



COLÉGIO DE ESPECIALIDADE DE ASSUNTOS
REGULAMENTARES

Candidatura ao Título de Especialista em Assuntos Regulamentares

Artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º726/2004
Perspetiva atual e futura

Susana da Silva Jorge Pires Guerra

Carteira Profissional 15923

Sócio L-10777

setembro 2017



Índice

1. Introdução	4
2. Enquadramento Legal: Nova Legislação de Farmacovigilância	8
3. Submissão electrónica de informações sobre medicamentos pelos titulares da AIM – Artigo 57.º	10
3.1 Requisito legal	10
3.2 Objectivo e benefícios	12
3.3 Medicamentos que se encontram dentro do âmbito do Artigo 57.º	14
3.4 Medicamentos que se encontram fora do âmbito do Artigo 57.º	15
4. Submissão inicial da informação sobre medicamentos	17
5. Manutenção da informação sobre os medicamentos	20
5.1 Manutenção da informação relativamente à QPPV	22
6. Como submeter a informação sobre os medicamentos para uso humano	23
7. Evolução do Artigo 57.º	29
8. Informação sobre os medicamentos – padrões ISO IDMP	30
8.1 Utilização da ISO IDMP no contexto regulamentar	31
8.2 Âmbito da ISO IDMP	32
8.3 Identificar medicamentos via formato ISO IDMP	34
9. Implementação da ISO IDMP através do SPOR	36
9.1 Implementação do SPOR	38
9.2 Benefícios da implementação do SPOR	39
10. Conclusão	40
11. Bibliografia	41



Índice de Figuras

Figura 1 -Estrutura do formato XEVPRM aquando do processo de submissão inicial do Artigo 57.º	17
Figura 2: Acesso ao EVWEB através da página da EudraVigilance.	25
Figura 3: Inserir, atualizar e enviar informação dos medicamentos através do formato XEVPRM	26
Figura 4. Padrões que integram a ISO IDMP	33
Figura 5. Visão geral dos elementos de dados da ISO IDMP	35
Figura 6: Imagem do Portal web SPOR.	36



Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
ANC	Autoridade Nacional Competente
EEE	Espaço Económico Europeu
EMA	Agência Europeia do Medicamento
EVWEB	EudraVigilance Web Reporting Application
FI	Folheto Informativo
ICSR	Individual Case Safety Report
ISO IDMP	International Organization for Standardization for the identification of medicinal products
MUH	Medicamento de Uso Humano
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAE	Post-authorisation efficacy study
PASS	Post Authorisation Safety Study
PGR	Plano de Gestão de Risco
PME	Pequenas e Médias Empresas
PRAC	Pharmacovigilance Risk Assessment Committee
DPSF	Dossier Principal do Sistema de Farmacovigilância
QPPV	Qualified Person Responsible for Pharmacovigilance
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RPS	Relatórios Periódicos de Segurança
SPOR	Substance, Product, Organisation and Referential
UE	União Europeia
XEVMPD	Extended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary
XEVPRM	Extended EudraVigilance Product Report Message

1. Introdução

A utilização de um medicamento comporta riscos clínicos, sociais e económicos que devem ser ponderados face aos benefícios esperados e tendo em conta as alternativas terapêuticas disponíveis.

Não existe nenhum medicamento 100% seguro⁽¹⁾, para todas as pessoas, em todas as circunstâncias. Neste sentido, a qualidade, segurança e eficácia de um medicamento são conceitos dinâmicos que adquirem significado no contexto da prática clínica.

