



BOLETIM DA REPÚBLICA

PUBLICAÇÃO OFICIAL DA REPÚBLICA DE MOÇAMBIQUE

IMPRESA NACIONAL DE MOÇAMBIQUE, E. P.

AVISO

A matéria a publicar no «Boletim da República» deve ser remetida em cópia devidamente autenticada, uma por cada assunto, donde conste, além das indicações necessárias para esse efeito, o averbamento seguinte, assinado e autenticado: **Para publicação no «Boletim da República».**

SUMÁRIO

Ministério da Saúde :

Diploma Ministerial n.º 1/2023:

Aprova as Directrizes de Vigilância Pós-Comercialização da qualidade dos produtos farmacêuticos em circulação no mercado Moçambicano.

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Diploma Ministerial n.º 1/2023

de 3 de Janeiro

Havendo necessidade de estabelecer as Directrizes de Vigilância Pós-Comercialização da qualidade dos medicamentos, vacinas, produtos biológicos e de saúde para o uso humano, adiante designados por produtos farmacêuticos, em Moçambique, como forma de combater a circulação de produtos de baixa qualidade e falsificados (SF), e proteger a da saúde pública, ao abrigo das competências que me são conferidas pelo disposto na alínea g) do artigo 3 do Decreto Presidencial n.º 34/2015, de 23 de Novembro, determino:

Artigo 1. São aprovadas as Directrizes de Vigilância Pós-Comercialização da qualidade dos produtos farmacêuticos em circulação no mercado Moçambicano, anexos a este Diploma e que fazem parte integrante.

Art. 2. O presente Diploma entra imediatamente em vigor.

Maputo, aos 6 de Abril de 2022. – O Ministro da Saúde,
Armando Daniel Tiago.

Directrizes de Vigilância Pós-Comercialização da Qualidade dos Produtos Farmacêuticos em Moçambique

Capítulo I - Introdução

1. Introdução

A Lei n.º 12/2017, de 8 de Setembro, lei de medicamentos, vacinas, produtos biológicos e de saúde para uso humano, estabelece no seu artigo 5 que o Estado assegura a qualidade dos medicamentos, vacinas, produtos biológicos e de saúde para uso humano em circulação no País, através de um sistema de garantia de qualidade que integra o registo, inspecção farmacêutica, farmacovigilância, o controlo da qualidade e outros mecanismos internacionalmente aceites.

O processo de aprovação de novos medicamentos por si só não permite prever adequadamente a extensão total dos efeitos prejudiciais ou inesperados de um medicamento uma vez que ele esteja no mercado. Consequentemente, é necessário um sistema de vigilância pós-comercialização para os medicamentos, que seja capaz de detectar efeitos prejudiciais e inesperados dos medicamentos em tempo útil, para evitar atrasos no acompanhamento e nas medidas de intervenção, reduzindo a probabilidade de que o mesmo tipo de incidente adverso se repita em locais e momentos diferentes, contribuindo, deste modo, para a promoção e protecção da saúde pública. Este compreende actividades de vigilância que ocorrem após a aprovação de um medicamento no mercado, incluindo a manutenção da autorização do produto e/ou registo de alterações ou renovações; inspecções regulares a fabricantes, importadores e distribuidores; testes laboratoriais de controlo da qualidade; farmacovigilância; controlo da promoção; relatórios públicos de produtos de baixa qualidade; tratamento de reclamações do mercado; e remoção e descarte de produtos não conformes.

A Vigilância Pós-Comercialização, mais conhecida como *Post Market Surveillance* - PMS, é a função regulamentar responsável por realizar a monitoria e avaliação da qualidade dos produtos farmacêuticos comercializados ao longo da cadeia de distribuição, com vista a gerar informações científicas confiáveis, como evidência para a tomada de acções regulamentares de forma a proteger a saúde pública.

Segundo as directrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS), esta função regulamentar é crucial e permite prevenir, detectar e responder a quaisquer problemas relacionados com a qualidade dos produtos médicos em circulação no mercado, após a concessão da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), que por sua vez, podem levar a acções regulamentares e acções correctivas pelo fabricante e titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM).

Sem prejuízo do disposto na Lei do Medicamento e no Decreto n.º 115/2020, de 31 de Dezembro que aprova o Estatuto Orgânico da ANARME, IP, constituem actividades da vigilância pós-comercialização:

- Avaliar e monitorar a qualidade dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado, em todos níveis da cadeia de distribuição e programas de saúde;
- Fazer análise comparativa da qualidade de produtos farmacêuticos produzidos localmente e importados, de forma a recomendar acções adequadas para o sector farmacêutico;
- Identificar possíveis causas de produtos farmacêuticos de baixa qualidade e propor possíveis acções regulamentares para resolver os problemas identificados pela pesquisa;
- Testar a qualidade dos produtos farmacêuticos de forma a apoiar a autoridade reguladora na identificação das fábricas cujos produtos não estão em conformidade e propor acções regulamentares;
- Investigar e identificar os produtos farmacêuticos de baixa qualidade e falsificados que entraram ilegalmente no País, avaliar os possíveis impactos para a saúde dos pacientes e propor acções regulatórias para proteger a saúde pública;
- Propor e implementar acções regulatórias caso seja constatado algum problema de qualidade dos produtos farmacêuticos.

1.1. Abordagem baseada no risco

A transição de actividades esporádicas de monitoria da qualidade dos medicamentos para programas robustos de vigilância pós-comercialização com base no risco é considerada como sendo uma abordagem fundamental para a garantia a qualidade dos medicamentos. O uso de uma abordagem baseada no risco permite uma maior optimização dos recursos e a criação de programas sustentáveis de vigilância pós-comercialização que são integrados e implementados como uma função regulatória central. É uma metodologia de avaliação sistemática, feita através da triangulação de informação para identificar e mitigar os riscos associados à selecção dos produtos farmacêuticos e locais de amostragem.

As notificações de reacções adversas por si só, não espelham todos os riscos relacionados à qualidade dos produtos farmacêuticos, por isso há a necessidade de monitorar e avaliar a sua qualidade ao longo de toda a cadeia de distribuição até chegar ao paciente.

Neste sentido, para a condução da Vigilância Pós-Comercialização, são usadas duas abordagens:



1.2. Abordagem Reactiva

É referente a investigação realizada com base em notificações, reclamações, reacções adversas emitidas pelos pacientes, profissionais de saúde e avaliação pelos fabricantes.

1.3. Abordagem Proactiva

É referente ao estudo, por meio de testes de verificação de lotes, quando existem problemas de qualidade em alguns lotes de produtos farmacêuticos, com a finalidade de identificar os problemas de qualidade antes que afecte o paciente. Os testes de verificação do lote são realizados durante as actividades de rotina de PMS.

2. Âmbito de Aplicação

As presentes directrizes aplicam-se a:

- Todos os titulares de AIM e fabricantes de medicamentos, vacinas, produtos biológicos e de saúde para uso humano a nível nacional e internacional.
- Todas as actividades de amostragem, testagem analítica e tratamento estatístico dos dados, com vista a monitorar e avaliar a qualidade dos produtos farmacêuticos em circulação no país.
- O processo de amostragem, que poderá ocorrer no mercado formal, nomeadamente nas entidades que se dedicam ao fabrico, importação, venda a grosso e a retalho de produtos farmacêuticos, e no mercado informal, desde que o produto em estudo esteja ali disponível, ou em qualquer outro local onde o produto farmacêutico estiver a circular.
- Todas as entidades e indivíduos que realizam ou estão envolvidos na realização de estudos de Vigilância Pós-comercialização da qualidade dos produtos farmacêuticos.
- Os estudos regionais e/ou internacionais de vigilância pós-comercialização de produtos farmacêuticos, nos quais o país tenha sido convidado a participar.

3. Objectivos

3.1. Objectivo Geral

Fixar os procedimentos para a Vigilância Pós-comercialização da qualidade dos produtos farmacêuticos em circulação no país, em todos os níveis da cadeia de distribuição, para a tomada de acções regulamentares adequadas.

3.2. Objectivos Específicos

- Orientar a realização de estudos de vigilância da qualidade dos produtos farmacêuticos, usando uma abordagem baseada no risco;
- Gerar evidências científicas sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos para a tomada de decisões regulamentares;
- Orientar a implementação de gestão do programa nacional e o plano de Vigilância Pós-comercialização.

4. Responsabilidades dos Intervenientes no Programa de Vigilância Pós-Comercialização

Para minimizar os efeitos maléficos dos produtos SF na saúde pública, é necessário um programa de PMS bem estruturado, com o envolvimento, colaboração e coordenação de actividades entre todas as partes interessadas.

Os actores do programa de PMS são os abaixo indicados, mas não se limitam a:

- Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos, IP, - ANARME, IP;
- Ministério da Saúde, através dos principais programas de saúde;

- Associações de profissionais do sector de saúde;
- Indústria farmacêutica;
- Titulares de Autorização de Introdução no Mercado (AIM);
- Importadores e distribuidores de produtos farmacêuticos, públicos e privados;
- Retalhistas de produtos farmacêuticos,
- Unidades Sanitárias do sector público e privado;
- Centros de Investigação/Pesquisa;
- Universidades;
- Profissionais de saúde;
- Pacientes;
- Entidades não-governamentais; e
- Parceiros de cooperação.

4.1. Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos

Compete à ANARME, IP:

- Elaborar e actualizar as directrizes nacionais de vigilância pós-comercialização de produtos farmacêuticos, de acordo com os requisitos aplicáveis;
- Gerir, coordenar, aprovar e supervisionar todas as actividades de PMS ao nível Nacional;
- Identificar estratégias para melhorar o sistema de vigilância pós-comercialização;
- Coordenar a elaboração e aprovação do plano anual de vigilância pós-comercialização;
- Analisar periodicamente os dados relativos à vigilância pós-comercialização;
- Facilitar e apoiar a implementação de pesquisas sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos;
- Advogar pela integração da vigilância pós-comercialização regional no plano nacional do PMS;
- Elaborar, rever, avaliar, aprovar e acompanhar a implementação dos protocolos para a realização dos estudos de PMS dos produtos farmacêuticos dentro do país;
- Receber e avaliar notificações e reclamações de suspeitas de problemas relacionados com a qualidade dos produtos farmacêuticos;
- Emitir alertas de problema relacionados com a qualidade de produtos farmacêuticos;
- Aprovar a realização de estudos de PMS;
- Recomendar a realização de estudos de PMS por fabricantes e titulares de AIM;
- Participar nos estudos regionais e internacionais de PMS;
- Dar recomendações de acções regulamentares e fazer a divulgação dos resultados dos estudos de PMS;
- Fazer a monitoria dos estudos de PMS da qualidade dos produtos farmacêuticos no sector público e privado quando realizado por outras entidades ou indivíduos, desde que devidamente autorizados pela ANARME, IP;
- Tomar acções regulamentares de acordo com os resultados dos estudos realizados;
- Mapear os pontos de venda/dispensa de produtos farmacêuticos;
- Seleccionar a área de pesquisa para colecta de amostras;
- Seleccionar os produtos farmacêuticos a serem amostrados;
- Seleccionar os técnicos que irão colectar as amostras, bem como garantir o respectivo treinamento através da instituição de programas de treinamento para colectores de amostras;
- Preparar estratégias de amostragem (número de amostras por local / sector / fonte).

- Colectar e analisar dados e informações gerados por meio do sistema PMS.
- Assegurar o *design* do banco de dados PMS.
- Monitorar e avaliar a implementação das actividades do PMS.
- Gerir a logística, incluindo transporte de e para os locais de amostragem;
- Supervisionar o funcionamento do GTT-PMS nacional;
- Receber e armazenar amostras em conformidade com os respectivos protocolos de estudo;
- Fornecer a validação e verificação dos métodos, se necessário;
- Conduzir análises em tempo hábil;
- Realizar testes adicionais, se necessário;
- Armazenar as amostras de retenção para referência e uso futuro;
- Aprovar os resultados finais dos estudos de PMS antes da sua divulgação.

4.2. Programas de saúde

Compete aos programas de saúde:

- Participar nas reuniões do programa de PMS, sempre que convocados;
- Integrar o Grupo Técnico de Trabalho para o PMS (GT-PMS);
- Propor ideias que podem contribuir para a efectividade do programa do PMS;
- Fornecer informação relevante os medicamentos dos programas;
- Facilitar a realização de todas as actividades de vigilância Pós-Comercialização.

