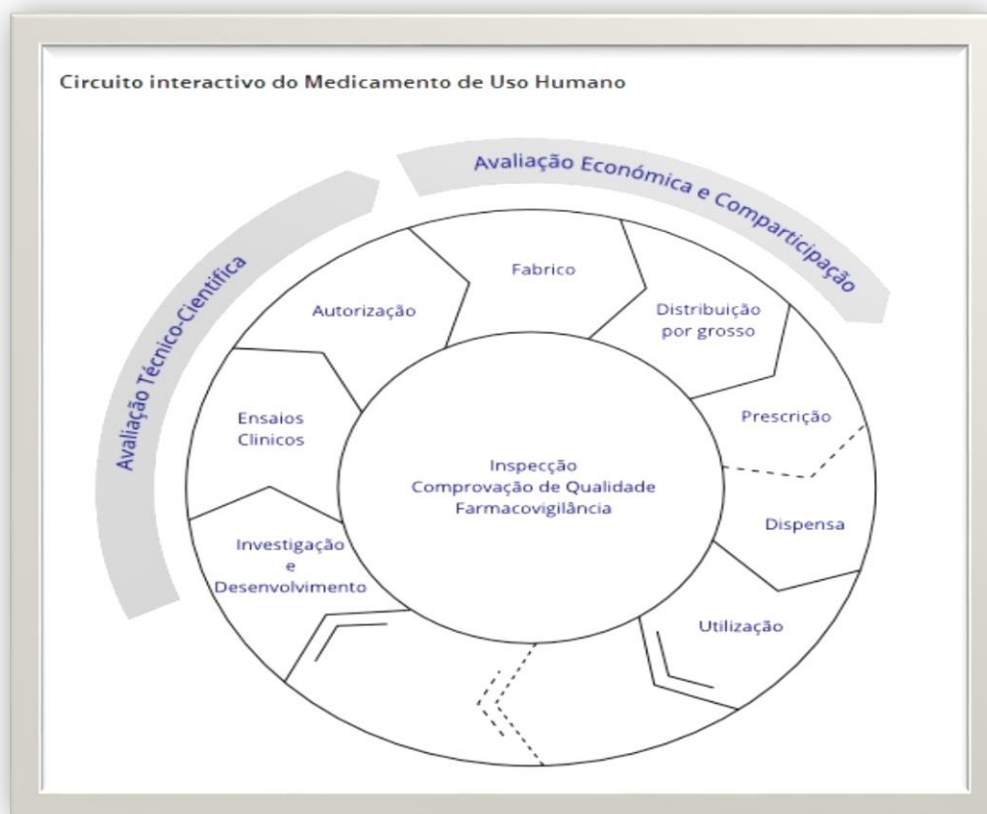
Os Medicamentos de Uso Humano, como sendo um dos pilares da indústria farmacêutica e da saúde estão sujeito a padrões de segurança, eficácia e qualidade, tendo por base um trabalho conjunto de todos os intervenientes no circuito, tais como fabricantes, distribuidores, médicos, farmácias e utilizadores, assim como das autoridades competentes nacionais e comunitários (Infarmed, 2014) (b, c).

Em Portugal é o Infarmed I.P. é a entidade responsável pela Autorização de Introdução no Mercado nacional dos Medicamentos de Uso Humano e pelo processo de regulação dos medicamentos de uso humano em todo o seu trajeto, desde o fabrico de até à sua dispensa e utilização pelos doentes.

Os diferentes intervenientes (Fabricantes, Distribuidores, Prescritores, Farmácias, outros locais de venda e Utilizadores) no circuito do medicamento estão sujeitos a um conjunto de obrigações e procedimentos competindo ao Infarmed I.P.

acompanhar e garantir a sua aplicação (Infarmed, 2014) (b, c).

O medicamento tem um ciclo de vida composto por várias fases que se podem dividir em duas etapas fundamentais, a etapa de pré-comercialização e a etapa de pós-comercialização do medicamento. O que divide estas duas etapas é a Autorização de Introdução no Mercado (AIM).



**Figura 1** – Circuito interativo do Medicamento de Uso Humano (adaptado a partir de Infarmed 2014 (d)).

Durante a fase de pré-comercialização fazem-se estudos de investigação e desenvolvimento de novas moléculas, mas apenas 1 em cada 3000 moléculas investigadas chegam efetivamente a ser comercializadas. Durante esta fase decorrem, em média, cerca de 10 a 12 anos e são gastos cerca de 200 milhões de dólares.

### **As Fases de Desenvolvimento do Medicamento**

A investigação e desenvolvimento de novos medicamentos são efetuadas através de vários ensaios clínicos com os mais altos padrões científicos que permitem avaliar a

sua segurança e eficácia. Para que o medicamento possa ser avaliado numa fase seguinte, os resultados da fase anterior têm de demonstrar um perfil de segurança aceitável, ou seja, a segurança dos doentes não pode ser colocada em risco e o novo medicamento terá que manter intactas as suas potencialidades, bem como o seu potencial terapêutico.

Numa fase inicial o novo medicamento é testado em laboratório e em estudos com animais, depois dos testes pré-clínicos, a fase seguinte é a experimentação clínica.

Nos ensaios clínicos os intervenientes principais são os participantes voluntários, não deixando de mencionar que estes ensaios são conduzidos de forma ética, cumprindo sempre as inúmeras regras e critérios que orientam o estudo, lembrando que todos os participantes em ensaios clínicos são livres de sair do ensaio clínico em qualquer momento (Pfizer, 2014).

## **As Fases de Desenvolvimento Clínico**

### **Fase 1**

É nesta fase que o medicamento envolvido é administrado pela primeira vez em seres humanos, em que os participantes destes ensaios são, normalmente, indivíduos saudáveis, apesar de, para alguns medicamentos, as primeiras experiências em seres humanos serem feitas em doentes com a doença para que o medicamento pretende tratar, focando-se essencialmente na segurança e tolerabilidade ao medicamento em investigação.

Baixas doses do medicamento experimental em questão são administradas num pequeno grupo de participantes, encontrando-se estes sob observação constante de um investigador.

Durante a fase 1 do medicamento experimental é medida a resposta clínica do participante em relação ao medicamento em que é aumentada gradualmente a dose para permitir ao investigador a resposta clínica.

Nesta fase de desenvolvimento clínico o investigador mede parâmetros como absorção sanguínea, níveis de dosagem, concentração toleráveis e tempo semi-vida (Pfizer, 2014).

## **Fase 2**

Os ensaios clínicos da fase 2 envolvem um maior número de participantes em relação com os ensaios clínicos de fase 1, são normalmente doentes com a doença que o medicamento experimental pretende tratar, normalmente são mais de 100 participantes nesta fase (apesar de em alguns casos haver menos de 100 participantes, no caso de doenças raras).

É nesta que é avaliada a eficácia do medicamento experimental para o tratamento de uma doença ou condição médica, tendo sempre a par do objeto de ensaio informações importantes tais como, segurança, efeitos secundários e potenciais riscos.

A focalização na eficácia, compreende a avaliação de dosagens mais eficazes e qual a forma farmacêutica (ex.: comprimidos, cápsulas, solução oral, oro-dispersível, injeções I.M., injeções I.V. etc.) mais adequada para a veiculação do medicamento garantindo uma melhor biodisponibilidade e um tratamento mais eficaz e preciso (Pfizer, 2014).