Se no passado, o número de medicamentos tornava o compromisso entre o benefício clínico e o risco tolerável⁽²⁾, dado o limitado conhecimento, atualmente a renovação constante de alternativas terapêuticas faz-se sobretudo no sentido duma opção cada vez mais segura entre alternativas igualmente eficazes^(3,4). Hoje o desafio não constitui apenas a deteção e sinalização precoce dos problemas resultantes da utilização de medicamentos, mas também a rápida determinação dos seus verdadeiros benefícios e riscos.⁽⁵⁾

A avaliação integrada do balanço benefício-risco numa pessoa específica, implícita ou explicitamente, deve constituir a base de toda a decisão em saúde.⁽⁶⁾

Monitorização e avaliação de reações adversas

A aprovação de uma Autorização de Introdução no Mercado indica que a utilização do medicamento está associada a um balanço benefício-risco aparentemente aceitável, com base em estudos farmacotológicos e ensaios clínicos. A falta de representatividade destes estudos pré-autorização, em particular o reduzido tamanho e duração dos ensaios clínicos, bem como o rigoroso controlo e seleção dos doentes (crianças, idosos, gestantes, mulheres em período de amamentação, doentes com disfunções hepáticas ou renais, são grupos populacionais excluídos dos estudos), dificultam a deteção de reações adversas com longos tempos de latência ou associadas ao uso prolongado de um medicamento; reações adversas que resultam de interações farmacológicas (associações medicamentosas) ou que põem em risco apenas determinado grupo de doentes.⁽³⁾

O conhecimento do perfil de segurança do medicamento no momento da sua aprovação é limitado, pelo que a vigilância pós-comercialização é fundamental para uma avaliação efetiva do balanço benefício-risco da utilização do medicamento.

O impacto das reações adversas a medicamentos na saúde pública

As reações adversas a medicamentos (RAMs) representam apenas um de muitos problemas de segurança relacionados com o uso dos medicamentos, mas constituem uma das principais causas de morbilidade e mortalidade. Entre os diversos estudos que evidenciavam a incidência da mortalidade associada ao consumo de medicamentos, destaca-se o estudo de Lazarou, que identificou a iatrogenia medicamentosa como a 4ª causa de morte em meio hospitalar nos E.U.A. em 1994, à frente das mortes por doenças pulmonares e das mortes por acidentes⁽⁸⁾. Outros estudos revelam que as RAM são responsáveis por cerca de 5% dos internamentos hospitalares^(8,9,10), e podem ocorrer em cerca de 11% dos doentes internados nos hospitais.⁽⁸⁾

As RAM, estão relacionadas com o aumento do período de hospitalização, aumentando assim os custos associados aos cuidados de saúde.

Assim, a monitorização da segurança dos medicamentos pós-autorização revela-se fundamental para o conhecimento efetivo do perfil de segurança dos mesmos.

A monitorização da segurança dos medicamentos é designada por Farmacovigilância, que de acordo com a definição de 2002 da Organização Mundial de Saúde, é *a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, registo, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas, ou quaisquer outros problemas relacionados com medicamentos*. É uma peça chave na proteção dos doentes e da saúde pública, pois monitoriza o perfil de segurança dos medicamentos, intervindo no sentido de assegurar um balanço benefício-risco aceitável e reavaliando continuamente o uso de um medicamento relativamente às alternativas terapêuticas.⁽¹⁰⁾

¹ Uma reação adversa é uma resposta nociva e não intencional a um medicamento. Inclui erros de medicação, má utilização, exposição ocupacional e utilização dentro e fora dos termos da AIM.



A Farmacovigilância é um processo dinâmico e contínuo que tem de acompanhar todo o ciclo de vida do medicamento, não estando confinada a novos fármacos ou novas soluções terapêuticas, tem também um papel importante nos medicamentos genéricos e no acompanhamento de medicamentos mais antigos disponíveis no mercado, para os quais é sempre possível detetarem-se novas evidências relativas ao seu perfil de segurança.

A Organização Mundial de Saúde identifica como objetivos da Farmacovigilância:

- Melhorar os cuidados de saúde ao doente e a segurança associada ao uso dos medicamentos;
- Melhorar a saúde pública associada ao uso de medicamentos;
- Contribuir para a avaliação do benefício, efetividade e risco associado aos medicamentos;
- Encorajar o uso racional e custo efetivo dos medicamentos;
- Promover a comunicação de questões de segurança associada a medicamentos, aos profissionais de saúde e ao público.

Por ser essencial que a segurança de todos os medicamentos seja monitorizada durante toda a sua utilização na prática de cuidados de saúde, a legislação da União Europeia, exige que cada titular da Autorização de Introdução no Mercado, Autoridades Nacionais Competentes e a EMA operem em um Sistema de Farmacovigilância.