4.3. Parceiros de cooperação

Compete aos parceiros fornecer assistência técnica e financeira na implementação de programas de PMS.

4.4. Fábricas, Importadoras, Distribuidoras de produtos farmacêuticos, Universidades e Centros de Pesquisa

Às Fábricas, Importadoras, Distribuidoras de produtos farmacêuticos, Universidades e Centros de Pesquisa compete:

- Monitorar periodicamente a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos e outros produtos farmacêuticos por si fabricados ou importados.
- Realizar a vigilância pós-comercialização de forma que permita o monitoramento contínuo dos seus produtos, seja por iniciativa própria ou por exigência da ANARME, IP;
- Submeter à aprovação da ANARME, IP, os planos e protocolos dos estudos de PMS antes da sua realização;
- Submeter os resultados dos estudos de PMS à ANARME, IP, e solicitar autorização para a sua divulgação;
- A ANARME, IP, pode conduzir investigações de acompanhamento, incluindo amostragem e testes adicionais e exigir que o fabricante ou importador cubra os custos associados;
- Responsabilizar-se por danos causados em decorrência de problemas de qualidade e segurança associados ao seu produto;
- Cooperar com a equipa de amostragem da ANARME, IP, durante a colecta de amostras;
- Fornecer todas as informações dos lotes dos produtos farmacêuticos suspeitos;
- Manter disponível a lista e mapa de distribuição dos produtos farmacêuticos por si comercializados em todo o território nacional;

- Cumprir com todas as acções regulamentares impostas pela ANARME, IP resultantes do PMS;
- Proceder à recolha e destruição dos produtos farmacêuticos sob a sua responsabilidade, que apresentem resultados fora das especificações.

4.5. Grupo Técnico de Trabalho de PMS (GT-PMS)

O GT-PMS visa liderar a construção de um sistema robusto de vigilância pós-comercialização baseado no risco, para todos os produtos farmacêuticos em circulação no mercado nacional.

Trata-se de um grupo multidisciplinar que assegura a coordenação entre as partes relevantes na construção dos sistemas de PMS e o planeamento periódico das actividades de PMS, para garantir a qualidade dos produtos farmacêuticos e de Saúde no país.

• Atribuições e competências

São atribuições do GT-PMS as seguintes:

- prestar subsídios técnicos no desenvolvimento de directrizes para as actividades de PMS;
- determinar as prioridades para os estudos anuais do PMS;
- Analisar os resultados do PMS de forma atempada e coordenada;
- participar na disseminação dos resultados de PMS;
- monitorar as acções regulatórias tomadas como resultado do PMS;
- monitorar o progresso na implementação das actividades de PMS;
- advogar a alocação de fundos para a realização das actividades anuais do PMS; e
- providenciar recomendações relacionadas com a qualidade de produtos farmacêuticos ao Ministério da Saúde e à ANARME, IP, quando necessário.

A composição, modo de funcionamento do GT-PMS, demais competências e termos de referência do GT-PMS são aprovados em Diploma do Ministro que superintende a área da saúde.

4.6. Profissionais de Saúde e retalhistas

Compete aos profissionais de saúde pertencentes ao Sistema Nacional de Saúde (Serviço Nacional de Saúde e Privado, incluindo Unidades Sanitárias e Farmácias):

- Notificar imediatamente à ANARME, IP, qualquer problema relacionado com a qualidade dos produtos farmacêuticos; e
- Informar aos pacientes a necessidade de notificar qualquer desvio de qualidade identificado no produto farmacêutico.

CAPÍTULO II - Vigilância Pós-Comercialização da Qualidade dos Produtos Farmacêuticos em Moçambique

5. Procedimentos para Realização de Estudos de Vigilância Pós-Comercialização da Qualidade dos Produtos Farmacêuticos em Moçambique

5.1. Procedimento para realização do PMS com base no risco

Todas as entidades, públicas ou privadas, que tenham interesse em realizar actividades de PMS, devem solicitar autorização à ANARME, IP.

O pedido de autorização para a realização de estudos de PMS deve ser formulado em requerimento dirigido ao Presidente do Conselho de Administração da ANARME, IP, acompanhado da seguinte documentação:

- fundamentação ou justificativa para a realização do estudo;
- protocolo de estudo;
- comprovativo do pagamento da taxa de submissão;

- declaração de conflito de interesses dos participantes do estudo, a identificação e as qualificações de todos os membros da equipa envolvidos no estudo;
- no caso de estudos multicêntricos, a identificação das respectivas autoridades competentes, bem como, a situação jurídico-legal do estudo proferidos naquele país; e
- outros elementos considerados necessários.

A ANARME, IP, pode, sempre que julgar necessário, solicitar ao requerente, informações ou documentos complementares, devendo estes ser apresentados no prazo por esta estipulado, findo o qual o pedido para realização do estudo será indeferido.

5.2. Vigilância Pós-Comercialização realizada por fabricantes (e seus operadores económicos: representantes, importadores e distribuidores autorizados)

Os fabricantes devem fazer a vigilância pós-comercialização que está concentrada na avaliação dos comentários feitos pelos clientes que usam os seus produtos farmacêuticos, para distinguir questões administrativas de problemas técnicos e problemas dos produtos que podem ser eventos adversos.

Outros operadores económicos (representantes autorizados, importadores e distribuidores) podem ter que agir em nome do fabricante, devendo para tal, ser assinado um acordo entre os fabricantes e seus operadores económicos para receber retro informação dos utentes e encaminhar esta informação para os fabricantes em tempo útil. Isso pode incluir a tradução da rectro informação para o idioma usado pelo fabricante.

O fabricante deve dispor de um plano de vigilância pós-comercialização no qual, pelo menos, devem ser incluídos os seguintes aspectos:

- Âmbito do plano de vigilância pós-comercialização;
- Objectivo do plano de vigilância pós-comercialização;
- Responsabilidades;
- Colecta de dados;
- Análise de dados, incluindo os métodos usados;
- Uso de dados na gestão de riscos; e
- Considerações finais e acções recomendadas.

5.3. Procedimentos da vigilância pós-comercialização realizada pelos fabricantes

Após a introdução do produto farmacêutico no mercado nacional o fabricante ou titular de AIM deve:

- Monitorar o seu produto farmacêutico no mercado através de informações do utilizador e essa informação deve chegar a fábrica;
- Realizar investigação, no caso de reclamação de problemas de qualidade de produtos farmacêuticos;
- Realizar a colecta e testagem analítica do produto farmacêutico no Laboratório Nacional de Comprovação da Qualidade ou um laboratório reconhecido pela ANARME, IP;
- Implementar acções correctivas e/ou preventivas;
- Manter actualizado o registo dos processos de investigação de problemas de qualidade do produto farmacêutico; e
- Enviar o relatório final do estudo de PMS para a ANARME, IP, e partes interessadas.

5.4. Aspectos relevantes para os objectivos de um estudo de PMS

5.4.1. Informação sobre a qualidade e o risco associado aos produtos farmacêuticos

As informações sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos podem ser obtidas na literatura científica e estudos publicados,

nos alertas sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos, nos dados de inspecção, farmacovigilância, registo, laboratório, outros peritos de área de saúde, nos programas de saúde, entre outras.

5.4.2. O sistema de distribuição dos produtos farmacêuticos

O conhecimento da cadeia de distribuição e suprimento dos produtos farmacêuticos alvo para o estudo, permitem a selecção baseada em risco dos locais de amostragem que melhor atendem aos objectivos do estudo. Para elaborar um estudo adequado, é importante entender como estes produtos são distribuídos na cadeia de abastecimento do Sistema Nacional de Saúde (SNS) até ao consumidor final (pacientes).

As cadeias de distribuição complexas apresentam maior risco de conter produtos farmacêuticos de baixa qualidade e gozam de prioridade no âmbito da planificação dos estudos de PMS.

5.4.3. Acessibilidade aos cuidados de saúde

Deve-se avaliar o poder de compra da comunidade, pois dependendo dos níveis sociais dos pacientes, poderá ser observada uma variação nas marcas e locais de aquisição, que poderão incluir as farmácias ou clínicas privadas, sector público e o mercado informal.

5.4.4. Consumo dos produtos farmacêuticos alvo

Os produtos farmacêuticos com maior prevalência a nível nacional devem ser priorizados nas actividades do PMS.

5.4.5. Marcas dos produtos farmacêuticos disponíveis nos locais seleccionados para o estudo

Se os objectivos do estudo de PMS exigirem uma visão ampla sobre a qualidade dos produtos farmacêuticos disponíveis no mercado, deve ser colectado o maior número possível de amostras de diferentes fabricantes.

5.4.6. Outros aspectos a serem incluídos no estudo

As variáveis e os locais de amostragem que serão usados para responder às perguntas de Vigilância Pós-Comercialização, por exemplo:

- A qualidade, parâmetros analíticos a serem usados e a sua autenticidade;
- A abordagem ou metodologia de Vigilância Pós-Comercialização a ser usada;
- Tamanho da amostra e o número de unidades onde será feita a colecta;
- Origem dos dados em várias instalações de amostragem;
- O plano e as ferramentas de colecta de dados;
- Estimativa temporal do estudo;
- Todas as análises de dados planeadas; e
- O conteúdo e o cronograma das actividades.

6. Programa de Vigilância Pós-Comercialização da Qualidade dos Produtos Farmacêuticos em Moçambique

6.1. Metodologia

Para a gestão do programa de PMS, recorre-se à ferramenta PDCA, também conhecida como ciclo de *Demming*, que compreende 4 fases (*Plan*- planificar, *Do*-fazer, *Check*-verificar e *Act*-agir), que por sua vez são subdivididas em etapas. Durante a planificação dos estudos de PMS faz-se uma abordagem baseada no risco, a análise do sector farmacêutico para identificação de lacunas, prioridades e actividades a serem executadas.

6.2. Selecção dos produtos farmacêuticos - alvo

6.2.1 Método de selecção

Monitorar a qualidade de todos os medicamentos em circulação no país é extremamente difícil e muitas vezes inviável, sendo

portanto imperativa a aplicação de uma abordagem baseada no risco para seleccionar os produtos farmacêuticos para a amostragem e testagem, como parte de um programa de vigilância pós-comercialização. Os seguintes critérios são usados:

- Produtos farmacêuticos recém-introduzidos no mercado,
- Produtos farmacêuticos de marca com dados limitados de segurança e eficácia,
- Produtos farmacêuticos com formulações complexas,
- Produtos farmacêuticos com relatos conhecidos por terem problemas de estabilidade,
- Produtos farmacêuticos para os quais a resistência antimicrobiana esteja a aumentar,
- Produtos farmacêuticos com elevada procura e consumo,
- Fabricantes ou fornecedores com produtos com problemas anteriores de qualidade,
- A probabilidade de existência de medicamentos de baixa qualidade, e
- Potencial impacto na saúde dos pacientes.

A selecção dos produtos farmacêuticos a serem pesquisados, pode ser caracterizada de acordo com o princípio activo, grupo terapêutico, formulação, índice terapêutico estreito, programa específico sob o qual são fornecidos, fabricante ou distribuidor declarado no rótulo.

Se for solicitada a colecta de produtos farmacêuticos mais usados, poderá ser necessário um pré-inquérito para a investigação sobre a procura do produto farmacêutico alvo e Também poderão usar os dados de importação para os quais se está a alimentar a base de dados recentemente criada.

Pode ser necessária a colaboração de outras entidades, como programas nacionais de controlo de doenças, para ajudar a identificar os produtos farmacêuticos mais usados e com maior número de queixas de não conformidades.

6.2.2. Critérios de selecção

O potencial impacto na saúde pública de produtos farmacêuticos de baixa qualidade, é o guia essencial para a sua selecção. Para uma melhor optimização dos recursos existentes, a pesquisa foca-se nos medicamentos que causam maior risco ao paciente, informação que pode ser obtida através dos dados disponíveis ou através de ferramentas desenvolvidas para este tipo de pesquisa como, por exemplo, a Ferramenta MeDRs (ferramenta electrónica, que ajuda as Autoridades Reguladoras de Medicamento a desenvolver estratégias de amostragem baseadas no risco para apoiar programas de PMS na selecção das moléculas por investigar, maximizando os recursos disponíveis).