## **Fase 3**

A fase 3 envolve normalmente centenas a vários milhares de participantes de vários sítios assim como muitos médicos investigadores, nesta fase os ensaios clínicos são um complemento da fase 2, em que são testados os resultados dos ensaios clínicos anteriores mas em populações de maior dimensão e maior diversificação e são recolhidas informações adicionais acerca da eficácia e segurança do medicamento experimental. Os ensaios da fase 3 dão-nos grande parte da informação essencial acerca do medicamento que será descrita na bula e as bases primárias para avaliação do binómio risco-benefício do novo medicamento. Estes ensaios são frequentemente aleatórios e em dupla ocultação. A dupla ocultação significa que durante o ensaio, nem o investigador nem o participante sabem quem no ensaio está a tomar o medicamento experimental, um placebo ou um outro medicamento comparativo (Pfizer, 2014).

## **Registo**

O registo do medicamento é o passo seguinte para que este medicamento fique em comercialização no mercado, registo este que deve ser efetuado junto da autoridade reguladora da saúde de um país, no caso português, junto do Infarmed I.P., para

aprovação, podendo então ser colocado à venda no mercado para ser utilizado por doentes.

#### **Fase 4**

Também conhecidos por “estudos pós comercialização”, isto é, após a aprovação regulamentar do medicamento, nestes ensaios clínicos são recolhidos variadíssimas informações acerca de benefícios, riscos a longo prazo e otimização do seu uso (Pfizer, 2014).

O farmacêutico tem um papel muito importante pois encontra-se em várias etapas do processo de regulamentação do medicamento em conjunto com as Instituições Regulamentares de cada país, no sendo da sua competência as seguintes funções:

- a) Proceder à instrução dos processos de AIM;
- b) Autorizar o fabrico e importação de medicamentos;
- c) Classificar os medicamentos quanto ao regime de dispensa ao público;
- d) Ordenar a proibição de fabrico, importação, distribuição e comercialização;
- e) Ordenar a retirada do mercado de medicamentos e de produtos de saúde;
- f) Autorizar a instalação e funcionamento dos estabelecimentos farmacêuticos;
- g) Dirigir a instrução dos processos de pedidos de participação (Infarmed, 2014) (a).

## **Capítulo I**

### **Autorização de Introdução no Mercado (AIM)**

Hoje em dia existem uma panóplia de parâmetros pelos quais as Autoridades devem avaliar nos medicamentos, de igual forma existem processos normativos e regulatórios muito específicos que empresas devem cumprir, apresentando assim uma série de elementos às Autoridades Competentes responsáveis pelas avaliações e consequente AIM.

Ao longo deste processo, os níveis de qualidade, segurança e eficácia têm de ser mantidos e demonstrados para todos os medicamentos em qualquer um dos Estados Membros da União Europeia (UE), disponibilizando assim aos doentes medicamentos eficazes, seguros e de máxima qualidade.

No Decreto-Lei n.º 176/2006 vêm estabelecidos os elementos e regras que regem os procedimentos para os processos de registo nacionais e europeus (Infarmed, 2014) (a).

### **Os diferentes Procedimentos de AIM**

A AIM de medicamentos pode ser executada apenas a nível nacional ou de forma concertada entre os Estados membros da UE.

Se apenas se pretenda que o medicamento seja aprovado para comercialização no mercado português deve iniciar o Procedimento Nacional, mas o sistema europeu de AIM compreende três procedimentos distintos entre si a nível regulamentar, para a concessão de uma AIM de um medicamento em mais que um estado membro:

- Procedimento Centralizado;
- Procedimento Descentralizado;
- Procedimento de Reconhecimento Mútuo.

A AIM é necessária para a comercialização de medicamentos no Espaço Económico Europeu (EEE). O titular de autorização de introdução no mercado é responsável pela AIM e tem que pertencer ao EEE.

## **Procedimento Centralizado**

O procedimento centralizado encontra-se definido no Regulamento CE n° 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu de 31 de Março de 2004.

Este procedimento comunitário visa uma autorização de introdução no mercado através de um único pedido e de uma única avaliação, permitindo a obtenção de uma AIM válida para todos os Estados Membros da UE, disponibilizando assim um acesso ao mercado comunitário.

O procedimento centralizado obedece a determinadas obrigatoriedades para produtos derivados da biotecnologia, medicamentos órfãos e também para medicamentos de uso humano que contenham uma substância não autorizada na comunidade antes de Novembro de 2005 e que se destinam ao tratamento de doenças neuro-degenerativas, diabetes, doenças autoimunes, doenças virais, disfunções imunológicas e o Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA).

A obtenção de uma AIM europeia por procedimento centralizado é feita através de um pedido de AIM diretamente á Agência Europeia de Medicamentos (EMA), conduzindo assim uma autorização de comercialização no mercado único europeu como referido anteriormente.

Em Portugal todos os medicamentos autorizados através do procedimento centralizado através de autorização por órgãos da Comunidade Europeia, tem que cumprir a legislação comunitária aplicável, e estão sujeitos ao decreto de lei 176/2006 (Alterado pelo decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro) da lei Portuguesa, e em tudo o que não contrariar a referida legislação (Infarmed, 2014) (e).

Os titulares de uma autorização de introdução no mercado concedida ao abrigo da legislação referida (Decreto de Lei 176/2006) requerem ao INFARMED, I.P., a atribuição de um número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento, em termos a definir por regulamento daquela Autoridade Nacional (Infarmed, 2014) (e).

## **Procedimento de Reconhecimento Mútuo (PRM)**

O procedimento de reconhecimento mútuo é um processo que assenta no princípio de reconhecimento de uma autorização de introdução no mercado já existente e já aprovada em um ou vários estados membros.

Em Portugal é perante o Infarmed I.P., autoridade nacional do medicamento que são apresentados pedidos com vista a:

- a) Reconhecimento noutra Estado membro de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento concedida em Portugal;
- b) Reconhecimento em Portugal de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento concedida noutra Estado membro. (Infarmed, 2014) (f).

Este procedimento é aplicável à maioria dos medicamentos convencionais, em que numa primeira fase deste processo deve ser obtida uma AIM num estado membro da EU, designado por Estado membro de referência (EMR) através do procedimento nacional, após autorização obtida inicia-se o procedimento de Reconhecimento Mútuo em que essa autorização da AIM num estado membro servira de base de pedido para outro (s) Estado (s) Membro (s).

Segundo a legislação portuguesa o Infarmed I.P., atua na qualidade de EMR quando a primeira AIM através do procedimento de reconhecimento mútuo tiver sido concedida em Portugal, este pode também apresentar e preparar o relatório de avaliação caso seja necessário ou a sua versão atualizada no prazo de noventa dias (Infarmed, 2014) (g).

Relatório de avaliação, ou a sua atualização, é transmitido ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos, acompanhado dos projetos de resumo das características do medicamento, de rotulagem e de folheto informativo.

Este processo requer especiais cuidados nomeadamente ao nível da atualização do dossiê dos medicamentos, FI (folheto informativo), RCM (resumo das características do medicamento), rotulagem e ainda a harmonização dos pedidos submetidos, isto é, os pedidos submetidos nos vários Estados membros devem ser exatamente iguais e deve haver uma atualização do dossiê do medicamento por parte do requerente quer por parte do Estado Membro em que a AIM está autorizada, de forma aquando a sua aprovação

por PRM o medicamento e todas as suas inerências sejam iguais em todos os Estados Membros.