O Sistema de Farmacovigilância da UE funciona através da cooperação entre os Estados Membros Europeus, a Comissão Europeia e a Agência Europeia de Medicamentos, sendo esta última, que coordena o Sistema de Farmacovigilância Europeu.

A avaliação e a monitorização da segurança dos medicamentos, é da responsabilidade do *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) da EMA. Este Comité, é constituído por peritos na segurança dos medicamentos das autoridades regulamentares dos estados membros da União Europeia, peritos científicos nomeados pela Comissão Europeia e representantes dos Profissionais de Saúde e dos Associações de Doentes.



O PRAC, avalia todos os aspetos da gestão do risco de medicamentos de uso humano, incluindo a deteção, avaliação, minimização e comunicação relacionados com o risco de ocorrência de reações adversas, tendo em conta o efeito terapêutico do medicamento, modelo e avaliação dos estudos de segurança pós-autorização e auditoria de farmacovigilância.⁽¹¹⁾

Após a avaliação, o PRAC emite recomendações ao Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que serão consideradas por este, quando adotar opiniões relativas aos medicamentos autorizados através de procedimento centralizado, e ao *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human* (CMDh) quando este tomar posições sobre a utilização de medicamentos nos Estados Membros.

Responsabilidades do PRAC:⁽¹¹⁾

- solicitar, ao titular da AIM, um estudo de segurança pós-autorização (PASS), se existirem dúvidas quanto aos riscos do medicamento autorizado ou se os conhecimentos sobre a doença ou a metodologia clínica indicarem que as anteriores avaliações da eficácia podem ter de ser revistas;
- solicitar alterações ao Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto Informativo (FI) for forma a promover uma utilização segura do medicamento;
- suspender a comercialização de um medicamento, enquanto ocorre uma investigação;
- retirar a AIM de um medicamento;
- emitir recomendações, aquando da avaliação única dos Relatórios Periódicos de Segurança (PSUSA);
- emitir pareceres, a pedido dos Estados-Membros, quanto aos Planos de Gestão de Risco, Renovações e Alterações de Segurança Tipo II;
- atualiza a lista com as datas de referência da UE (Lista EURD) e a frequência da apresentação dos RPS para substâncias ativas contidas nos medicamentos na EU;
- monitorização mensal, da lista europeia de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.



2. Enquadramento Legal: Nova Legislação de Farmacovigilância

Com o intuito de aumentar a eficiência e a proatividade do Sistema de Farmacovigilância Europeu, reduzir a duplicação de esforços, simplificar os procedimentos, clarificar papéis e responsabilidades de todos os intervenientes, aumentar a transparência do Sistema Europeu de Farmacovigilância, garantir uma rápida decisão e ação harmonizada a nível europeu e otimizar a informação sobre medicamentos disponibilizada ao público em geral, surgiu a necessidade de racionalizar e dinamizar a legislação de farmacovigilância e de a adaptar à globalização do mercado farmacêutico.

Adotada pelo Parlamento Europeu, a Nova Legislação de Farmacovigilância, foi publicada em 31 de dezembro de 2010 no Jornal oficial da União Europeia e entrou em vigor em julho de 2012. Esta transcreve-se:

- na Diretiva 2010/84/UE de 15 de dezembro de 2010 que altera a Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001 e
- no Regulamento n.º 1235/2010 de 15 de dezembro que, por sua vez, altera o Regulamento n.º 726/2004 de 31 de março.

A Nova Legislação de Farmacovigilância, foi a maior mudança para a regulamentação de medicamentos para uso humanos na União Europeia desde 1995. Teve implicações significativas para os requerentes e titulares de AIM, bem como para os doentes, profissionais de saúde, autoridades reguladoras e Autoridades Nacionais Competentes.

De igual forma, a Nova Legislação de Farmacovigilância veio consolidar a EMA no seu papel centralizador e coordenador das atividades de farmacovigilância, assim como suporte técnico, regulamentar e científico dos Estados Membros e da Indústria Farmacêutica.