Os factores de risco a considerar podem incluir:

- a) *Probabilidade de ocorrência de um problema de qualidade*, levando em consideração a complexidade do processo de fabrico, estabilidade dos produtos farmacêuticos, risco de deterioração tendo em conta as condições locais de armazenamento, disponibilidade do medicamento durante o estudo, histórico de qualidade e segurança do produto (de estudos anteriores), não conformidades relacionadas com o produto, cumprimento das Boas Práticas de Fabrico (BPF) e complexidade da cadeia distribuição.
- b) *Exposição dos pacientes ao produto farmacêutico e a gravidade de possíveis danos à saúde*, considerando a extensão da população exposta (número de pacientes, duração de tratamento e volumes utilizados), vulnerabilidade da população-alvo (susceptibilidade da população aos efeitos indesejados dos produtos farmacêuticos), complexidade da forma farmacêutica em relação à via de administração, propriedades

terapêuticas e riscos associados tais como margens de segurança e risco de efeitos colaterais, risco de falência terapêutica, exposição aguda versus crónica e risco de desenvolvimento de resistência.

6.3. Selecção de locais de amostragem

6.3.1. Selecção da área geográfica

Para a realização dos estudos de PMS, são consideradas diferentes áreas geográficas, salvo situações em que os objectivos do estudo justifiquem o seguimento de apenas uma área.

As amostras devem ser colectadas em vários locais, pois as situações nas áreas rurais e suburbanas são diferentes. Dependendo dos objectivos do estudo, as seguintes variáveis são consideradas ao seleccionar as áreas a serem pesquisadas:

- Densidade populacional;
- Prevalência ou incidência da doença para a qual o medicamento-alvo é indicado;
- Alto nível de risco de circulação de medicamentos de baixa qualidade;
- Grau de urbanização;
- Nível de renda da população na área alvo;
- Áreas com cadeia de abastecimento complexas;
- Áreas que vendem predominantemente medicamentos não registados e/ou ilegais;
- Zonas transfronteiriças (terra e portos);
- Nível de resistência aos medicamentos;
- Existência de mercado ilícito;
- Complexidade da cadeia de abastecimento; e
- Estado de conservação das instalações.

6.3.2. Tipo de locais de amostragem - Níveis de amostragem

Os locais de colecta de amostras devem ser seleccionados de maneira a que respondam aos objectivos do estudo e a selecção deve ser explicada no respectivo protocolo. A colecta de amostras será feita em diferentes níveis da cadeia de distribuição de produtos farmacêuticos do país, e os seguintes níveis são considerados durante a colecta de amostras:

- *Nível 1:* Pontos de entrada de produtos farmacêuticos, armazéns de importadores ou fabricantes, CMAM, armazém de produtos farmacêuticos de parceiros de cooperação (ex. ONGs), centros de procuras ou outras instalações fornecidas directamente de vários programas, armazéns centrais e/ou distribuidores;
- *Nível 2:* Sucursais de importadoras, Armazéns intermediários e outros retalhistas regulados;
- *Nível 3:* Dispensários regulados, como farmácias públicas/privadas, hospitais, centros de saúde, postos de saúde, clínicas, maternidades, agentes comunitários de saúde, centros de tratamento.
- *Nível 4:* Pontos de venda ilegais - Locais que vendem medicamentos fora do sistema de distribuição aprovado e inclui mercados informais ou não autorizados.
- *Nível 5:* Pontos de venda virtuais - venda de medicamentos pela *Internet*.

A amostragem deve ser realizada nos sectores público e privado, bem como no “mercado informal”; ou seja, os pontos de venda licenciados e não licenciados devem ser incluídos.

A qualidade das amostras colectadas na cadeia de suprimentos próxima ao ponto de venda para os pacientes (Níveis 2 e 3) pode ser influenciada pelas condições de distribuição e armazenamento. No entanto, essas amostras serão as mais próximas em termos de qualidade dos medicamentos que os pacientes tomam. Quando um medicamento no Nível 2 ou 3 é considerado de baixa qualidade, possivelmente devido à degradação, a amostragem subsequente

desse medicamento no Nível 1 pode identificar a origem do problema na cadeia de abastecimento. Os pontos específicos para colecta de amostra serão seleccionados usando a ferramenta baseada em risco do PMS com base na lista preparada a partir de cada local, antes do início da colecta.

6.3.3. Mapeamento dos locais de amostragem

As acções correctivas podem ser tomadas mais facilmente se os resultados estiverem rapidamente disponíveis. Uma vez que os tipos de locais de colecta de amostra tenham sido seleccionados, as áreas ou regiões a serem amostradas precisam ser mapeadas e os locais onde as amostras serão colectadas durante a pesquisa devem ser identificados (por endereço e tipo de instalação). É necessário um bom conhecimento local da distribuição e estrutura da cadeia de abastecimento dos medicamentos do estudo e informações sobre onde os pacientes obtêm os medicamentos. A cooperação com programas de controlo de doenças relevantes, órgãos reguladores regionais e também importadores/fabricantes do produto a esse respeito é crucial.

Os seguintes factores podem ser considerados nas áreas de colecta de amostra:

- Dados epidemiológicos demonstrando a prevalência da doença na área;
- Probabilidade de obtenção do produto no local;
- Presença de qualquer um dos pontos de venda de produtos farmacêuticos (privados, públicos ou informais);
- Relatórios de eventos adversos a produtos farmacêuticos;
- Condições climáticas que afectam a estabilidade dos medicamentos;
- A possibilidade de ocorrência de contrabando e comércio ilegal de produtos na fronteira; e
- Outros critérios relevantes, se houver.

6.3.4. Selecção de pontos de colecta de amostra

Para esta selecção pode-se recorrer ao uso de ferramentas adequadas que permitam fazer uma avaliação baseada no risco como por exemplo o MedRS. Essas ferramentas devem integrar e automatizar a ciência e a prática de vigilância pós-comercialização baseada em risco em uma única plataforma que permita responder a questões importantes para a vigilância pós-comercialização, incluindo:

- (1) Quais as localizações geográficas e pontos de venda que devem ser amostrados?
- (2) Quantas localizações geográficas e pontos de venda devem ser amostrados?
- (3) Quantas amostras devem ser colectadas?

6.4. Tipos de Amostragem

A escolha do tipo de amostragem depende dos objectivos da pesquisa, dos riscos e dos recursos disponíveis.

6.4.1. Amostragem por conveniência

A amostragem por conveniência é uma técnica de amostragem não probabilística em que, segundo a sua definição, as unidades amostrais são seleccionadas à medida que aparecem ou são disponíveis ou ainda por serem facilmente acessíveis. Contudo, os locais não devem ser identificados apenas por causa da sua conveniente acessibilidade e proximidade, devendo seguir regras definidas orientando a selecção para melhor reflectir os objectivos do estudo. Sempre que a amostragem por conveniência for usada, deve ser relatado como os locais foram identificados, qual a metodologia de selecção do local e da molécula e o impacto do estudo. O estudo deve ter representatividade estatística.

A amostragem por conveniência é simples e não precisa necessariamente de listas completas de pontos de venda em

áreas definidas, contudo é um método propenso a resultados falso-negativos ou falso-positivos, viés que deve ser considerado ao interpretar os resultados da pesquisa. É uma técnica usada predominantemente para a selecção de locais de colecta de amostras.

Para utilizar os recursos de forma eficiente, a ANARME, IP foca-se em pontos de venda onde o risco de existência de produtos farmacêuticos com problemas de qualidade é alto. Ao seleccionar locais, a análise baseada no risco deve considerar, a forma de distribuição de medicamentos ao local, condições de transporte, condições de armazenamento e manuseio de produtos no local.

Os resultados da amostragem de conveniência não podem ser generalizados para outras áreas, dentro do mesmo país, ou interpretado de forma confiável ao longo do tempo. No entanto, amostras de conveniência podem fornecer evidências para apoiar acções regulatórias ou gerar um sinal de problema de qualidade. Se a amostragem por conveniência indicar que o medicamento tem problema de qualidade, podem ser iniciadas investigações adicionais ou acções regulatórias. Se for necessária uma imagem mais nítida do problema, estudos subsequentes com amostragem probabilística podem ser projectados. Se a amostragem de conveniência não demonstra um problema, deve-se ter em mente que este pode ser um resultado falso negativo. É importante explicar as limitações desta técnica em relatórios e artigos científicos.

6.4.2. Amostragem aleatória simples

A amostragem aleatória é uma técnica de amostragem probabilística, que consiste em escolher ao acaso o tamanho de amostra suficiente e estimada com intervalos de confiança da prevalência de estabelecimentos que vendem produtos farmacêuticos de baixa qualidade.

As desvantagens da amostragem aleatória são os grandes tamanhos de amostra necessários, a necessidade de listas completas de localizações dos pontos-alvo, os custos adicionais em mão-de-obra e o facto de poder levar muito tempo. Além disso, é importante reconhecer que uma amostragem aleatória só produzirá informações confiáveis e úteis se a lista de amostragem real estiver em concordância com os objectivos principais do estudo. Por exemplo, uma amostragem aleatória da qualidade do produto farmacêutico no sector privado, quando a maioria dos pacientes obtém este medicamento no sector público não seria útil, nem uma amostragem aleatória usando compradores ilícitos para um medicamento que as pessoas sabem que não deve ser vendido aos pacientes. Comparações com subsequentes estimativas usando o mesmo método de amostragem são válidas e permitirão a avaliação das intervenções.

6.4.3. Amostragem aleatória estratificada

A amostragem estratificada é uma técnica de amostragem probabilística em que o pesquisador divide todos os locais de amostragem (por exemplo, postos de venda) em diferentes subgrupos (camadas/estratos) e selecciona aleatoriamente os locais finais proporcionalmente dos diferentes subgrupos. Amostragem estratificada pode ser usada para ajustar diferenças potenciais, por exemplo volume de vendas, tipo de clientes ou localização geográfica, comercial e sócio económica.

Variáveis como áreas rurais versus urbanas, instituições privadas/públicas e uma área geográfica versus outra, podem ser consideradas. A estratificação requer o ajuste do cálculo do tamanho da amostra. A amostragem proporcional ao número de pontos de venda será mais eficiente em comparação com amostragem aleatória simples.

6.4.4. Amostragem do lote de garantia da qualidade (*lot quality assurance sampling -LQAS*)

Uma abordagem alternativa para a amostragem aleatória formal que é mais simples e menos cara, que precisa de tamanhos de amostra menores, é a amostragem de lotes de garantia da qualidade (*lot quality assurance sampling -LQAS*). Essa técnica pode ser usada para determinar se a prevalência de pontos de venda de produtos farmacêuticos de baixa qualidade excedeu um certo limite.

O LQAS foi projectado para descobrir se um lote de produtos farmacêuticos está dentro das especificações desejadas sem ter que inspeccionar todo o lote. Assim, o tamanho da amostra no LQAS é definido como o número de pontos de venda ou produtos farmacêuticos que são seleccionados para cada local ou região ("lote") e é aceitável o resultado de um único local ou região.

6.4.5. Monitoria do local sentinela

A monitoria do local sentinela envolve o acompanhamento da qualidade dos produtos farmacêuticos num determinado local ao longo do tempo. Não existem regras comuns sobre se esses locais devem ser escolhidos com base em variáveis potencialmente importantes, como rural versus urbano e privado versus público, ou quanto ao desenho de amostragem (ou seja, conveniência ou amostras aleatórias ou LQAS). O poder desta metodologia reside em permitir que mudanças longitudinais sejam seguidas num lugar, mas os dados de monitoria de local sentinela fixo devem ser interpretados com cautela. O monitoramento do local sentinela tem como desvantagem o facto de os proprietários dos estabelecimentos poderem perceber que estão a ser amostrados, mudarem de comportamento e, assim, deixarem de ser representativos.

6.5. Plano de Amostragem

Os planos de amostragem devem ser preparados para cada área da ANARME, IP, envolvida na pesquisa e deve estar em conformidade com os requisitos identificados no protocolo de pesquisa. Eles devem especificar:

- As moléculas a ser colectadas;
- Os locais onde devem ser colectadas as amostras, (por tipo de instalação e endereço, se possível incluir coordenadas do sistema de posicionamento global (GPS);
- Número de amostras a serem colectadas por produto farmacêutico;
- Número total de amostras a serem colectadas na área, região ou país relevante.
- Os planos de amostragem também devem conter instruções detalhadas para os colectores.