De acordo com o artigo 42º e 43º Decreto de lei nº 176/2006 de 30 de Agosto o PRM rege-se pelas seguintes regras quanto ao estatuto de EMR ou Estado Membro Envolvido:

Artigo 42.º

**Estado membro de referência (EMR)**

- 1 - O INFARMED atua na qualidade de Estado membro de referência quando a primeira autorização do medicamento objeto do procedimento de reconhecimento mútuo tiver sido concedida em Portugal.
- 2 - Quando atue na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED prepara e apresenta o relatório de avaliação ou, caso este já exista e se mostre necessário, uma sua versão atualizada, no prazo de noventa dias, contados da data da receção de um pedido válido.
- 3 - O relatório de avaliação, ou a sua atualização, é transmitido ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos, acompanhado dos projetos de resumo das características do medicamento, de rotulagem e de folheto informativo.
- 4 - Caso os restantes Estados membros envolvidos, no prazo de noventa dias contados da notificação prevista no número anterior, aprovem os documentos aí referidos e notifiquem a aprovação ao INFARMED, este encerra o procedimento e notifica a decisão ao requerente.

Artigo 43.º

**Estado membro envolvido**

- 1 - Quando não atua na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED aprova, no prazo de noventa dias após a respetiva receção, o relatório e os projetos elaborados pela autoridade competente do Estado membro de referência, e comunica o facto ao mesmo Estado, salvo nos casos previstos no artigo seguinte.
- 2 - Caso o Estado membro de referência haja constatado e comunicado a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, o INFARMED adota, no prazo de trinta dias e em conformidade com os elementos a que se refere o n.º 3 do artigo anterior, a decisão de autorização.

O decreto de lei nº 176/2006 (Alterado pelos Decretos-Lei nºs 20/2013, de 14 de fevereiro e 128/2013, de 5 de setembro) “Estatuto do Medicamento” também refere que para efetuar uma arbitragem para o procedimento de reconhecimento mútuo pode ser pedida uma intervenção Comité dos Medicamentos para Uso Humano da Agência (CHMP), sempre que:

- a) O acordo entre os Estados membros envolvidos não for alcançado no seio do Grupo de Coordenação no prazo de 60 dias;

- b) O interesse comunitário o justifique e o INFARMED, I.P., se proponha tomar decisão de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado, ou da sua suspensão ou revogação;
- c) No caso os Estados membros adotem decisões divergentes relativamente à autorização, suspensão ou revogação de autorização relativa a um medicamento, ou antes da adoção de qualquer decisão de alteração dos termos de uma autorização, nomeadamente por razões de farmacovigilância;
- d) Haja uma requisição pela Comissão Europeia, INFARMED ou pelo requerente ou titular da autorização de introdução no mercado.

É de mencionar que a questão a submeter ao CHMP deve ser claramente definida, devendo o requerente e o titular da autorização de introdução no mercado, quando não hajam solicitado a intervenção do CHMP, ser devidamente informados, se aplicável, em que o INFARMED, I.P., e o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado enviam ao CHMP toda a informação disponível relativamente ao assunto em questão.

Caso o INFARMED, I.P., considere necessária, para a proteção da saúde pública, a alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado, é desencadeado um procedimento de suspensão e revogação ou mesmo suspender cautelarmente a autorização de introdução no mercado e a utilização do medicamento no território nacional, em que deve submeter imediatamente a questão à Agência, Comissão Europeia e Estados Membros envolvidos, para aplicação dos procedimentos supramencionados.

Se os resultados da avaliação dos dados de farmacovigilância forem motivo de preocupação, a questão é submetida ao Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), em que podem ser desencadeados os mesmos procedimentos acima descritos.

### **Parecer desfavorável**

O Infarmed I.P., emite, no prazo de noventa dias, contados da data da receção de um pedido válido de AIM por procedimento de reconhecimento mútuo ou quando não atua na qualidade de EMR um parecer desfavorável à aprovação dos documentos, tais como, o relatório de avaliação, projetos de RCM, de rotulagem e de folheto informativo,

caso considere existir um potencial risco grave para a saúde pública. O parecer é notificado ao EMR, aos restantes Estados membros envolvidos, ao requerente e, quando atue como EMR, ao grupo de coordenação a quem compete examinar questões relativas à autorização de introdução no mercado de um medicamento em dois ou mais Estados membros (Infarmed, 2014) (h).

**Parecer Favorável**

O procedimento de reconhecimento mútuo é aprovado nos 90 dias seguintes ao início do processo, que é o tempo de decisão limite para os Estados Membros envolvidos aprovarem os documentos referidos anteriormente e notifiquem a aprovação ao Infarmed I.P., e este encerra o procedimento e notifica a decisão ao requerente.

## **Procedimento Descentralizado**

A diretiva 2004/27/CE da legislação europeia deu entrada em vigor o procedimento descentralizado para obtenção de uma AIM, procedimento que permite obter AIM nacionais da mesma forma que o PRM, mas este procedimento apenas pode ser utilizado para medicamentos que ainda não possuam AIM em nenhum estado membro.

Neste procedimento um estado membro atuará como EMR e elaborará o relatório de avaliação, RCM, FI, e rotulagem que será enviada aos restantes Estados Membros envolvidos para comentário do processo do procedimento descentralizado.

O procedimento descentralizado tal como o procedimento de reconhecimento mútuo, baseia-se igualmente no princípio de reconhecimento da AIM pelas autoridades nacionais e de uma primeira avaliação efetuada por um estado membro.

A diferença que este processo tem para com o processo de reconhecimento mútuo está no facto de este processo apenas ser legalmente aplicável a medicamentos que não tem qualquer AIM.

De acordo com os artigos nº 49 e nº 50 do Decreto de lei nº 176/2006 de 30 de Agosto o procedimento descentralizado rege-se pelas seguintes regras quanto ao estatuto de EMR ou Estado Membro Envolvido:

### **Estado membro de referência (EMR)**

Artigo 49.º

- 1 - O INFARMED atua na qualidade de Estado membro de referência quando o requerente o solicitar.
- 2 - Quando atuar na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED prepara e apresenta o relatório de avaliação no prazo de cento e vinte dias, a contar da receção de um pedido válido, bem como os projetos de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo.
- 3 - Os elementos referidos no número anterior são transmitidos ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos.
- 4 - Caso os restantes Estados membros, no prazo de noventa dias contados da notificação prevista no número anterior, aprovem os documentos referidos no n.º 2 e notifiquem a aprovação ao INFARMED, este encerra o procedimento e notifica a decisão ao requerente.

### **Estado membro envolvido**

## Artigo 50.º

1- Quando não atue na qualidade de Estado membro de referência, o INFARMED aprova, no prazo de noventa dias após a respetiva receção, o relatório e os projetos referidos no n.º 2 do artigo anterior, elaborados pela autoridade competente do Estado membro de referência, e comunica o facto ao mesmo Estado, salvo nos casos previstos no artigo seguinte.

2- Caso o Estado membro de referência haja constatado e comunicado a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, o INFARMED decide, no prazo de trinta dias, em conformidade com os elementos a que se refere o n.º 2 do artigo anterior.