As atividades introduzidas com a Nova Legislação de Farmacovigilância, podem ser agrupadas em quatro áreas principais:

- *Recolha de informações essenciais sobre medicamentos*

- Plano de gestão de risco (PGR)
- Relatório periódico de segurança (RPS)
- Base de dados de RPS
- Estudos de segurança e eficácia pós-autorização (PASS/PAES)
- *Submissão eletrónica de informação sobre os medicamentos*
- Notificação de casos suspeitos de RAM pelos profissionais de saúde e doentes
- Dossier principal do sistema de farmacovigilância (DPSF)
- Requisitos para a notificação de cessação da comercialização ou retirada do mercado
- Pesquisa na literatura médica

- *Análise e compreensão de dados e informações*

- Reforçar a deteção de sinal
- Melhorar a Eudravigilance
- Medicamento sujeito a monitorização adicional

- *Ações regulamentares para salvaguardar a saúde pública*

- Alterações propostas pelos comités científicos e impostas pelos organismos oficiais
- Reforçar os procedimentos por arbitragem

- *Comunicação com os intervenientes*

- Publicação de informações sobre os medicamentos
- Coordenação sobre as comunicações de segurança
- Audições públicas

3. Submissão eletrónica de informações sobre medicamentos pelos titulares da autorização de introdução no mercado – Artigo 57.º

3.1 Requisito legal

Um dos principais objetivos da Nova Legislação de Farmacovigilância, refere-se à submissão eletrónica de informações sobre os medicamentos, à EMA, por parte de todos os titulares de AIM de medicamentos para uso humano, no EEE, isto é, na UE e nos países que não fazem parte desta, como a Islândia, Liechtenstein e Noruega.

Trata-se de um requisito legal introduzido pelo n.º2 do Artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º726/2004, posteriormente alterado pelo Regulamento (EU) n.º1235/2010 e o Regulamento (EU) n.º1027/2012.

Segundo o Artigo 57.º

“1. A Agência fornece aos Estados-Membros e às instituições da Comunidade os melhores pareceres científicos possíveis sobre qualquer questão relativa à avaliação da qualidade, da segurança e da eficácia dos medicamentos para uso humano ou veterinário que lhe seja apresentada em conformidade com as disposições da legislação comunitária em matéria de medicamentos.

Para tal, a Agência desempenha, nomeadamente através dos seus comités, as seguintes tarefas:

(...)

l) Criar uma base de dados sobre os medicamentos, acessível ao público em geral, e assegurar a sua atualização e gestão de forma independente em relação às empresas farmacêuticas; a referida base de dados deve permitir a busca de informações cuja inclusão no folheto informativo já tenha sido autorizada; conterá também uma secção consagrada aos medicamentos autorizados para uso pediátrico; as informações facultadas ao público devem ser formuladas de forma adequada e compreensível;

(...)



2. A base de dados prevista na alínea l) do n.º1 contém, nomeadamente, o resumo das características do medicamento, o folheto informativo destinado ao doente ou ao utilizador e as informações contidas na rotulagem. Deve ser desenvolvida por etapas, tendo prioritariamente em vista os medicamentos autorizados ao abrigo do presente regulamento, bem como os medicamentos autorizados ao abrigo do Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/83/CE e do Capítulo 4 do Título III da Diretiva 2001/82/CE. Esta base de dados deve ser alargada, em seguida, a qualquer medicamento introduzido no mercado comunitário.

A base de dados conterà, se for caso disso, referências a informações sobre os ensaios clínicos em curso ou já concluídos existentes na base de dados clínicos prevista no artigo 11.º da Diretiva 2001/20/CE. A Comissão, em concertação com os Estados-Membros, elaborará orientações sobre os dados que poderão ser incluídos e os que serão disponibilizados ao público.”

Este requisito legal de submissão eletrónica de informação sobre os medicamentos autorizados para uso humano, deve ser feito à EMA através do formato eletrónico referido como formato do Artigo 57.º ou formato *eXtended EudraVigilance Product Report Message* (XEVPRM).