6.5.1. Número de unidades de produtos farmacêuticos a serem colectadas

O número de unidades a serem colectadas por amostra depende dos objectivos da pesquisa, forma farmacêutica do produto farmacêutico alvo, testes a serem conduzidos, métodos de teste a ser empregues e os recursos disponíveis. O número de unidades do produto farmacêutico alvo está relacionado com o número mínimo de unidade de dosagem e o número de unidades por embalagem disponíveis.

O número de unidades de dosagem por amostra deve permitir:

- Planificar os testes a serem realizados;
- Investigar e fazer o teste de confirmação de amostras consideradas fora das especificações (OOS);
- Amostras de retenção suficientes para serem usadas em caso de disputa.

A quantidade mínima recomendada pelos laboratórios é de 100 unidades para comprimidos e 40 ampolas para soluções injectáveis.

De referir que o número mínimo do medicamento a ser colectado deve estar de acordo com as exigências dos testes laboratoriais cumprindo as Boas Práticas Laboratoriais.

Para proteger a integridade das amostras e evitar a deterioração da qualidade antes de serem submetidas a testagem, as unidades de dosagem normalmente não devem ser retiradas da embalagem primária e secundária original, mantendo-as intactas e devem ser colectadas apenas embalagens fechadas.

6.6. Recolha de amostras

6.6.1. Amostragem aberta *versus* abordagem do cliente misterioso

Para decisão sobre a colecta de amostras pode-se usar duas técnicas de amostragem, a amostragem aberta e disfarçada. A técnica de amostragem aberta será utilizada em estabelecimentos do sector público/privado, enquanto a amostragem disfarçada (comprador misterioso) é utilizada em estabelecimentos só do sector privado, mercado informal, sendo que vários tipos de amostragem podem ser usados para a colecta de amostras nos locais de estudo. A escolha depende dos objectivos do estudo, os riscos e as consequências associados a erros inerentes de decisão e recursos disponíveis. Alguns pontos-chave a serem lembrados durante a amostragem são destacados abaixo:

- a) as amostras devem ser colhidas próximo do ponto da testagem;
- b) o pessoal de saúde nos locais de amostragem deve ser informado do programa de amostragem e as razões para melhorar a sua cooperação;
- c) o colectador de amostra deve preencher o formulário de amostragem no momento e no local da amostragem, devendo ser testemunhado pelos técnicos do local da recolha da amostra.

6.6.2. Treino de Colectores de Amostras

Todos os técnicos envolvidos nas actividades de PMS devem ser devidamente e previamente capacitados, especialmente no que concerne ao conhecimento dos objectivos plasmados no protocolo do estudo, instruções para a colecta de amostras, registo manuais e electrónicos dos dados, bem como testagem preliminar no local com os equipamentos disponíveis, conforme aplicável.

O treinamento de colectores de amostras deve estar alinhado com o plano de amostragem, tendo em consideração os seguintes aspectos relevantes:

- Os produtos farmacêuticos alvo, a sua forma farmacêutica, dosagem, tamanho de embalagem, como proceder em caso de mais de uma marca e as técnicas em compradores misteriosos.
- Todas as unidades de uma amostra devem ter o mesmo número de lote.
- As amostras de produtos farmacêuticos não devem ser retiradas das suas embalagens primárias e secundárias originais. Os recipientes, tais como frascos não devem ser abertos. Os rótulos dos produtos e folhetos informativos não devem ser removidos ou danificados. Os casos em que os produtos farmacêuticos são vendidos sem folhetos informativos ou em sacos plástico não rotulados provenientes de caixas de grandes dimensões (reembalados localmente) ou em formas de dosagem individuais, estes devem ser devidamente documentados.
- A amostra colectada deve ter pelo menos seis meses de validade para permitir que o tempo seja suficiente para a

realização de análises químicas. No entanto, a frequência com que os produtos farmacêuticos são recolhidos estando fora do prazo é também um dado importante e qualquer medicamento expirado deve ser recolhido como evidência e este facto deve ser documentado.

- Cada amostra deve ser registada separadamente, usando um formulário de colecta de amostras. Sempre que a informação requerida não estiver disponível, deve ser indicado no espaço apropriado no formulário de colecta de amostras; quaisquer anomalias observadas também devem ser registadas.
- Cada amostra deve ser identificada por um código de amostra único, definido no formulário de colecta de amostra e especificado em todas as embalagens originais pertencentes à respectiva amostra (legível e não abrangendo informação básica do produto). O formulário de colecta de amostra e todos os pacotes pertencentes a uma amostra devem ser mantidos juntos (por exemplo, *blisters* inseridos em um saco plástico com *zíper*, com o código de amostra apropriado e o nome comercial do produto). Para grandes pesquisas, um sistema de código de barras pode ser útil para reduzir erros.
- As condições de armazenamento no local (temperatura, humidade, protecção da luz, qualquer outra observação relevante) devem ser descritas no formulário de colecta de amostras. Quando é utilizada amostragem aberta, os colectores de amostras podem medir a temperatura, se esta não for controlada no local enquanto que os compradores misteriosos podem estimar e registar a temperatura.
- As amostras devem ser colectadas e mantidas sob condições controladas, de acordo com o rótulo do produto colectado. A cadeia de frio deve ser mantida, quando necessário. As amostras devem ser mantidas protegidas da luz, humidade excessiva ou *secura*. Devem ser tomadas medidas de segurança contra roubos e as caixas de produtos farmacêuticos devem ser mantidas em área trancada.
- O período de tempo dentro do qual as amostras devem ser colectadas e testadas no local, incluindo os testes a realizar, devem ser claramente indicadas e cumpridas à data de entrega das amostras ao Laboratório Nacional de Comprovação da Qualidade da ANARME, IP.
- Normalmente, as amostras de produtos farmacêuticos recolhidos no sector privado devem ser pagas pelos colectores de amostras. A excepção será no caso de haver autorização por escrito e aprovada para colectar amostras de qualquer instalação sem pagamento.
- Os colectores de amostras devem estar atentos ao *stock* de produtos amostrados em pontos de venda e às possíveis dificuldades de reabastecimento de modo a não comprometer a sua disponibilidade para os pacientes. Se houver risco de escassez do produto após a amostragem, a reposição da quantidade amostrada deve ser organizada imediatamente após o estudo.
- Os produtos farmacêuticos que devem ser armazenados sob condições definidas pelo fabricante e especificadas na respectiva rotulagem. Salvo disposição específica em contrário (por exemplo, manutenção contínua do armazenamento a frio), o desvio pode ser tolerado apenas durante interrupções de curto prazo, por exemplo, durante o transporte local.
- No caso de estudos que procurem a proporção de produtos farmacêuticos de baixa qualidade vendidos aos pacientes, podem ser necessários os volumes de vendas.

- Para que o processo de amostragem decorra como o planificado durante o treino de colectores de mostras deve -se:

- a) observar a responsabilidade do laboratório durante o estudo, treinar em manuseio de *mini-labs*, testes básicos e protocolo para o estabelecimento de Monitoramento da qualidade de produtos farmacêuticos;
- b) garantir a disponibilidade dos reagentes no local de testagem usando o Mini- lab;
- c) liderar a testagem preliminar usando as boas práticas de laboratório das amostras;
- d) enviar as amostras ao LNCQM para fazer os testes compendiais ou finais;
- e) fazer a testagem compendial de 20% dos produtos farmacêuticos já testados preliminarmente, num prazo de 20 dias; e
- f) enviar os resultados finais do estudo à Divisão de Farmacovigilância e Ensaio Clínicos da ANARME, IP.

6.6.3. Colecta de amostras e testagem preliminar

As instruções e procedimentos para a colecta de dados devem ser bem compreendidos pelos colectores de amostras, que devem aderir às instruções do treino durante a colecta de amostra.

- Inspeccionar visualmente a embalagem, rotulagem e folhetos informativos de cada amostra, para qualquer sinal que possa indicar que seja de baixa qualidade e falsificado (SF);
- Verificar também a informação nos rótulos e folhetos informativos quanto à qualidade e informação completa e essencial, de acordo com os requisitos de produtos autorizados em Moçambique;
- Verificar a qualidade usando o TruScan. Como este método de rastreio não fornece uma imagem completa da qualidade dos produtos farmacêuticos, podendo levar a uma subestimação das não conformidades quando comparado com testes laboratoriais, recomenda-se que todas as amostras também sejam submetidas a uma verificação dos resultados de rastreio por testes laboratoriais, usando o Mini-lab.

6.6.4. Elaboração do relatório de amostragem

Cada equipa responsável pela colecta de amostras deve elaborar um relatório resumido sobre o processo de amostragem e as suas constatações. Se houver uma grande quantidade de dados semelhantes, é aceitável apresentar uma outra ferramenta com análise estatística desses dados.

6.7. Armazenamento e transporte de amostras

As condições de armazenamento e manuseamento das amostras devem estar em conformidade com todos os procedimentos regulamentares nacionais e de acordo com as recomendações do fabricante.

- O armazenamento deve ser feito em local seco, bem ventilado, a temperatura que não exceda 30 °C, dependendo das condições climáticas, para produtos farmacêuticos estáveis, sem odores estranhos. Outras indicações de contaminação e luz intensa devem ser excluídos.
- O congelamento é definido como temperatura controlada termostaticamente entre -25°C e -10°C. A refrigeração é definida como a temperatura controlada termostaticamente entre 2°C a 8°C. O local frio é definido como uma temperatura que não excede 8°C e quente está

dentre 30°C a 40 °C, calor excessivo é a temperatura acima de 40°C.

- As áreas de armazenamento devem estar limpas e livres de resíduos acumulados, insectos e roedores. Os colectores de amostras devem garantir que as instalações e áreas de armazenamento sejam limpas regularmente e tenha controlo de pragas.
- As áreas de recepção e expedição devem proteger os produtos farmacêuticos de condições climáticas adversas. As áreas de recepção devem ser projectadas e equipadas para permitir que as amostras sejam conservadas adequadamente antes do armazenamento.
- Os produtos farmacêuticos devem ser armazenados separadamente de outros produtos que possam alterá-los, protegidos contra os efeitos nocivos da luz, temperatura, humidade e outros factores externos.
- Devem ser manuseados e armazenados de forma a evitar derrames, quebras, contaminação, contaminação cruzada e misturas.
- As amostras devem ser mantidas na sua embalagem original e sob condições de armazenamento, conforme o rótulo; o congelamento deve ser evitado e, quando necessário, a cadeia de frio deve ser mantida.
- Todas as amostras devem ser embaladas de forma adequada e transportadas de forma a evitar quebras e contaminação durante o transporte. Qualquer espaço residual no recipiente deve ser preenchido com um material de acondicionamento.
- No caso de produtos farmacêuticos sensíveis à temperatura, os registadores de dados de temperatura podem ser incluídos nas remessas para registar a temperatura adequada em trânsito prolongado.
- Uma carta de apresentação, cópias dos formulários de recolha de amostras e, se disponível, cópias dos certificados de análise dos fabricantes dos lotes, devem acompanhar as amostras durante o processo de transporte
- No caso de colectores que não transportam as amostras directamente para o laboratório, as amostras com os documentos de acompanhamento devem ser enviadas por serviço de correio ou conforme recomendação da equipe de gestão da Vigilância Pós-Comercialização. Para cada remessa, deve ser claramente indicado que as amostras são enviadas apenas para testes laboratoriais, que não serão utilizadas em seres humanos ou animais e não serão colocadas no mercado. Cópia de formulários de colecta de amostras e, se disponível, cópias dos certificados de análise dos fabricantes dos lotes também devem ser enviadas ao coordenador da pesquisa ou pessoa que elabora o relatório da pesquisa.
- Envio de Amostras para o Laboratório: após a colecta de amostras, estas são enviadas para o Laboratório Nacional de Comprovação da Qualidade da ANARME, IP, seguindo as recomendações de conservação dos produtos farmacêuticos.