## **Requerimento e instrução**

O requerimento apresentado perante o Infarmed I.P., para efetuar o processo descentralizado deve apresentar elementos como, lista dos Estados membros envolvidos, a indicação do EMR, responsável pela elaboração do relatório de avaliação, e ainda todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação (FI, RCM e rotulagem e demais elementos previstos nos artigos 15.º e 18.º (Decreto de Lei 176/2006), bem como, consoante os casos, nos artigos 19.º a 22.º (Decreto de Lei 176/2006), podendo o Infarmed I.P. autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas, nos termos definidos em regulamento por si adotado) (Infarmed, 2014) (i).

## **Arbitragem**

O decreto de lei nº 176/2006 “Estatuto do Medicamento” também refere que para efetuar uma arbitragem para o procedimento descentralizado pode ser pedida uma intervenção do CHMP e do PRAC, tal como para o procedimento de reconhecimento mútuo, como já foi mencionado anteriormente (Infarmed, 2014) (j)

## **Parecer desfavorável**

O Infarmed I.P., emite em cento e vinte dias no caso de EMR, parecer desfavorável à aprovação dos projetos de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo, caso considere existir um potencial risco grave para a saúde pública, e em noventa dias no caso de o Infarmed I.P. funcionar como Estado Membro envolvido, tendo que notificar o parecer ao EMR, e aos restantes Estados

membros envolvidos, ao requerente e, quando atue como EMR, ao grupo de coordenação (Infarmed, 2014) (k).

### **Parecer Favorável**

Quando atua na qualidade de EMR, o Infarmed I.P., prepara e apresenta o relatório de avaliação no prazo de cento e vinte dias, a contar da receção de um pedido válido, bem como os projetos de RCM, rotulagem e FI, depois caso o EMR haja constatado e comunicado a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, o Infarmed I.P., decide, no prazo de trinta dias, se não houver a existência de um acordo entre os vários Estados membros, estes tem noventa dias após a apresentação do relatório de avaliação por parte do Infarmed I.P, para que notifiquem a aprovação ao Infarmed I.P., e este encerra o procedimento e notifica a decisão ao requerente.

## **Procedimento Nacional**

O Procedimento nacional apenas permite obter o registo de medicamentos individualmente em cada Estado Membro e pode ser utilizado por empresas nacionais em cada estado membro, as autoridades nacionais competentes de cada estado membro são responsáveis por conceder a AIM para medicamentos a comercializar nos seus respetivos estados.

No caso de se pretender que o medicamento seja aprovado apenas para colocação no mercado de um Estado-membro será utilizado um procedimento puramente nacional, em que os intervenientes do processo são o requerente da AIM e a Autoridade Competente Nacional – Infarmed, I. P., autoridade competente em Portugal.

A autorização para comercialização de medicamentos no território nacional está sujeita a autorização do órgão máximo do Infarmed I.P., autorização totalmente rigorosa e baseada em critérios científicos de qualidade, segurança e eficácia terapêutica.

## **Procedimento de Autorização**

O artigo 15º Decreto de lei 176/2006 (Alterado pelos Decretos-Lei n.ºs 20/2013, de 14 de fevereiro e 128/2013, de 5 de setembro) que vem mencionado a seguir, diz-nos detalhadamente ao abrigo da lei portuguesa quais as informações mais importantes que devem mencionar no requerimento feito pelo interessado em efetuar o pedido de AIM através do procedimento nacional.

### **Requerimento**

Artigo 15.º

1 - A autorização é concedida a requerimento do interessado, dirigido ao presidente do órgão máximo do INFARMED, do qual conste:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede, num Estado membro, do requerente e, eventualmente, do fabricante;
- b) Número de identificação atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Coletivas ou número fiscal de contribuinte, exceto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutra Estado membro;
- c) Nome proposto para o medicamento;
- d) Número de volumes que constituem o processo.

2 - O requerimento é acompanhado dos seguintes elementos e documentos, em língua portuguesa ou inglesa, ou ambas:

- a) Forma farmacêutica e composição quantitativa e qualitativa de todos os componentes do medicamento, designadamente substâncias ativas e excipientes, acompanhada, no caso de existir, da denominação comum, ou, na sua falta, da menção da denominação química;
- b) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reações adversas;
- c) Posologia, modo e via de administração, apresentação e prazo de validade;
- d) Fundamentos que justifiquem a adoção de quaisquer medidas preventivas ou de segurança no que toca ao armazenamento do medicamento, à sua administração aos doentes ou à eliminação dos resíduos, acompanhadas da indicação dos riscos potenciais para o ambiente resultantes do medicamento;
- e) Uma ou mais reproduções do projeto de resumo das características do medicamento, dos acondicionamentos, primário e secundário, e do folheto informativo, com as menções previstas no presente decreto-lei, e, quando pertinente, acompanhados dos resultados das avaliações realizadas em cooperação com grupos-alvo de doentes;
- f) Cópia da autorização de fabrico válida em Portugal e, caso o medicamento não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa da titularidade de autorização de fabrico do medicamento por parte do fabricante, no respetivo país;
- g) Dados relativos ao fabrico do medicamento, incluindo a descrição do método de fabrico;
- h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
- i) Uma declaração escrita do fabricante do medicamento, comprovativa da verificação pelo mesmo, mediante a realização de auditorias, do cumprimento, por parte do fabricante da substância ativa, dos princípios e das diretrizes de boas práticas de fabrico, nos termos da alínea g) do n.º 1 e do n.º 2 do artigo 59.º, devendo essa declaração incluir a data da última auditoria e referir que o resultado da mesma atesta que o processo de fabrico cumpre os referidos princípios e diretrizes;
- j) Resultado dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos;
- k) Resumo do sistema de farmacovigilância, demonstrativo do facto de o requerente dispor dos meios necessários ao cumprimento das tarefas e responsabilidades previstas no capítulo X e de pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância, bem como que mencione os Estados membros onde a mesma pessoa reside e exerce a sua atividade, os respetivos contactos e o local onde se encontra o dossiê principal do sistema de farmacovigilância
- l) Plano de gestão do risco que descreva o sistema de gestão do risco a aplicar pelo requerente e inclua um resumo do mesmo plano;
- m) Declaração comprovativa de que os ensaios clínicos realizados fora da Comunidade Europeia respeitaram os requisitos éticos exigidos pela legislação relativa aos ensaios clínicos;
- n) Cópia das autorizações de introdução no mercado do medicamento noutros Estados membros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respetiva fundamentação, e um resumo dos dados relativos à segurança, incluindo, se for o caso, os constantes dos relatórios periódicos de segurança e as notificações de suspeitas de reações adversas;
- o) Cópia das autorizações de introdução no mercado do medicamento em países terceiros, bem como das decisões de recusa da autorização, incluindo a respetiva fundamentação, e um resumo dos dados relativos

à segurança, incluindo, se for o caso, os constantes dos relatórios periódicos de segurança e as notificações de suspeitas de reações adversas;

p) Indicação dos Estados membros em que tenha sido apresentado pedido de autorização de introdução no mercado para o medicamento em questão, incluindo cópias dos resumos das características dos medicamentos e dos folhetos informativos aí propostos ou autorizados;

q) Relatório de avaliação dos riscos ambientais colocados pelo medicamento, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para a limitação dos riscos;

r) .....

s) Quando aplicável, cópia de qualquer designação do medicamento como medicamento órfão, nos termos previstos no Regulamento (CE) n.º 141/2000, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 16 de Dezembro de 1999, acompanhado de uma cópia do parecer da Agência;

t) Comprovativo do pagamento da taxa devida;

u) Outros elementos e informações exigidos em anexo I do Decreto de Lei 176/2006.