De igual forma, os titulares das AIM, estão também obrigados a manter atualizadas as informações submetidas sobre os medicamentos (como por exemplo, alterações aos termos da AIM, transferências de titularidade, extensões de AIM, etc.) e a notificar a EMA sobre quaisquer medicamentos recentemente autorizados.



3.2 Objetivo e Benefícios

A submissão de informação sobre os medicamentos, tem por objetivo criar um inventário central europeu com a informação de todos os medicamentos autorizados para uso humano no EEE, por forma a apoiar as Autoridades Nacionais Competentes da UE e a EMA de várias formas diferentes, como por exemplo:⁽¹²⁾

- *Melhorar a análise de dados e gestão de sinais de farmacovigilância na Europa, especificamente por:*

- apoiar a codificação dos dados relativos às substâncias e medicamentos presentes nas notificações de Reações Adversas a Medicamentos (RAM) submetidas no sistema EudraVigilance, a fim de suportar as atividades de gestão dos sinais de farmacovigilância e a realização de análises de dados.

- *Facilitar a coordenação de decisões e ações regulamentares, a fim de salvaguardar a saúde pública, por exemplo:*

- apoiar os procedimentos de arbitragem;
- apoiar as atividades de monitorização da literatura científica;
- estabelecer um repositório de Relatórios Periódicos de Segurança (RPS);
- apoiar no cálculo das taxas de farmacovigilância cobradas aos titulares das AIM;
- facilitar as inspeções das Autoridades Nacionais Competentes (partilhando a informação quanto à localização do Dossier Principal do Sistema de Farmacovigilância, por exemplo);
- publicação da lista de contactos dos Titulares das AIM para questões relacionadas com farmacovigilância e publicação da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.



- *Comunicar de forma eficaz com as partes interessadas através de:*

- fortalecer a transparência e a comunicação com as partes interessadas da EMA, através da criação, na Web, de um portal europeu dos medicamentos, permitindo o acesso a dados de segurança;
- apoiar a troca eficaz de dados dentro da rede da UE e com parceiros internacionais;
- apoiar a comunicação entre o PRAC (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*) e a indústria farmacêutica;
- apoiar as comunicações de ações para facilitar o acesso a medicamentos em caso de rutura de medicamentos.



3.3 Medicamentos que se encontram dentro do âmbito do Artigo 57.º

Como já foi referido anteriormente, todos os titulares das AIM devem submeter à EMA informações sobre todos os medicamentos de que sejam titulares de uma AIM no EEE.^(14,17)

- medicamentos autorizados por procedimento nacional;
- medicamentos autorizados por procedimento centralizado;
- medicamentos autorizados por procedimento descentralizado;
- medicamentos autorizados por procedimento de reconhecimento mútuo.

É importante referir, que mesmo que um medicamento esteja autorizado no EEE mas que possa não estar a ser comercializado, a informação sobre este medicamento deve ser submetida de igual forma.



3.4 Medicamentos que se encontram fora do âmbito do Artigo 57.º

Contudo, existem medicamentos para os quais não é necessário a submissão da sua informação, são medicamentos que se encontram fora das obrigações legais presentes no n.º2 do Artigo 57.º, do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Estes medicamentos são:

- medicamentos experimentais;
- medicamentos para os quais a autorização de introdução no mercado não é válida;
- medicamentos à base de plantas (registo de utilização tradicional);
- medicamentos homeopáticos registados por pedido de registo simplificado especial (Artigo 14.º da Diretiva 2001/83/CE);
- medicamentos abrangidos pelo âmbito do Artigo 5.º da Diretiva 2001/83/CE *“medicamentos fornecidos para satisfazer um pedido de boa fé não solicitado («pedido de uso compassivo»), elaborados de acordo com as especificações de um profissional de saúde autorizado e destinados a um doente determinado sob a sua responsabilidade pessoal direta”*
- medicamentos importados/distribuição paralela (n.ºs 3 e 4 do Artigo 76.º da Diretiva 2001/83/CE);
- medicamentos autorizados fora do EEE ou seguindo um procedimento não comunitário.