6.8. Recepção das amostras pelo Laboratório e Triagem Analítica de Amostras

Quando as amostras são recebidas, o laboratório deve:

- Inspeccionar cada amostra para garantir que a rotulagem está de acordo com as informações contidas no formulário de colecta de amostra ou de solicitação de teste;
- Armazenar as amostras em conformidade com as condições recomendadas nos rótulos dos produtos, incluindo os requisitos de conformidade de qualquer cadeia de frio;

- Realizar testes de qualidade de acordo com o protocolo de teste e em conformidade com as Boas Práticas de Laboratório, incluindo investigação e documentação de cada resultado que esteja fora das especificações (*out of specification* - OOS), de acordo com os procedimentos operacionais padrão do laboratório. Se o resultado do OOS for confirmado, o coordenador do estudo deve ser informado de imediato fornecendo os resultados e o relatório da investigação;
- Completar os relatórios de testes analíticos e emitir os certificados de análise, contendo informação listada no Anexo III;
- Manter o documento recebido com as amostras, fazer o registo de testes de cada amostra, incluindo todos os dados brutos e amostras a reter, de acordo com os requisitos definidos pelo coordenador do estudo (por seis meses se a amostra cumprir com as especificações, ou por pelo menos um ano, ou até o término do prazo de validade, se não estiver em conformidade) e arquivar os dados de acordo com as condições acordadas.

6.9. Testagem

6.9.1. Testagem Laboratorial

Todas as amostras de produtos farmacêuticos colectadas no âmbito dos estudos de PMS devem ser testadas no Laboratório Nacional de Comprovação da Qualidade de Medicamentos da ANARME, IP, ou laboratório por esta subcontratado ou indicado.

São critérios para a selecção de laboratórios para testagem analítica dos produtos farmacêuticos, pela ANARME, IP os seguintes:

- Laboratórios com sistemas de qualidade robustos incluindo certificação na Norma 17025, que cumprem com as Boas Práticas Laboratoriais aplicáveis a laboratórios de controlo de qualidade de medicamentos e demais normas aplicáveis;
- Laboratórios pré-qualificados pela OMS;
- Laboratórios capazes e competentes para realizar os testes exigidos pelo protocolo do estudo e respectiva monografia do produto;
- Laboratórios com capacidade suficiente para testar o número necessário de amostras dentro do período e do custo especificados, de acordo com o orçamento disponível;

A escolha do laboratório ou laboratórios de teste deve ser explicada no protocolo do estudo, relatórios e publicações.

Um ou mais laboratórios podem ser usados para testar as amostras colectadas durante a pesquisa. Se vários laboratórios estiverem a testar as amostras colectadas, estas devem ser divididas de forma a que todas as que contêm as mesmas substâncias activas sejam designadas para testagem no mesmo laboratório. Sempre que um laboratório não estiver capacitado

para testar as amostras do estudo, as mesmas podem ser enviadas para outro laboratório capacitado, devidamente seleccionado/ indicado pela ANARME, IP.

No caso de laboratórios subcontratados, observados os requisitos acima citados, deve ser estabelecido um acordo entre o laboratório e a entidade que realiza a pesquisa, devendo este incluir:

- Produtos farmacêuticos e número de amostras a serem testadas, testes a serem realizados e especificações para ser utilizado, de acordo com o protocolo de teste. Se mais de um laboratório de teste for seleccionado, um protocolo de teste específico deve ser preparado para cada laboratório;
- Responsabilidades das partes;
- Cláusula de confidencialidade;
- Previsão de uma possível auditoria para qualificação do laboratório, bem como acesso aos registos e amostras retidas relativas ao protocolo.

Após a conclusão do (s) acordo (s), o coordenador principal da pesquisa deve informar os coordenadores locais nas áreas, regiões ou países participantes da pesquisa sobre o seguinte:

- Nome e endereço do laboratório ou laboratórios;
- A (s) pessoa (s) de contacto no laboratório;
- Os produtos farmacêuticos designados para teste num laboratório específico;
- O laboratório normalmente inicia o teste apenas quando todas as amostras contendo a mesma substância activa, na mesma forma farmacêutica, forem recebidas. Portanto, é importante definir e cumprir o prazo de envio das amostras ao laboratório de ensaio.

6.9.2. Testes a serem realizados

Os testes laboratoriais das amostras devem ser realizados de acordo com o descrito no protocolo do estudo, respectiva monografia do produto farmacêutico em estudo e deve ser acordado com o laboratório de testagem. Dependendo dos objectivos do estudo, produtos-alvo e recursos disponíveis, os testes a serem aplicados às amostras colectadas no estudo podem incluir:

- Identificação da substância activa;
- Realização de testes farmacopéicos ou análogos completos e realização de testes específicos.

Caso os testes forneçam uma ideia completa da qualidade dos produtos-alvo, estes devem ser realizados de acordo com a farmacopeia ou análoga e, em princípio, incluem os seguintes testes:

- Aparência;
- Inspecção visual;
- Identidade;
- Doseamento da substância activa declarada no rótulo;
- Teste para substâncias relacionadas ou impurezas.

| | |
|-------------------------------------|---|
| Para dosagens de formas sólidas: | <ul style="list-style-type: none"> • Dissolução ou desintegração; • Uniformidade de massa ou conteúdo; • Grau de dispersão, em caso de comprimidos dispersíveis; |
| Para formas farmacêuticas líquidas: | <ul style="list-style-type: none"> • Valor do pH e volume dos recipientes / volume extraível e; • Teste de limite microbiano; |
| Para produtos parenterais: | <ul style="list-style-type: none"> • Testes de esterilidade; e • Endotoxinas bacterianas. |

A inclusão de uniformidade de conteúdo para formas de dosagem de dose única, ou testes de esterilidade e endotoxinas bacterianas, que são caros, levam muito tempo e precisam de mais unidades de dosagem a serem colectadas e deve ter a relação da meta de produtos farmacêuticos e recursos disponíveis. É impossível obter 100% de certeza sobre esterilidade do produto farmacêutico através de testes por isso as inspecções e a aplicação da conformidade com os princípios de BPF podem ser ferramentas mais eficientes para a verificação em alguns casos.

6.9.3. Métodos de teste e especificações

Os métodos e especificações de teste devem ser seleccionados de forma a responder aos objectivos do estudo. Em geral, quando amostras de diferentes fabricantes são colectadas num estudo de Vigilância Pós-Comercialização, todas as amostras contendo o mesmo princípio activo (APIs), na mesma forma de dosagem, são testados usando o mesmo método e especificação para permitir a comparação das amostras. Esta especificação é então usada para decidir sobre a conformidade ou não conformidade das amostras testadas para os propósitos do estudo de Vigilância Pós-Comercialização.

Deve ser observado se cada fabricante usou especificações e métodos diferentes para testar os seus produtos, pois a descoberta da especificação seleccionada para a pesquisa, devem estar de acordo com as especificações do fabricante, mas, não implica necessariamente a falta de especificações aprovadas em Moçambique, mas indica a necessidade de olhar para o produto e condições da aprovação regulatória mais detalhada e outras acções devem ser consideradas pela ANARME; IP.

Onde for apropriado, os métodos e especificações das farmacopeias específicas devem ser usados. Em outros casos, pode ser apropriado o uso de farmacopeias amplamente aceites no estudo do Vigilância Pós-Comercialização (como a Farmacopeia Internacional e Farmacopeia Americana).

Apesar dos esforços para harmonizar as farmacopeias, ainda existem muitas diferenças. Quando uma monografia para o medicamento em particular é disponível em mais do que uma farmacopeia, a capacidade dos respectivos métodos e especificações de revelar problemas de qualidade devem ser considerados de acordo com a monografia seleccionada.

Se não existir uma monografia para o produto-alvo nas farmacopeias ou se as monografias existentes não fornecerem os testes desejados, deve ser usado um método validado pelo laboratório.

6.9.3.1. Agrupamento e Avaliação dos resultados para Análise

A área de vigilância pós comercialização, após a realização de todos os testes de descrição das amostras, testes básicos e compendiais, agrupa e avalia os resultados por forma a responder aos objectivos do estudo, para facilitar a sua interpretação e as acções regulamentares.

O agrupamento das amostras é feito tendo em conta:

- O estado de legalidade (registo) dos produtos;
- A inspecção física dos produtos (características organolépticas e apresentação da embalagem);
- Os grupos terapêuticos e marcas em estudo;
- Envio das amostras ao laboratório.

6.9.3.2. Interpretação da Rotulagem e Condições de Armazenamento

A rotulagem inclui todos os rótulos e outros materiais escritos, impressos ou gráficos no recipiente do produto farmacêutico ou em qualquer embalagem ou invólucro em que esteja acondicionado, excepto o recipiente de transporte externo. A etiqueta descreve

ou refere-se à rotulagem no recipiente imediato ao produto farmacêutico (embalagem primária). No rótulo, recomenda-se a utilização da seguinte instrução de rotulagem:

- Rotulagem que declara “Proteger da humidade” significa que os produtos farmacêuticos devem ser armazenados num recipiente com não mais de 60% de humidade relativa. O produto farmacêutico deve ser fornecido ao paciente num recipiente resistente à humidade.
- Rotulagem que declara “ao abrigo luz” deve ter os produtos farmacêuticos fornecidos em embalagem que protege o produto dos raios solares.

6.10. Análise de dados e interpretação dos resultados

Para permitir uma interpretação adequada, os dados obtidos durante a colecta e teste de amostras devem ser resumidos e devidamente organizados em uma base de dados (como por exemplo planilhas *Excel* ou *softwares* para estudos epidemiológicos), vinculando cada amostra com todos os dados colectados e garantindo a consistência e segurança. Devem ser tomadas precauções adequadas para evitar erros. Para a análise de grandes conjuntos de dados, um *software* estatístico pode ser usado. Se relevante, a identificação pessoal dos indivíduos que participaram da pesquisa (por exemplo, compradores e vendedores) deve ser inserida no banco de dados usando apenas códigos. Usando a planilha de dados de amostragem faz-se a interpretação dos resultados, agrupando-os, em conformes e não conformes, por forma a dar informação científica para facilitar a tomada de acções regulamentares baseadas em evidências.

Uma vez que os resultados do estudo são compilados, avaliados e resumidos, deve ser preparado um relatório detalhado de Vigilância Pós-Comercialização, incluindo todos os resultados de testes para amostras colectadas, e posteriormente homologado por quem de direito. Vide o Anexo IV sobre os conteúdos do relatório do estudo.

6.11. Elaboração dos relatórios do estudo

Ao longo da realização dos estudos podem ser emitidos relatórios preliminares e de seguimento, antes da emissão do relatório final que contempla todas as análises feitas aos produtos. Os relatórios preliminares e de seguimento servem para fazer o monitoramento do estudo, mas também permite que sejam recomendadas e implementadas acções regulamentares urgentes.

No caso dos estudos serem realizados por outras instituições diferentes da ANARME, IP, estes relatórios de seguimento devem ser enviados a esta instituição, e a ANARME, IP, deve ser imediatamente informada caso ocorra algum desvio relacionado com os produtos em estudo ou qualquer outro desvio ao protocolo de estudo.

6.12. Acções regulamentares

Com base nas evidências colhidas durante o estudo serão tomadas acções regulamentares que podem envolver inspecções, amostragem e análises específicas, ou análises laboratoriais adicionais, emissão de alertas de qualidade a todos os meios disponíveis, recolha de produtos do mercado, investigação da causa do desvio (CAPA), entre outros.

7. Monitoria e Divulgação de Resultados

Os resultados de todos os estudos realizados no país devem ser aprovados pela ANARME, IP, antes da sua divulgação. Todos os resultados fora de especificação (OOS) devem igualmente ser comunicados a ANARME, IP, durante e depois da realização do estudo.

Os resultados devem ser divulgados o mais amplamente e abertamente possível, envolvendo todas as partes interessadas

e usando os meios adequados, podendo ser feito através de comunicados e conferências de imprensa, boletins, oficinas de trabalho, palestras entre outros, dependendo da urgência da comunicação. Os mesmos devem fornecer um *feedback* sobre a eficácia do sistema de garantia da qualidade, que pode influenciar as políticas nacionais, bem como o impacto sobre os indivíduos e a saúde pública.

De acordo com os resultados dos estudos são definidas e implementadas acções regulamentares, que devem ser monitoradas pela ANARME, I.P., para avaliar o grau de cumprimento das mesmas, por forma a responder aos objectivos dos estudos realizados.

CAPÍTULO III - Recolha de Produtos Farmacêuticos (RECALL)

Neste capítulo, são dadas orientações aos Titulares de Autorização de Introdução no Mercado, sobre os procedimentos para recolha de produtos farmacêuticos, face a indícios ou comprovação de desvio de qualidade que representam um risco, agravo ou consequência negativa à saúde, bem como por ocasião de cancelamento de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) relacionado à segurança e eficácia do produto.