3 - O pedido é acompanhado de todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de serem favoráveis ao requerente e de todos os elementos respeitantes a qualquer teste ou ensaio farmacêutico, pré-clínico ou clínico do medicamento, ainda que incompleto ou interrompido.

4 - Mediante justificação, o requerente pode solicitar o diferimento da apresentação dos resultados das avaliações referidas na alínea e) ou de resultados de ensaios previstos na alínea j), ambos do n.º 2, sendo a data da apresentação definida, sempre que aplicável, pelo INFARMED, I.P.

5 - Os documentos e informações relativos ao disposto nas alíneas h) e j) do n.º 2 são acompanhados de resumos pormenorizados, elaborados em conformidade com o disposto no anexo I, e assinados por peritos que possuam as habilitações técnicas e profissionais necessárias, as quais devem constar de um breve currículo, que acompanha os resumos.

6 - Os documentos previstos na segunda parte das alíneas o) e p) do n.º 2 são apresentados em versão oficial, acompanhados de tradução oficial para a língua portuguesa, salvo quando esta seja expressamente dispensada pelo INFARMED, I.P.

7 - A designação de um representante local não exime o requerente das responsabilidades que para este resultam do presente decreto-lei.

8 - O sistema de gestão do risco a que se refere a alínea m) do n.º 2 é proporcional aos riscos, identificados e potenciais, do medicamento e à necessidade de obtenção de dados de segurança pós-autorização, devendo incluir todas as condições e injunções estabelecidas ao abrigo dos artigos 24.º e 26.º-A.

9 - As informações a que se refere o n.º 5 são mantidas permanentemente atualizadas.

## **Publicitação do requerimento**

O Infarmed I. P., publicita, na sua página eletrónica, todos os pedidos de autorização, ou registo, de introdução no mercado de medicamentos genéricos,

independentemente do procedimento a que os mesmos obedecem, a publicitação dos pedidos de autorização de introdução no mercado tem lugar no prazo de cinco dias, após os dez dias, tempo necessário para a verificação da regularidade da apresentação do requerimento.

A publicitação dos pedidos de autorização de introdução no mercado, deve conter os seguintes elementos:

- a) Nome do requerente da autorização de introdução no mercado;
- b) Data do pedido;
- c) Substância, dosagem e forma farmacêutica do medicamento;
- d) Medicamento de referência (Infarmed, 2014) (1).

### **Instrução do processo**

A regularidade do processo desde a sua apresentação até á sua autorização tem que obedecer a certos requisitos de acordo como o decreto de lei 176/2006, artigo 16º, alterado pelo decreto de lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro conforme é mencionado seguidamente:

#### **Instrução do processo**

1 - O INFARMED verifica, no prazo de dez dias, a regularidade da apresentação do requerimento e, quando for caso disso, dos elementos comprovativos da aplicação do disposto nos artigos 19.º a 22.º, podendo solicitar ao interessado que forneça, no prazo que fixar para o efeito, os elementos e os esclarecimentos que sejam considerados necessários.

2 - O requerimento que não respeite o disposto no artigo 15.º é considerado inválido e devolvido ao requerente acompanhado dos fundamentos da invalidação.

3 - Decorrido o prazo do n.º 1 sem que o INFARMED devolva o requerimento ao requerente ou sem que o notifique para fornecer os elementos e os esclarecimentos que sejam considerados necessários, o pedido é considerado válido.

4 - As informações transmitidas com o requerimento são permanentemente atualizadas pelo requerente, no que se refere aos dados de segurança do medicamento e no que se refere aos elementos referidos nas alíneas n), o) e p) do n.º 2 do artigo 15.º.

5 - Do processo de autorização tem de constar um relatório de avaliação atualizado com as observações produzidas na apreciação do pedido, em especial as respeitantes aos resultados dos ensaios farmacêuticos, pré-clínicos e clínicos do medicamento.

6 - Até ao termo do prazo previsto no n.º 1 do artigo 23.º, o INFARMED pode solicitar ao requerente, no prazo que fixar para o efeito, a prestação das informações e dos esclarecimentos, bem como a transmissão dos documentos, considerados necessários, sob pena de indeferimento.

7 - Sempre que tome conhecimento de que um pedido de autorização de introdução no mercado relativo ao mesmo medicamento foi anteriormente apresentado e se encontra em apreciação noutra Estado membro, o INFARMED suspende a instrução do pedido, informando o requerente do procedimento aplicável, nos termos previstos no presente decreto-lei e na legislação comunitária aplicável.

8 - A decisão referida no número anterior é notificada ao requerente da autorização de introdução no mercado e à autoridade competente do Estado membro em causa.

9 - As regras técnicas relativas à instrução do procedimento de autorização de introdução no mercado de medicamentos, bem como as normas técnicas a que ficam sujeitos os ensaios pré-clínicos ou clínicos, constam do anexo I.

## **Prazos**

O INFARMED decide sobre o pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento no prazo de duzentos e dez dias, contados da data da receção de um requerimento válido.

Sempre que ao requerente seja exigida a correção de deficiências do requerimento previsto o prazo previsto de duzentos e dez dias suspende-se reiniciando-se com a receção dos elementos em falta, o INFARMED cria e mantém um registo dos prazos relativos a cada processo, bem como das causas e datas de suspensão ou interrupção dos processos (Infarmed, 2014) (m).

## **Notificação**

É na página eletrónica do INFARMED que é divulgada junto do público a decisão sobre o pedido de autorização.

No caso de deferimento ou de indeferimento o requerente é notificado com os fundamentos da aprovação do processo, caso de indeferimento da decisão ou de imposição de condições ou obrigações especiais, são igualmente notificados os fundamentos da decisão.

No caso de deferimento, o requerente também é notificado sobre o certificado de autorização e o número de registo de autorização de introdução no mercado do medicamento e o conteúdo da rotulagem, nos termos aprovados.

É na página eletrónica do INFARMED, I.P., que são publicados o RCM e o FI aprovados.

Por fim o INFARMED envia à Agência EMA uma cópia da autorização, juntamente com o RCM aprovado, e ainda informa a Agência das autorizações de introdução no mercado que haja concedido sob condições ou injunções (Infarmed, 2014) (n).

## **Indeferimento**

O indeferimento é feito sempre por parte do Infarmed I.P. que é autoridade máxima responsável pela AIM através do procedimento nacional, que esta esclarecido no artigo 25º do decreto de lei 176/2006, alterado pela lei nº62/2011, de 12 de Dezembro.

### Artigo 25º

1- O requerimento de autorização de introdução no mercado é indeferido sempre que um dos seguintes casos se verifique:

- a) O requerimento, apesar de validado, não foi apresentado em conformidade com o disposto no artigo 15.º;
- b) O processo não está instruído de acordo com as disposições do presente decreto-lei ou contém informações incorretas ou desatualizadas;
- c) O medicamento é nocivo em condições normais de utilização;
- d) O efeito terapêutico do medicamento não existe ou foi insuficientemente comprovado pelo requerente;
- e) O medicamento não tem a composição qualitativa ou quantitativa declarada;
- f) A relação benefício-risco é considerada desfavorável, nas condições de utilização propostas;
- g) O medicamento é suscetível, por qualquer outra razão relevante, de apresentar risco para a saúde pública.