Contudo os medicamentos que se encontram fora do âmbito das obrigações legais presentes no n.º2 do Artigo 57.º do Regulamento n.º 726/2004, podem ser submetidos e mantidos voluntariamente à EMA, de acordo com os requisitos de farmacovigilância que devem cumprir.

É o caso dos *medicamentos à base de plantas* registados no âmbito de um procedimento de registo simplificado (registo de utilização tradicional) com base no artigo 16.ºA da Diretiva 2001/83/CE e dos *medicamentos homeopáticos*, registados através de um registo simplificado especial nos termos do n.º 1 do Artigo 14.º da Diretiva 2001/83/CE.



Os detentores de registos de utilização tradicional de medicamentos à base de plantas, devem cumprir com os requisitos de farmacovigilância previstos no Título IX da Diretiva 2001/83/CE, por essa razão os detentores destes registos devem submeter a informação destes medicamentos utilizando o formato do Artigo 57.º ou formato XEVPRM. Outra das suas obrigações é o de manter atualizadas estas informações.^(17,19)

Relativamente aos *medicamentos homeopáticos*, de acordo com o n.º3 do Artigo 16.º da Diretiva 2001/83/CE, os requisitos de farmacovigilância previstos no Título IX da mesma Diretiva devem ser aplicados a estes medicamentos, com exceção dos medicamentos homeopáticos registados por registo simplificado especial previsto no n.º 1 do Artigo 14.º da Diretiva 2001/83/EC.^(17,19)

Portanto, de acordo com a legislação, não há obrigação para os detentores de medicamentos homeopáticos por registo simplificado especial, de notificar reações adversas a medicamentos. Assim, não é necessário a submissão da informação de medicamentos homeopáticos registados por registo simplificado especial no XEVMPD.^(17,19)

4. Submissão inicial da informação sobre os medicamentos

Numa fase inicial, foi solicitado a todos os titulares de AIM, que submetessem à EMA as informações sobre todos os seus medicamentos de uso humano aprovados, através do formato XEVPRM, até ao dia 2 de julho de 2012.

A partir dessa data, foi solicitado aos titulares de AIM para submeterem as informações sobre as novas autorizações de introdução no mercado concedidas após o dia 2 de julho de 2012, no prazo de 15 dias de calendário a contar da data da notificação da concessão da AIM pela Autoridade Nacional Competente.^(12,15,17)

As informações sobre os medicamentos, são submetidas eletronicamente no *eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (XEVMPPD), através do formato XEVPRM. Estas mesmas informações, são automaticamente processadas e gravadas de uma forma estruturada no XEVMPPD, como se pode observar na Figura 1.

Description	Name/Value	
EV Code	Authorised	
Type	Insert	
Operation Type	MAH	Field is Mandatory
Master File Location	QPPV	
PhV enquiry email		Field must have a specified value
PhV enquiry Phone		Field must have a specified value
Sender Local Code		
Info Date		
Authorisation Country Code		Field is Mandatory
Authorisation Procedure		Field is Mandatory
Authorisation Status		
Authorisation Number		Field must have a specified value
Authorisation/Renewal Date		Field must have a specified value
MRP/DCP/EMEA Number		
EU Number		
Legal Basis		
Orphan Drug		
Additional Monitoring		
Invalidated Date		Field must have a specified value
Full Presentation Name		Field is Mandatory
Product Short Name		Field is Mandatory Optional
Product INN/Common Name		Field is Mandatory Optional
Product Company Name		Field must have a specified value
Product Strength Name		
Product Form Name		
Package Description		
Comment		
Medicinal Product Types (-)		Section is Mandatory
Authorised Pharmaceutical Forms (-)		Section is Mandatory
Pharmaceutical Products (-)		Section is Mandatory
Drug ATCs (-)		Section is Mandatory
Drug Indications (-)		Section is Mandatory
Previous EV Codes (-)		
Product Attachments (-)		Section is Mandatory

Figura 1: Estrutura do formato XEVPRM quando do processo de submissão inicial do Artigo 57.º

Fonte: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/restricted/> (Acedido em: setembro 2017)