8. Instrução para o Processo de Recolha

O processo de recolha de produtos farmacêuticos tem o seu enquadramento legal na Lei n.º 12/2017, de 8 de Setembro, Lei de Medicamentos Vacinas e Outros Produtos Biológicos e de Saúde para Uso Humano, no Despacho Ministerial de 27 de Outubro de 2009, Normas e Procedimentos para Boas Práticas de Importação, Distribuição e Exportação de Medicamentos e no Decreto n.º 29/2019, de 18 de Abril, Regulamento de Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos para Uso Humano.

O processo de recolha aplica-se a:

- Fabricantes, importadores, distribuidores, armazenistas, transportadores e todas as entidades envolvidas na cadeia de distribuição de produtos farmacêuticos.
- Todos produtos farmacêuticos, nomeadamente, medicamentos, vacinas e outros produtos biológicos e de saúde para uso humano.

As empresas titulares de AIM, bem como as demais entidades envolvidas na cadeia de distribuição, desde a produção até ao consumo, são solidariamente responsáveis pela manutenção da qualidade, segurança e eficácia dos produtos até ao consumidor final, a fim de evitar riscos e efeitos adversos à saúde.

8.1. Princípios

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de produtos farmacêuticos é responsável por garantir a manutenção da qualidade, segurança e eficácia, em toda a cadeia de distribuição de um produto, desde a sua autorização de comercialização.

Sempre que houver suspeita ou comprovação de desvio de qualidade, o Titular de AIM, pode, voluntariamente, iniciar com processo de recolha dos produtos farmacêuticos em causa sob sua titularidade, informando previamente a ANARME, IP.

A ANARME, IP, poderá também, sempre que houver suspeita ou comprovação de desvio de qualidade que pode resultar no risco para a saúde dos consumidores, mandar a recolha de produtos farmacêuticos ao titular da AIM.

8.2. Classificação dos riscos à saúde

Os riscos à saúde a que os utilizadores podem estar expostos, são classificados em:

Classe I: Situação na qual existe uma alta probabilidade de que o uso ou exposição ao produto farmacêutico possa causar risco à saúde, acarretando morte, ameaça à vida ou

danos permanentes, assim como produtos proibidos nos termos da Lei n.º 12/2017, de 8 de Setembro (ex: produto diferente da rotulagem, produto com teor incorrecto com graves consequências médicas, injectáveis ou soluções oftálmicas estéreis com contaminação microbiológica, produto contaminado com outras substâncias químicas perigosas, produto com falta de eficácia para uma condição de risco a vida, produto para diagnóstico com resultado falso negativo para uma condição clínica grave, equipamento médico de diagnóstico e terapêutico para situação grave, entre outros).

Classe II: Situação na qual existe alta probabilidade de que o uso ou exposição ao produto farmacêutico possa causar agravo temporário à saúde ou reversível por tratamento medicamentoso (ex: rotulagem e folheto informativo com informação incorrecta, contaminação microbiana de produtos não estéreis, produto com impurezas significativas, contaminação cruzada e de partículas, produto fora das especificações em termos de doseamento, estabilidade, dissolução, fecho inadequado de embalagem com resistência a crianças, falta de eficácia ou desempenho de produtos ou dispositivos para condições clínicas que não constituem ameaça a vida, entre outros).

Classe III: Situação na qual existe baixa probabilidade de que o uso ou exposição ao produto farmacêutico possa causar consequências adversas à saúde (ex: embalagem sem número de lote, fecho defeituoso, deterioração microbiana, sujidade ou detritos, material particulado);

A recolha de produtos farmacêuticos é obrigatória sempre que houver suspeita ou confirmação de que o uso ou exposição ao mesmo possa acarretar o risco da Classe I e II.

8.3. Processo de recolha

A recolha pode ser iniciada como resultado de um relatório ou reclamações sobre a qualidade, segurança ou eficácia de um produto farmacêutico, notificados ao titular de AIM ou à ANARME, IP, de várias fontes, que podem ser fabricantes, distribuidores, farmácias, profissionais de saúde e público em geral.

A recolha de produtos farmacêuticos pode também ser iniciada como consequência dos resultados de testes analíticos efectuados pelo fabricante ou pela ANARME, IP, cujos resultados de um determinado lote não esteve conforme as especificações como doseamento, impurezas, dissolução, entre outros.

A recolha de produtos farmacêuticos produzidos fora de Moçambique, pode ser iniciada pelo fabricante no país de origem ou por autoridades reguladoras internacionais.

Qualquer situação relacionada com a Classe de risco I e II deve ser notificada à ANARME, IP, num prazo de 24 horas após a recepção da notificação ou reclamação, e as da Classe III, num prazo de 72 horas. A notificação deve ser feita mediante a submissão do formulário de notificação de desvio da qualidade, disponível na ANARME, IP, incluindo um parecer toxicológico ou terapêutico ou decisão regulatória (se houver) antes de iniciar a recolha.

No caso em que uma situação de risco da Classe III ocorrer num final de semana ou feriado, o titular de AIM deve tomar medidas adequadas para bloquear ou colocar em quarentena os *stocks* existentes antes de iniciar a recolha.

Após a decisão do titular de AIM ou da ANARME, IP em se proceder à recolha, deve-se preencher o formulário de notificação de início de recolha, disponível na ANARME, IP, e submeter à ANARME, IP. Esta deverá informar outras partes interessadas sobre a decisão da recolha.

8.4. Recolha voluntária

A recolha voluntária pode ser desencadeada pelo titular de AIM ou fabricante por qualquer incidente que afecte a qualidade, segurança e eficácia do lote/produto em questão, tais como:

- i. se o lote ou lotes não estiverem em conformidade com as especificações regulamentares durante o estudo de estabilidade pós-comercialização;
- ii. se o lote for considerado defeituoso durante a investigação da reclamação de mercado;
- iii. se durante qualquer investigação, for observado que o desvio de qualidade sob investigação pode ter impacto adverso na qualidade do lote já liberado ou introduzido no mercado (por exemplo, possibilidade de contaminação, mistura, degradação, etc).
- iv. se for observada qualquer alteração não comum durante a inspecção visual das amostras de retenção, que indicam um impacto na qualidade do produto após a investigação.
- v. se os relatórios de vigilância pós-comercialização/relatórios de farmacovigilância indicarem que existe um sério risco de segurança associado ao produto.

8.5. Recolha estatutária ou legal:

A recolha estatutária ou legal pode ser accionada em resposta à direcção ou mandato ANARME, IP, numa das seguintes situações:

- i. para recolher o produto/lote que não esteja em conformidade com os termos do registo ou que de alguma forma viole a legislação em vigor no país, como por exemplo medicamentos de baixo padrão, entre outros.
- ii. para recolher produtos farmacêuticos que tenham sido proibidos de circular no país.
- iii. rotulagem e/ou materiais promocionais, que não estejam em conformidade com a Lei do Medicamento e demais legislação aplicável.

8.6. Níveis de Recolha

Ao determinar o nível de recolha de produtos farmacêuticos, deve-se ter em conta o risco associado que motivou a recolha, os canais pelos quais os produtos farmacêuticos foram distribuídos e o nível em que a distribuição ocorreu. Existem 3 níveis de recolha nomeadamente distribuidor a grosso, retalhista e consumidor.

Nível grossista: Inclui todas as partes envolvidas na distribuição a grosso de produtos farmacêuticos.

Nível retalhista: inclui todas as farmácias hospitalares públicas e privadas, farmácias comunitárias, investigadores e instituições de pesquisa, médicos, dentistas e outros profissionais de saúde e outros pontos de venda, por exemplo postos de medicamentos, ervanárias e rede de comércio geral.

Nível do consumidor: inclui pacientes e outros consumidores. No caso de consumidores conhecidos, deve-se estabelecer o contacto com estes por forma a garantir a devolução do produto a recolher.

8.7. Estratégia da Recolha

Ao definir a estratégia de recolha, o titular de AIM ou fabricante deve mencionar o seguinte:

- a) o nível proposto na cadeia de distribuição onde será feita a recolha. Se a recolha se estender apenas ao nível do grossista, deve ser apresentada justificativa para não inclusão do retalhista;

b) no caso da recolha ao nível do consumidor, as seguintes informações adicionais devem ser mencionadas:

- a localização dos canais de distribuição de recolha para os consumidores;
- o mecanismo de reembolso proposto nos canais de distribuição da recolha, as condições de reembolso (aplicáveis a produtos abertos, produtos expirados ou produtos importados em paralelo) e métodos de reembolso (por meio de dinheiro, notas de crédito ou substituição de produtos, entre outros);

c) o método de notificação;

d) a forma que a recolha será comunicada aos clientes, por exemplo através de cartas, divulgação em *sites* institucionais ou outros meios de comunicação disponíveis;

e) como os utilizadores foram instruídos em relação ao produto recolhido;

f) se o produto deve ser devolvido, explicar o mecanismo do processo de devolução;

g) se a recolha irá criar uma escassez do produto no mercado que poderá impactar o consumidor;

h) o plano de descarte proposto para os produtos retirados, sejam destruídos, reconicionados ou devolvidos ao fabricante externo ou local. A inutilização do produto recolhido é da responsabilidade do titular de AIM ou fabricante e deve ser feita nos termos do regulamento de eliminação dos produtos farmacêuticos em vigor;

i) notificar a ANARME, IP antes da eliminação do produto. O método de eliminação proposto será revisto e a ANARME, IP poderá optar por testemunhar a incineração, na presença de outras autoridades competentes.

j) após a eliminação do produto, o titular de AIM ou fabricante deve submeter à ANARME, IP, o auto de incineração.

CAPÍTULO IV - Procedimento de Alerta Rápido e Recolha

9. Mensagem de Alerta

O titular de AIM deverá veicular mensagem de alertas aos consumidores, informando sobre a periculosidade ou nocividade do (s) lote (s) dos produtos por ele colocado no mercado, nos casos definidos como de Classe I e II.

A mensagem de alerta não deve conter menções promocionais e deve ser previamente aprovada pela ANARME, IP, salvo em situação de extrema urgência de protecção à saúde pública.

A mensagem de alerta deverá ser expressa de forma clara e compreensível aos consumidores, descrevendo o tipo de desvio e os riscos a eles inerentes, bem como estabelecendo os meios de comunicação a serem usados. A carta pode ser direccionada aos profissionais de saúde.

Em adição à mensagem do titular AIM, a ANARME, IP, pode emitir uma circular ou alerta ao público a todos os níveis.

A mensagem de alerta emitido pelo titular de AIM deve estar timbrada, datado e assinada. O texto da carta de alerta pode incluir:

- a) descrição do medicamento: nome do produto; número de registo; nome do fabricante, apresentação; forma farmacéutica; número (s) de lote e data de validade;
- b) perigos e riscos associados ao produto: o motivo da recolha deve ser explicado de forma concisa. Deve ficar claro que uma maior distribuição ou uso do produto deve cessar imediatamente;
- c) instruções para a retirada do produto: o mecanismo de devolução, descarte ou correcção e reembolso do produto.
- d) número de telefone para contacto directo.

Para recolhas do nível de retalhista, o titular de AIM deve ter a confirmação da devolução de todo o estoque disponível dos consignatários, usando o modelo II. Uma vez que um distribuidor deve ter registos de rastreabilidade de lote, é aceitável que o Distribuidor envie o Formulário aos seus clientes e faça o acompanhamento com os que não responderem.

As responsabilidades do titular de AIM com outros distribuidores e/ou fabricante, deve ser definida por acordo mútuo entre as partes.

Se a segurança do público estiver envolvida e a distribuição for limitada, o titular de AIM poderá entrar em contacto directo com os clientes, por telefone, seguida de mensagem de alerta. A mensagem deve ser mantida por um período não inferior a três meses, para garantir que o produto ainda em trânsito, a caminho do retalhista ou do hospital, seja adequadamente gerido e colocado em quarentena.

9.1. Comunicado de Imprensa aprovado pela ANARME, IP

O alerta rápido para o público é geralmente reservado para perigos classificados como Classe I e, quando apropriado, Classe II, ou situação em que outros meios para controlar o perigo pareçam inadequados. O alerta rápido para o público pode ser emitido por meio de canais apropriados, que podem incluir um comunicado de imprensa aprovado pela ANARME, IP.