2 - O pedido de autorização de introdução no mercado não pode ser indeferido com fundamento na eventual existência de direitos de propriedade industrial, sem prejuízo do disposto no n.º 4 do artigo 18.º.

3 - Para determinar se um medicamento preenche as condições previstas nas alíneas c) a f) do n.º 1, o INFARMED tem em conta os dados relevantes, ainda que protegidos.

4 - Para efeitos do disposto no presente artigo, apenas o requerente é responsável pela exatidão dos documentos e dos dados que apresente.

## **Autorização com condições**

Após análise do processo que o requerente submeteu, o INFARMED pode conceder a AIM sob condições, sendo definidos também prazos e datas de execução. Desta forma, a AIM é concedida sob condição de realização posterior de estudos

complementares ou do cumprimento de regras especiais conforme nos é descrito no decreto de lei 176/2006, artigo 24.º.

### **Autorização com condições**

Artigo 24.º

1 - A autorização pode ser concedida sob condição de realização posterior de estudos complementares ou do cumprimento de regras especiais.

2 - Em casos excecionais e desde que o requerente demonstre que, por razões objetivas e verificáveis, não pode fornecer os dados completos sobre eficácia e segurança do medicamento em condições normais de utilização, a autorização pode ser sujeita a determinadas condições, designadamente relativas à segurança e à notificação de todos os incidentes associados à sua utilização e às medidas a tomar, nos casos e de acordo com o disposto no anexo I.

3 - A aplicação do número anterior é precedida da audiência do requerente, procedendo o INFARMED, I.P., à divulgação adequada e imediata das condições, prazos e datas de execução.

4 - A autorização concedida ao abrigo do disposto nos números 2 e 3 é anualmente reavaliada, devendo o titular requerer a sua reavaliação, devidamente instruída, até 90 dias antes do termo da autorização, sob pena de caducidade.

5 - Em complemento do disposto no n.º 6 do artigo 16.º, no artigo 17.º e no n.º 2 do artigo 23.º, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado para um medicamento, desde que o respetivo requerente, ou titular, preencha uma das seguintes condições:

- a) Incluir no sistema de gestão do risco medidas, a definir pelo INFARMED, I.P., segundo critérios de necessidade, adequação e proporcionalidade, destinadas a garantir a utilização segura do medicamento;
  - b) Realizar estudo de segurança pós-autorização;
  - c) Cumprir as obrigações em matéria de registo ou notificação de suspeitas de reações adversas, a definir pelo INFARMED, I.P., segundo critérios de necessidade, adequação e proporcionalidade, que devem ser mais exigentes do que as previstas no capítulo X;
  - d) Cumprir quaisquer outras condições ou restrições, a definir pelo INFARMED, I.P., segundo critérios de necessidade, adequação e proporcionalidade, em relação à utilização segura e eficaz do medicamento;
  - e) Dispor de um sistema de farmacovigilância adequado;
  - f) Realizar estudos de eficácia pós-autorização, caso surjam dúvidas relacionadas com aspetos da eficácia do medicamento que só possam ser esclarecidas depois de o medicamento ser comercializado, atendendo às orientações da Comissão Europeia, caso existam.
- 6 - Caso seja necessário, a autorização de introdução no mercado estabelece prazos para o cumprimento das condições referidas no número anterior.

### **Injunção pós autorização**

Se existirem dúvidas quanto aos riscos do medicamento autorizado, e se os conhecimentos sobre a doença ou a metodologia clínica indicarem que as anteriores avaliações da eficácia podem ter de ser revistas de modo significativo, o Infarmed I.P., atendendo às orientações da Comissão Europeia e em conjunto com o PRAC, caso existam, pode sujeitar o respetivo titular à injunção de realizar um estudo de segurança pós-autorização.

A imposição de uma injunção ao abrigo do número anterior é fundamentada e notificada ao titular da autorização de introdução no mercado, devendo ainda incluir os objetivos, bem como os prazos para a realização e para a apresentação dos estudos, podendo o titular da autorização de introdução no mercado se pronunciar por escrito sobre a injunção em que o Infarmed, I.P., revoga ou confirma a injunção após tal pronúnciação.

Caso o Infarmed I.P., confirme a injunção, a AIM é alterada, a fim de a incluir como condição para a sua concessão, e o sistema de gestão do risco é atualizado em conformidade (Infarmed, 2014) (o).

### **Validade da autorização e Renovação da autorização**

A duração da validade da AIM é de cinco anos, sendo renovável nos termos previstos do artigo 28º do Decreto de lei 176/2006.

O Infarmed I.P., após aprovar a primeira renovação, a autorização é válida por tempo indeterminado, salvo se por motivos justificados relacionados com a farmacovigilância, nomeadamente a exposição de um número insuficiente de doentes ao medicamento em causa, exigir a renovação por um período adicional de cinco anos (Infarmed, 2014) (p).

De acordo com o Decreto de lei 176/2006, «Sistema de farmacovigilância», é um sistema utilizado pelo titular de uma autorização de introdução no mercado e pelos Estados membros, a fim de cumprir as tarefas e as responsabilidades perante a sociedade civil, tendo em vista o acompanhamento da segurança dos medicamentos autorizados e a deteção de alterações na respetiva relação benefício-risco.

Em que o Sistema de Farmacovigilância, para a validade de autorização e Renovação da Autorização da AIM é um dos pontos fortes em que assenta essa mesma

renovação e consequente duração da mesma, em que o artigo 28º do decreto de lei 176/2006 define pormenorizadamente as regras para a validade e renovação da AIM.

#### Artigo 28º

##### Renovação da autorização

1 - Compete ao INFARMED decidir sobre a renovação da autorização, com base numa reavaliação da relação benefício-risco.

2 - O pedido de renovação é apresentado, pelo menos, nove meses antes do termo da validade da autorização.

3 - O pedido de renovação:

a) É acompanhado de uma versão consolidada e atualizada do processo quanto à qualidade, segurança e eficácia do medicamento, incluindo a avaliação dos dados constantes das notificações de suspeitas de reações adversas e dos relatórios periódicos de segurança apresentados em conformidade com o capítulo X, bem como informações sobre todas as alterações introduzidas desde a concessão da autorização de introdução no mercado;

b) Descreve a situação respeitante aos dados de farmacovigilância do medicamento;

c) Quando for caso disso, é acompanhado de documentação complementar atualizada que demonstre a adaptação ao progresso técnico e científico do medicamento anteriormente autorizado.

4 - Conjuntamente com o pedido de renovação, o requerente fornece o projeto de resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo, devidamente atualizados.

5 - Sem prejuízo da faculdade prevista na parte final do n.º 1 do artigo 16.º, o requerimento que não respeite o disposto nos números 2 e 3 é considerado inválido e devolvido ao requerente acompanhado dos fundamentos da invalidação.

6 - A não apresentação do pedido de renovação no prazo fixado, a invalidação desse pedido ou o seu indeferimento, implicam a caducidade da autorização, no termo dos prazos referidos no artigo anterior ou no prazo determinado na decisão.

7 - A decisão sobre o pedido de renovação é notificada ao requerente e, quando desfavorável, inclui os respetivos fundamentos.

#### **Obrigações do titular da autorização**

O titular da AIM, além de outras obrigações impostas por lei, é responsável por:

a) Comercializar o medicamento e assumir todas as responsabilidades legais pela AIM, no respeito pela lei;

b) Atender ao progresso científico e técnico, no que respeita aos processos e métodos de fabrico e de controlo, em que estes métodos científicos e técnicos são geralmente aceites pela comunidade científica;

- c) Comprovação da qualidade do medicamento e sempre que exigido pelo INFARMED, submete a este Instituto ou a um laboratório, matérias-primas, produtos intermédios e outros componentes não disponíveis comercialmente;
- d) Assegurar, no limite das suas responsabilidades, em conjugação com os distribuidores por grosso, o fornecimento adequado e contínuo do medicamento no mercado geográfico relevante, de forma a satisfazer as necessidades dos;
- e) Notificar imediatamente ao INFARMED qualquer decisão ou ação de suspensão da comercialização ou de retirada de um medicamento do mercado, acompanhada da respetiva fundamentação, se estiver em causa a eficácia do medicamento ou a proteção da saúde pública.

Se caso seja verificado tal acontecimento o Infarmed I.P., transmite á EMA.

- f) Manter o INFARMED permanentemente atualizado, nomeadamente quanto a quaisquer dados relativos à qualidade, segurança ou eficácia do medicamento;
- g) Transmitir ao INFARMED, mediante pedido, quaisquer informações relativas ao medicamento, designadamente os dados relativos ao volume de vendas do medicamento e os dados disponíveis sobre o volume de prescrições;
- h) Responsabilizar-se pelo respeito das normas que regem a rotulagem, o folheto informativo e a publicidade dos medicamentos de que é titular de autorização ou registo;
- i) Fornecer ao INFARMED quaisquer novas informações que possam implicar a modificação dos elementos, ou do relatório de avaliação apresentado pela Agência, nomeadamente quaisquer proibições ou restrições impostas pela autoridade competente de qualquer Estado;
- j) Transmitir cabal e prontamente ao INFARMED, I.P., os dados de farmacovigilância, ou outros, que comprovem que a relação benefício-risco se mantém favorável, sempre que aquela Autoridade Nacional lhos solicite;
- k) Cumprir as obrigações em matéria de farmacovigilância e assegura que as mesmas são cumpridas pelo responsável pela farmacovigilância;
- l) Responsabilizar-se pela recolha de medicamentos e participa na sua execução, nos termos previstos no presente diploma;
- m) Assegurar que as informações do medicamento se mantêm atualizadas em relação aos conhecimentos científicos mais recentes e incluem as conclusões da avaliação e as recomendações publicadas no portal europeu de medicamentos, a que se refere o artigo

26.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de março de 2004;

n) Apresentar ao INFARMED, I.P., mediante pedido e no prazo máximo de sete dias, uma cópia do dossiê principal do sistema de farmacovigilância;

o) Responder civil, contra-ordenacional e criminalmente pela exatidão dos documentos e dados apresentados e pela violação das normas aplicáveis.

Mediante pedido do INFARMED, I.P., o titular da autorização de introdução no mercado fica obrigado a apresentar, no prazo que lhe for fixado para o efeito, uma versão consolidada e atualizada do processo quanto à qualidade, segurança e eficácia do medicamento, incluindo todas as alterações que hajam sido introduzidas desde a concessão inicial da autorização (Infarmed, 2014) (q).

### **Alterações de AIM, Extensões e Transferência de propriedade**

É o Infarmed I.P., que concede as alterações dos termos de uma AIM concedida a nível nacional.

Como exemplo de alteração de AIM, temos a alteração de um elemento da rotulagem ou do folheto informativo não relacionado com o RCM, ou mesmo pedidos de passagem a medicamento genérico de um medicamento que já detém um AIM no mercado.

São vários os exemplos de alterações que exigem um pedido de extensão, tais como alteração de uma ou mais substâncias ativas, alterações na dosagem, alterações na forma farmacêutica ou mesmo alterações na via de administração, entre outros.

O nome do medicamento é um dos elementos relativos ao medicamento que deve ser mantido quando se efetua o pedido de extensão de AIM, assim pode-se evitar um novo pedido de AIM, referente a um medicamento cujo nome e RCM já tenham sido autorizados e sejam diferentes do anteriormente mencionado.

A transferência de propriedade também é um dos aspetos mediados pelo Infarmed I.P., assim, a propriedade da propriedade da AIM pode ser transferida para um novo titular, mediante requerimento válido apresentado ao INFARMED, que após reconhecer a validade do requerimento, decide no prazo de 60 dias (Infarmed, 2014) (r).

## **Autorizações especiais**

### **Autorização de utilização excepcional**

O INFARMED, I.P., pode autorizar a utilização em Portugal de medicamento não possuidor de qualquer das restantes autorizações previstas na lei Portuguesa até á presente data, ou que, possuindo uma dessas autorizações, não esteja efetivamente comercializado, quando se verifique uma das seguintes condições:

- a) Mediante justificação clínica, sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinadas patologias, desde que seja demonstrada a inexistência de alternativa no conjunto de medicamentos com autorização de introdução no mercado, não podendo ser concedidos medicamentos experimentais que estejam a ser sujeitos a ensaio clínico para a indicação terapêutica em causa;
- b) Sejam necessários para impedir ou limitar a propagação, atual ou potencial, de agentes patogénicos, toxinas, agentes químicos, ou de radiação nuclear, suscetíveis de causar efeitos nocivos, não podendo ser concedidos medicamentos experimentais que estejam a ser sujeitos a ensaio clínico para a indicação terapêutica em causa;
- c) Em casos excecionais, sejam adquiridos por serviço farmacêutico ou farmácia de oficina e dispensados a um doente específico, com parecer favorável da Comissão Nacional de Farmácia e Terapêutica (Infarmed, 2014) (r).

### **Autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal**

De acordo com o artigo 93.º, do decreto de lei 176/2006 o INFARMED pode autorizar, por razões fundamentadas de saúde pública, a comercialização de medicamentos que não beneficiem de autorização ou registo válidos em Portugal ou que não tenham sido objeto de um pedido de autorização ou registo válido.

O Infarmed I.P., antes de conceder a autorização prevista, notifica o titular da AIM no Estado membro onde o medicamento em questão está autorizado do requerimento apresentado em Portugal, podendo solicitar à autoridade competente do referido Estado membro uma cópia atualizada do relatório de avaliação e da autorização de introdução no mercado em vigor para o medicamento em questão.

A Comissão Europeia é notificada acerca da concessão ou a revogação de uma AIM, sendo informada detalhadamente dos dados do titular da autorização (nome ou firma e domicílio ou sede).

O Infarmed I.P., pode indeferir o pedido sempre que não estiver devidamente demonstrada a segurança, a eficácia ou a qualidade do medicamento, designadamente quanto às condições de aquisição ou de transporte do mesmo, e se o sistema de farmacovigilância está a falhar em algum aspeto. (Infarmed, 2014) (t).

## **Capítulo III**

### **Conclusão**

O desenvolvimento de um novo medicamento pode levar vários anos a realizar-se, desde a síntese de uma nova molécula, os ensaios clínicos até à sua comercialização em forma medicamentosa.