Todas as declarações de comunicado à imprensa associadas a um desvio de qualidade e recolha de um produto devem ser aprovadas pela ANARME, IP, antes da publicação na imprensa para evitar pânico desnecessário ao público e consumidores, ou falhas de comunicação.

As informações que devem ser incluídas nas declarações aos *media* são:

- a) descrição clara do problema;
- b) informações claras do produto, identificando o uso do produto;
- c) efeitos possíveis (sem criar medo ao consumidor);
- d) o que o consumidor deve fazer;
- e) dados da empresa e detalhes de contacto da (s) pessoa (s) responsável (s).

8.3. Responsabilidades do titular de AIM e do fabricante

O titular de AIM e o fabricante têm responsabilidades em relação à retirada de produtos em três áreas gerais:

- a) na manutenção de registos e no estabelecimento de procedimentos que ajudarão a facilitar a recuperação, caso tal acção seja necessária;
- b) em assumir a responsabilidade primordial de implementar o *recall* na situação em que é necessário e
- c) em investigar o caso do desvio e recolha do produto e fornecer as acções correctivas e preventivas.

8.4. Registos do processo de recolha

O titular de AIM, os distribuidores e o fabricante devem manter registos de todos os produtos fabricados ou distribuídos por eles, de acordo com o seguinte:

- a) para fabricantes
 - Deve ser implementado um sistema através do qual os históricos completos e actualizados de todos os lotes de produtos, desde as matérias-primas até aos produtos acabados, são progressivamente registados;
 - O sistema deve permitir a determinação da utilização e descarte de todas as matérias-primas e produtos a granel.

b) para distribuidores

- Os registos de todas as vendas ou distribuição (incluindo amostras profissionais e exportação para outros países) de medicamentos, vacinas e/ou dispositivos médicos devem ser mantidos e acessíveis para permitir um rastreio completo e rápido de qualquer lote de um produto farmacêutico.
- Os registos completos referentes ao fabrico e distribuição devem ser mantidos por dois anos após a data da transação ou um ano após a data de validade do lote, o que for maior.

Além disso, o titular de AIM e o fabricante devem manter registos dos relatórios de problemas recebidos sobre cada produto. Os relatórios de problemas devem ser avaliados por pessoal competente e as medidas apropriadas tomadas. A avaliação de cada relatório e as medidas tomadas devem ser documentadas.

Todos os registos acima devem estar prontamente disponíveis e fáceis de seguir, a fim de acelerar uma recolha sempre que necessário. Uma cópia dos registos de fabrico / importação e distribuição deve ser enviada à ANARME, IP, sempre que for efectuada uma recolha.

Em casos de produtos farmacêuticos comercializados em Moçambique, o importador e/ou o distribuidor será responsável por estabelecer uma ligação com o titular AIM e o fabricante para cumprir as directrizes e decisões de recolha da ANARME, IP.

O titular de AIM deve elaborar procedimentos para acções de recolha de acordo com as Directrizes das Boas Práticas aplicáveis. Todo o pessoal envolvido deve estar familiarizado com as suas responsabilidades em relação ao procedimento.

8.5. Relatório de Desvios de Qualidade

Nos casos em que a avaliação de um relatório de desvio da qualidade referente a um produto farmacêutico indica que pode ser necessária a sua retirada, o relatório deve ser encaminhado para a ANARME, IP, no prazo máximo de 30 dias incluindo produtos exportados. Qualquer lote de um produto formulado que tenha sido distribuído ou qualquer lote de matéria-prima que não cumpra as especificações de produto aprovadas ou um padrão relevante da Convenção de Inspeção Farmacêutica deve se abrir o desvio de qualidade, fazer a investigação, emitir relatório de desvio informando previamente a ANARME, IP.

8.6. Recolha

O titular de AIM é o principal responsável pela implementação da acção de recolha e por garantir a conformidade com o procedimento de recolha nos seus vários estágios. No entanto, nenhuma recolha, independentemente da classe de risco, deve ser realizada sem o consentimento da ANARME, IP. A empresa deve também nomear uma pessoa responsável para coordenar a recolha e o seu nome e número de telefone devem ser notificados à ANARME, IP.

Para a recolha da Classe I, o titular de AIM e o fabricante devem notificar os seus clientes num prazo de 24 horas após a decisão da recolha e colocar imediatamente em quarentena o *stock* não distribuído. O formulário de confirmação de recolha (modelo disponível na ANARME, IP), deve ser enviado a todos os consignatários para confirmar o *stock* disponível, e este deve estar disponível para os inspectores da ANARME, IP sempre que solicitado. As recolhas relativas aos desvios da Classe I, devem ser efectuadas dentro de um prazo acordado com a ANARME, IP, mas que não seja superior a 30 dias.

Para recolhas ao nível do consumidor, o titular de AIM e o fabricante devem estabelecer meios suficientes para a recolha de produtos retirados. As informações sobre a localização

dos canais de distribuição de recolha, o seu horário e duração de operação, condições de reembolso e método de reembolso devem ser comunicados aos consumidores por meios eficazes.

Os representantes do titular de AIM e do fabricante podem apoiar na recuperação do *stock* que é objecto de recolha.

O titular de AIM deve fornecer à ANARME, IP, um relatório preliminar, durante o processo de recolha para a monitoria do progresso dentro de 7 dias após o início da recolha. O relatório preliminar deve conter as seguintes informações:

- a) o número de organizações ou pessoas a quem o produto defeituoso foi fornecido;
- b) a data e os meios para notificá-los;
- c) o número de reclamações recebidas;
- d) os nomes dos do que não responderam;
- e) o *stock* devolvido;
- f) o *stock* que esteve em quarentena, aguardando retorno ao titular de AIM e
- g) o prazo estimado para a conclusão da recolha.

8.7. Mecanismo de reembolso

O titular de AIM e o fabricante devem estabelecer, onde aplicável, um mecanismo de reembolso para os produtos retirados.

8.8. Pós-recolha

Após o prazo determinado pela ANARME, IP, para concluir a recolha do produto, o titular de AIM deve fornecer a esta instituição o relatório final, a ser submetido até 15 dias depois desta data, devendo conter o seguinte:

- a) as circunstâncias que levaram à recolha;
- b) as medidas tomadas pelo requerente ou fabricante;
- c) a extensão da distribuição dos lotes relevantes em Moçambique e no exterior;
- d) os resultados da recolha
- e) o *stock* devolvido, corrigido, pendente;
- f) a quantidade utilizada pelos consignatários;
- g) a quantidade não localizada;
- h) a data de conclusão da recolha;
- i) a confirmação, quando praticável, de que os retalhistas devolveram todos os produtos ao titular de AIM ou fabricante e os clientes receberam a carta de retirada; e
- j) o método e comprovativo de inutilização dos produtos recolhidos.

No caso do titular de AIM ou fabricante não conseguir submeter o relatório final no prazo máximo de 15 dias após o final do processo de recolha, este deve relatar à ANARME, IP, o motivo, com explicações relevantes, e obter a sua aprovação para a extensão do prazo de submissão deste relatório. Após a conclusão da recolha, o relatório sobre os resultados da investigação sobre o desvio e a acção proposta a ser implementada no futuro para evitar uma recorrência do mesmo deve ser enviado a ANARME, IP, em tempo útil, não mais do que 30 dias após a recolha.

8.9. Avaliação e Verificação da eficácia do processo de recolha

A avaliação consiste numa verificação da eficácia da recolha e investigação do motivo da recolha, bem como das acções correctivas tomadas para evitar a recorrência do problema.

É da responsabilidade do titular de AIM e do fabricante garantir que a recolha seja eficaz.

A ANARME, IP, examina os relatórios de recolha para avaliação da eficácia do processo. Os registos da recolha podem ser inspeccionados e, em alguns casos, a ANARME, IP, pode entrar em contacto com um leque de clientes na lista de distribuição como forma de garantir que o titular de AIM cumpriu as suas responsabilidades na recolha. Se

a ANARME, IP, considerar que a recolha foi ineficaz, o titular de AIM e/ou fabricante será notificado a tomar as medidas apropriadas, incluindo a re-emissão do alerta.

8.10. Investigação dos motivos da recolha e início da acção com vista à mitigação

Após a conclusão da recolha, solicita-se ao titular de AIM e ao fabricante que forneçam um relatório da investigação sobre o problema e detalhes da acção correctiva proposta para evitar a recorrência do mesmo. Quando uma recolha é iniciada após uma notificação por autoridades reguladoras de outros países, o relatório deve ser fornecido com um resumo dos resultados da investigação e um resumo do processo de recolha.

8.11. Restabelecimento do fornecimento dos produtos

A qualidade dos produtos deve estar em conformidade com requisitos específicos, incluindo especificações do produto acabado, antes de retomar o fornecimento ao público. O titular de AIM e o fabricante devem obter a autorização da ANARME, IP, para voltar a distribuir o produto anteriormente recolhido, quando após a investigação se confirme que o produto não é impróprio.

8.13. Implementação da acção correctiva

O titular de AIM e o fabricante devem identificar a causa raiz do problema e implementar a devida acção correctiva. Além disso, medidas preventivas devem ser impostas para evitar a recorrência do problema no futuro. Em alguns casos, é necessário tempo suficiente para a pesquisa e desenvolvimento do produto para reformular ou alterar a embalagem ou excluir e/ou reduzir impurezas e produtos de degradação etc.

8.14. Submissão do relatório analítico

Após a implementação da acção correctiva e o subsequente fabrico ou importação do novo lote do produto, o titular de AIM deve apresentar o relatório (s) analítico (s) do novo lote, testado por um laboratório reconhecido pela ANARME, IP, como prova da qualidade do produto, se aplicável. Se o laboratório não tiver capacidade em termos de equipamento para analisar o produto, por exemplo, testagem de vacinas ou medicamentos de grande peso molecular, o fabricante pode realizar o teste e enviar os resultados à ANARME, IP, para verificação. Se a ANARME, IP, não estiver confortável com a qualidade do produto, poderá ser realizada a inspecção em BPF ao local de fabrico.

Os relatórios enviados serão avaliados pela ANARME, IP, e após a avaliação esta informará ao titular de AIM se os relatórios apresentados são satisfatórios.

8.15. Verificação da acção correctiva

Quando a ANARME, IP considerar satisfatórios os relatórios submetidos, as amostras do primeiro lote do produto serão colectadas para análise pela ANARME, IP, antes que o produto possa ser distribuído, de acordo com os procedimentos de testagem pré e pós-embarque em vigor. Assim que a ANARME, IP, aprovar a distribuição do produto, as amostras dos próximos dois lotes consecutivos deverão ser submetidas para análise, como parte do processo de verificação, se aplicável.

O custo da análise será suportado pelo titular de AIM e/ou fabricante. Sempre que necessário, a ANARME, IP pode solicitar a confirmação por um outro laboratório reconhecido.

CAPÍTULO V - Glossário

As definições abaixo aplicam-se aos termos usados nestas directrizes. Eles podem ter significados diferentes em outros contextos.

Amostra representativa: é a quantidade de amostra estatisticamente calculada, representativa do universo amostrado, tomada para fins de análise.

Amostra colectada em uma pesquisa de qualidade: refere-se a um produto de uma determinada apresentação (identificado pelo seu nome, composição qualitativa e quantitativa, relativas às substâncias activas e excipientes, forma farmacêutica, dosagem, número do lote, data de fabrico (se conhecido), prazo de validade, data de colecta e nome do fabricante ou detentor de registo ou AIM) colectadas no local de colecta de amostra específico. Isso significa que o mesmo produto colectado em dois locais diferentes representam duas amostras.

Armazenamento: é o acto ou efeito de guardar os Medicamentos, Vacinas, Produtos Biológicos e de Saúde até ao uso pelo paciente/utilizador final.

Desvio da Qualidade: Afastamento dos parâmetros de qualidade, estabelecidos para um produto.

Estabelecimento farmacêutico: é qualquer ponto licenciado ou não de venda ou fornecimento de produtos farmacêuticos para pacientes individuais ou outros fornecedores de produtos farmacêuticos.

Medicamentos: é toda a substância contida num produto farmacêutico empregue para modificar ou explorar sistemas fisiológicos ou estados patológicos em benefício da pessoa a quem se administra.

Produtos regulamentados: referem-se aos Medicamentos, Vacinas, Produtos Biológicos e de Saúde, que carecem de regulamentação no País.