O departamento dos assuntos regulamentares de uma empresa farmacêutica/requerente é fundamental para a aplicação de know-how a nível de procedimentos de autorização no mercado de medicamentos quer a nível nacional, quer a nível europeu.

Para uma boa delineação do processo de autorização de introdução no mercado de medicamentos, a empresa farmacêutica/requerente deve compilar da forma mais adequada a documentação necessária para efetuar uma boa estratégia regulamentar no mais curto espaço de tempo, evitando deficiências no processo que possam comprometer ou atrasar a avaliação do pedido ou mesmo inviabilizá-lo.

O Sistema Europeu permite a Autorização de Introdução no Mercado de um novo medicamento, em mais do que um Estado-membro, e é constituído por 3 procedimentos distintos: Procedimento de Reconhecimento Mútuo, Procedimento Descentralizado e Procedimento Centralizado.

A Autorização de Introdução no Mercado pode ser concedida apenas a nível nacional, caso se pretenda que o novo medicamento seja comercializado apenas em Portugal – Procedimento Nacional – ou através do Sistema Europeu de Avaliação de Medicamentos. Qualquer que seja o procedimento, um pedido de AIM passa por diferentes fases, como por exemplo: fase de Submissão, Avaliação e Decisão.

A nível do Procedimento Nacional, o único interveniente é a entidade competente nacional, Infarmed I.P., enquanto para o Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado as entidades intervenientes são os Estados Membros de Referência, Estados Membros Envolvidos, CMD (h) e o CHMP. No Procedimento Centralizado intervêm o CHMP, EMA e CE.

A avaliação do pedido de AIM, no Procedimento Nacional, é feita pelo Infarmed I.P. e a decisão tomada a nível nacional, é válida para Portugal. A avaliação do

Procedimento de Reconhecimento Mútuo e Procedimento Descentralizado é feita, pelo EMR e pelos EME (s) e, quando tomada uma decisão, esta é válida para os mesmos. O Procedimento de Reconhecimento Mútuo tem como base decisões nacionais já existentes sendo que a primeira etapa deste procedimento é a obtenção de uma AIM num EM da UE.

O EMR realiza uma primeira avaliação e aprova o medicamento a nível nacional. No Procedimento Descentralizado a decisão é tomada, em simultâneo, no EMR e EME (s). O CHMP é responsável pela avaliação do pedido de AIM no Procedimento centralizado e, a decisão tomada pela CE é válida para todos os países do EEE.

O sucesso de comercialização de um medicamento contribui de forma significativa para o sucesso de uma organização e começa a delinear-se alguns anos antes com base na estratégia regulamentar que é definida.

Em síntese, a estratégia regulamentar é determinante para o posicionamento competitivo e estratégico dos medicamentos no mercado e, conseqüentemente, para o desenvolvimento das empresas.

## Bibliografia

Eudralex (2014). Regulamento CE nº 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho Europeu de 31 de Março de 2004. [Em linha]. Disponível em: <[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg\\_2004\\_726\\_cons/reg\\_2004\\_726\\_cons\\_2013\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2004_726_cons/reg_2004_726_cons_2013_pt.pdf)>[Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (a) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (b) Ciclo de Vida do Medicamento. [Em linha]. Disponível em: <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICICO/Ciclo\\_Med\\_FINAL\\_CA.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICICO/Ciclo_Med_FINAL_CA.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (c) Saiba mais sobre o ciclo de vida dos medicamentos. [Em linha]. Disponível em: <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA\\_MAIS\\_SOBRE/SAIBA\\_MAIS\\_ARQUIVO/SaibaMaisSobre2.pdf](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/PUBLICACOES/TEMATICOS/SAIBA_MAIS_SOBRE/SAIBA_MAIS_ARQUIVO/SaibaMaisSobre2.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (d) Medicamentos de uso humano. [Em linha]. Disponível em: <[http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO)>[Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (e) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. SECCÃO IV. Procedimento comunitário centralizado. Artigo 54º, Disposições Aplicáveis (Alterado pelo Decreto de Lei nº20/2013, de 14 de Fevereiro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (f) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. SECÇÃO II. Procedimento Reconhecimento Mútuo. Artigo 40º, Objecto e âmbito de aplicação. [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (g) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. SECÇÃO II. Procedimento Reconhecimento Mútuo. Artigo 42º, Estado membro de referência. [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (h) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. SECÇÃO II. Procedimento Reconhecimento Mútuo. Artigo 44º, Parecer Desfavorável. [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (i) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. SECÇÃO III. Procedimento Descentralizado. Artigo 48º, Requerimento e Instrução. [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (j) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. SECÇÃO III. Procedimento Descentralizado. Artigo 52º, Arbitragem (Alterado pelo Decreto de Lei nº20/2013, de 14 de Fevereiro e 128/2013, de 5 de setembro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

ACAO\_FARMACEUTICA\_COMPILADA/TITULO\_III/TITULO\_III\_CAPITULO\_I/035-E\_DL\_176\_2006\_VF.pdf>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (k) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. SECÇÃO III. Procedimento Descentralizado. Artigo 51º, Parecer Desfavorável (Alterado pelo Decreto de Lei nº20/2013, de 14 de Fevereiro e 128/2013, de 5 de setembro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (l) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. Artigo 15-Aº, Publicitação do Requerimento (Aditado pela Lei n.º 62/2011, de 12 de Dezembro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (m) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. Artigo 23º, Prazos. [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (n) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. Artigo 26º, Notificação (Alterado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (o) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. Artigo 26-Aº, Injunção pós Autorização (Alterado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (p) Legislação Farmacêutica compilada, Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. Artigo 27º, Validade da Autorização (Alterado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (q) Legislação Farmacêutica compilada. Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. Artigo 29º, Obrigações do titular da autorização (Alterado pelo Decreto-Lei n.º 20/2013, de 14 de fevereiro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (r) Legislação Farmacêutica compilada. Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. Alterações de autorização concedida. Artigo 37º, Transferência. [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (s) Legislação Farmacêutica compilada. Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. SECÇÃO III. Autorizações especiais. Artigo 92º, Autorização de utilização excecional (Alterado pelos Decretos-Lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro e 128/2013, de 5 de setembro). [Em linha]. Disponível em: <[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Infarmed (2014) (t) Legislação Farmacêutica compilada. Estatuto do Medicamento. CAPÍTULO II. Autorização de introdução no mercado. SECÇÃO III. Autorizações especiais. Artigo 93º, Autorização de comercialização de medicamentos sem autorização ou registo válidos em Portugal (Alterado pelos Decretos-Lei nº 20/2013, de 14 de fevereiro e 128/2013, de 5 de setembro). [Em linha]. Disponível em:

<[https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO\\_FARMACEUTICA\\_COMPILADA/TITULO\\_III/TITULO\\_III\\_CAPITULO\\_I/035-E\\_DL\\_176\\_2006\\_VF.pdf](https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-E_DL_176_2006_VF.pdf)>. [Consultado em: 28/05/2014].

Pfizer (2014). As fases de desenvolvimento de medicamentos de uso humano. [Em linha]. Disponível em: <<https://www.pfizer.pt/As-fases-de-desenvolvimento-171.aspx>>[Consultado em: 28/05/2014].