Produtos farmacêuticos de baixa qualidade ou fora das especificações: são produtos farmacêuticos autorizados que não cumprem os padrões de qualidade ou as especificações estabelecidas pelas farmacopeias.

Produtos farmacêuticos não registados/não licenciados: são produtos farmacêuticos que não foram submetidos a avaliação e/ou aprovação para autorização de introdução no mercado (AIM) em que são vendidos/ distribuídos ou usados, sob reserva das condições autorizadas nos termos da regulamentação e legislação nacional ou regional.

Produtos farmacêuticos falsificados: são produtos farmacêuticos que indicam a sua identidade, composição ou origem de forma deliberadamente fraudulenta.

Plano de amostragem: é a informação detalhada de identificação dos locais de amostragem e produtos farmacêuticos a amostrar, número mínimo de unidades de dosagem a recolher por amostra, número de amostras por local de amostragem e número total de amostras por área. Também contém as instruções detalhadas para os colectores de amostras

Procedimento Operacional Padrão (POP): é toda a documentação e procedimentos relacionados com a amostragem, especificações, análises, equipamento, material e reagentes que garantam a realização de análises de boa qualidade.

Quarentena: é a área de retenção temporária de produtos farmacêuticos, a qual são retidos com a interdição do seu uso e que aguardam uma decisão regulamentar sobre a sua utilização ou incineração (destruição).

Temperatura de armazenamento: é a temperatura estabelecida pelo fabricante, listada na etiqueta do produto farmacêutico para o seu armazenamento e conservação adequado.

Transporte de amostras: é o processo de mover amostras de produtos farmacêuticos colectados entre o local de amostragem, laboratório e o armazenamento (PIB NAFDAC, 2016).

Validação: é o acto documentado que atesta que qualquer procedimento, processo, equipamento, material, actividade ou sistema, realmente é consistente e leva aos resultados esperados (Decreto n.º 29-2019, de 18 de Abril - Regulamento de Boas Práticas de Fabrico de Medicamentos para Uso Humano).

Veículos: é o meio de transporte (camiões adequados, comboios, autocarros, carros, aeronaves, vagões ferroviários, barcos e outros meios utilizados para transportar amostras de produtos farmacêuticos (PIB NAFDAC, 2016).

Vigilância Pós – Comercialização (PMS): é a avaliação e monitoria de produtos farmacêuticos depois de terem sido inicialmente aprovados e introduzidos no mercado.

Recolha/recall: Acção que visa a imediata e eficaz retirada do mercado, de determinado (s) lote (s) de medicamento/produto farmacêutico com indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade, que possa representar risco à saúde, ou por ocasião de cancelamento de registo, relacionado com a segurança e eficácia do produto, a ser implementada pelo detentor do registo/titular de AIM e seus distribuidores.

Relatório de Monitoria de Recolha de Medicamentos: documento periódico constante no (Modelo III) deste regulamento, pelo qual o detentor do registo informa à ANARME sobre o andamento da acção desde colecta até à sua conclusão.

9. Referências Bibliográficas

- DM. 54-2014 Estatuto do Laboratório Nacional do Controlo de Qualidade de Medicamentos;
- Lei de Medicamento 12/2017, de 8 de Setembro de 2017, Moçambique;
- *National Quality Assurance Policy (NQAP)* 2015;
- NAFDAC – *National Agency For Food & Drug Administration & Control, Pharmacovigilance and Post-Marketing Surveillance (PV/PMS) Directorate Guidelines For Post Marketing Surveillance In Nigeria*, 2018;
- NMRAS – *National Medicines Regulatory Authority. Guidelines For Post Marketing Surveillance In Sri Lanka*, 2015;
- OMS – Organização Mundial de Saúde. *Safety monitoring of medicinal products. The importance of pharmacovigilance. Genebra*, 2015.
- OMS - Organização Mundial de Saúde; Sistema Mundial de Vigilância e Monitorização da OMS para os produtos farmacêuticos de qualidade inferior e falsificados (*WHO Global Surveillance and Monitoring System for substandard and falsified medical products*), 2018;
- *Guidelines on Quality Control Testing of Antimalarial Medicines at NAFDAC ISO 17025 Accredited Laboratories*, 2018;
- *Guidelines on the conduct of surveys of the quality of medicines WHO Technical Report Series N.º 996*, 2016
- *NAFDAC Act Cap NL LFN 2004*;
- *WHO guidelines for sampling of pharmaceutical products and related materials.* (TRS No. 929, 2005) e;
- *World Health Organization (WHO), Department of Essential Medicines and Health Products, 20 Avenue Appia CH-1211 Geneva 27 Switzerland*, 2015;
- *Central Drugs Standard Control Organisation, Workshop on Recall & Rapid Alert System, held at New Delhi Office from 27 th to 30 th August 2012 organized by CDSCO in collaboration with WHO, India*, 2017;
- *NAFDAC GDP guidelines 2016 6. WHO Good practices for pharmaceutical quality control laboratories (WHO TRS No. 957*, 2010;
- *THE GUIDELINES on Recall & Rapid Alert System for Drugs including Biologicals and Vaccines, India*, 2017.

10. Anexos

Anexo I – Conteúdo do Protocolo de Estudo de Vigilância Pós-comercialização

1. Introdução

1.1. Justificativa

2. Objectivos do Estudo

2.1 Objectivo Geral

2.2. Objectivos Específicos

3. Revisão Bibliográfica

4. Metodologia do Estudo

4.1. Tipo de estudo

4.2. Duração do estudo

4.3. Selecção do (s) medicamento (s)

4.4. Selecção dos locais de estudo

4.5. Amostragem

4.6. Níveis de amostragem

4.7. Selecção dos pontos de amostragem

4.8. Critérios de substituição

4.9. Definição da amostra

4.10. Número de Unidades por Amostra

4.11. Cláusula sobre Confidencialidade /Consentimento informado

4.12. Registo de amostras

4.13. Envio e Armazenamento de Amostra

4.14. Regime/quadro de amostragem

4.15. Análise de Amostra

5. Cronograma de actividades de estudo

6. Responsabilidades do Estudo

7. Análise de Dados, Interpretação e Divulgação

7.1. Garantia da qualidade dos dados

7.2. Interpretação de dados

7.4. Divulgação dos resultados

8. Confidencialidade

9. Referências Bibliográficas

10. Anexos

Anexo II: Conteúdo do plano de actividades de pesquisa

1. Identificação do objectivo do estudo.

2. Elaboração do protocolo de estudo.

3. Consulta com as Autoridades Relevantes em Moçambique para o fornecimento de dados para a selecção de medicamentos e locais para o estudo.

4. Selecção de laboratórios de testagem.

5. Finalização do protocolo de testagem de acordo com os testes laboratoriais.

6. Realização de reunião com o ponto focal do Departamento de Comprovação de Qualidade do Medicamento para discutir o protocolo do estudo.

7. Preparação de planos de amostragem detalhados.

8. Preparação e teste piloto de instruções de colecta de dados e procedimentos, se necessário.

9. Treino e supervisão de pessoal de colecta de amostras.

10. Colecta de amostras e transporte para laboratórios de testagem.

11. Base de dados com informação sobre amostras colectadas (incluindo imagens digitalizadas ou fotografias da forma farmacêutica, etiqueta e folheto informativo).

12. Testagem de amostras.

13. Compilação de resultados.

14. Análise de dados.

15. Elaboração de relatórios.

16. Reunião a realizar com as partes interessadas apropriadas para discutir os resultados e as acções necessárias.

17. Finalização do relatório.

18. Impressão, distribuição e publicação dos resultados.

Anexo III: Conteúdo do relatório de ensaio analítico / certificado de análise

1. Nome e endereço do laboratório que realiza a testagem da amostra.

2. Nome e endereço do remetente do pedido de testagem.

3. Número / código do relatório de ensaio analítico / certificado de análise

4. Número de referência da amostra atribuído pelo laboratório e código atribuído à amostra no momento da amostragem (especificada no formulário de colecta de amostras e pacotes pertencentes a uma amostra).

5. Data em que a amostra foi recebida.

6. Nome da área / Estado / Zona / país onde a amostra foi colectada.

7. Nome do medicamento/produto de amostra (nome comercial que aparece no rótulo),

8. Forma farmacêutica, APIs, dosagem, tamanho da embalagem (por exemplo, número de comprimidos em um *blisters* e número de *blisters* na embalagem secundária, volume dum ampola e número de ampolas na embalagem secundária).

9. Descrição da amostra (descrição do medicamento/ produto e embalagem primária e secundária, tipo e material de embalagem do recipiente principal); se houver algum sinal de mau manuseio durante o transporte, deve ser mencionado.

10. Número de lote da amostra, data de validade e, se disponível, data de fabrico.

11. Quantidade de unidades recebidas para a amostra.

12. Nome e endereço completo do fabricante (conforme especificado no rótulo ou no folheto informativo).

13. Referência das especificações usadas para testar a amostra, incluindo os limites.

14. No caso de ser utilizada uma substância de referência para determinação quantitativa, a substância deve ser especificada (por exemplo, substância ou padrão de trabalho da Farmacopeia Britânica ou referência da Farmacopeia Americana).

15. Resultados de todos os testes realizados para a avaliação e interpretação dos resultados. É útil solicitar resultados numéricos sempre que possível, qualquer observação feita durante a testagem e os seguintes detalhes:

- Aparência
- Uniformidade, volume de enchimento para unidades individuais,
- Teste de dissolução, resultados para todos os comprimidos testados,
- Ensaio do conteúdo da (s) substância(s) activa(s)
- Teste de esterilidade
- Média e desvio padrão relativo (RSD);
- Deve haver o resultado OOS

16. O reexame requerido ou o relatório de investigação

17. Data em que a testagem foi concluída.

18. Conformidade da amostra com as especificações estabelecidas para o estudo de Vigilância Pós-Comercialização

19. Assinatura do chefe do laboratório ou pessoa autorizada.

Anexo IV: Estrutura do relatório final da pesquisa

I. Capa

II. Índice

III. Lista de abreviatura

IV. Resumo

1. Introdução

1.1. Definição do Problema

1.2. Justificativa

2. Objectivos do Estudo

2.1. Objectivo Geral

2.2. Objectivos Específicos

3. Revisão Bibliográfica**4. Metodologia do Estudo**

4.1. Tipo de Estudo

4.2. Duração da Pesquisa

4.3. Selecção do Produto Farmacêutico

4.4. Selecção dos Locais de Pesquisa

4.5. Metodologia de Amostragem

4.6. Selecção dos Pontos de Amostragem

4.7. Definição da Amostra

4.8. Número de Unidades Por Amostra

4.9. Registo de Amostras

4.10. Envio e Armazenamento de Amostras

4.11. Testes Realizados

4.12. Análise da Amostra

5. Resultados**6. Discussão****7. Conclusão****8. Recomendações****9. Constrangimentos****10. Referências Bibliográficas****11. Impressão, distribuição e publicação dos resultados****Siglas e Abreviaturas****ARM** – Autoridade Reguladora de Medicamentos**API** – Substância activa (*Active Pharmaceutical Ingredient - API*)**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado;**ANARME** – Autoridade Nacional Reguladora de Medicamentos;**BPF** – Boas Práticas de Fabrico;**LQAS** – Amostragem do lote para garantia da qualidade (*Lot Quality Assurance Sampling*);**GQ** – Garantia da Qualidade;**GMP** – Boas Práticas de Fabrico (*Good Manufacturing Practices*)**GMSM** – Sistema Mundial de Vigilância e Monitoria para os produtos farmacêuticos de baixa qualidade e falsificados (*Global Surveillance and Monitoring System for Substandard and Falsified Medical Products*);**MISAU** – Ministério da Saúde;**MedRS** – ferramenta electrónica para vigilância da qualidade de Medicamentos baseada no Risco (*Medicines Risk-based Surveillance*);**ONG** – Organização Não Governamental;**OOS** – Fora de especificação (*Out of Specification*);**OMS** – Organização Mundial da Saúde;**PMS** – Vigilância Pós-Comercialização (*Post-Marketing Surveillance*);**POP** – Procedimento Operacional Padrão;**PQM** – Promoção da Qualidade dos Medicamentos;**RAM** – Reacção Adversa a Medicamentos;**SF** – Baixa qualidade e falsificados (*Substandard and Falsified*);**USP** – Farmacopeia Americana (*United States Pharmacopoeia*).