Ao inserir nova informação sobre um novo medicamento, temos de preencher os seguintes campos, alguns deles obrigatórios:⁽¹³⁾

1. Informação sobre o titular da autorização de introdução no mercado:
 - Nome e morada do Titular da AIM;
 - Descrição do tamanho da empresa, isto é, indicar se é uma pequena ou média empresa (PME).
2. Informação sobre do nome e contactos da Pessoa Qualificada de Farmacovigilância (QPPV).
3. Informação sobre a localização do Dossier Principal do Sistema de Farmacovigilância.
4. Detalhes da autorização de comercialização e do seu status:
 - Procedimento de autorização de introdução no mercado;
 - Base legal da autorização de introdução no mercado;
 - País de autorização de introdução no mercado;
 - Número de registo da autorização de introdução no mercado;
 - Data de autorização/renovação e data do levantamento da suspensão, se aplicável.
 - Status da autorização de introdução no mercado.
 - Número de processo (Reconhecimento mútuo/Descentralizado ou Nacional).
 - Designação de medicamento órfão.
 - Data da retirada/revogação/suspensão da AIM, se aplicável.
5. Descrição do nome (fantasia) do medicamento.
6. Descrição das propriedades farmacodinâmicas do medicamento, que deve incluir:
 - O(s) código(s) ATC.
7. Descrição do tipo de medicamento.
8. Descrição das indicações terapêuticas do medicamento:
 - Indicações terapêuticas codificadas no *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA),
 - Declaração de que o medicamento é "autorizado para uso pediátrico";



9. Informação da composição qualitativa e quantitativa do medicamento, onde consta a:

- Descrição da(s) substância(s) ativa(s) e dos excipientes;
- Descrição da dose (quantidade) da(s) substância(s) ativa(s) e excipientes.

10. Forma farmacêutica.

11. Vias de administração.

12. Descrição do(s) dispositivo(s) médico(s) associados a medicamentos de terapia avançada de acordo com o Regulamento (CE) n.º 1394/2007, se aplicável.

13. Cópia eletrónica da última versão aprovada do Resumo das Características do medicamento (RCM), incluindo a data da revisão, número da versão e idioma do documento.

A maioria das informações disponíveis no XEVMPD, são codificadas com base num conjunto de terminologias controladas, como é o caso das vias de administração, formas farmacêuticas entre outras.

5. Manutenção da informação sobre os medicamentos

A manutenção da informação sobre os medicamentos, já submetida, é outra das obrigações dos titulares das AIM segundo o n.º2 do Artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

De 16 de junho de 2014 até 31 de dezembro de 2014, os titulares das AIM tiveram de atualizar, completar e melhorar a qualidade das informações submetidas à EMA sobre os medicamentos autorizados, e a partir do primeiro dia de 2015, os titulares das AIM começaram a notificar à EMA quaisquer alterações aos termos das autorizações de introdução no mercado, o mais rapidamente possível, num prazo máximo de 30 dias de calendário a contar da data em que as alterações tenham sido autorizadas. ^(12,15,17)

Mais especificamente, as notificações das alterações aos termos da autorização de comercialização, incluem:

- Extensões das autorizações de introdução no mercado, tal como definidas nos n.º 1 e 2 do Anexo I do Regulamento (CE) n.º 1234/2008:
 - Alterações à(s) substância(s) ativas(s);
 - Alteração da dosagem, forma farmacêutica e da via de administração.

- Alterações aos termos das AIM, conforme estabelecido no Regulamento (CE) n.º 1234/2008, que afeta os seguintes elementos de dados estruturados XEVPRM:
 - Secção 1. do RCM: Nome do medicamento, por exemplo, alteração do nome (de fantasia) do medicamento;
 - Secção 2. do RCM: Composição qualitativa e quantitativa, por exemplo, alterações na substância ativa de uma vacina sazonal, pré-pandémica ou pandémica contra a gripe humana;
 - Secção 3. do RCM: Forma farmacêutica, por exemplo, alteração a uma forma farmacêutica, que não resulta numa "nova forma farmacêutica";



- Secção 4.1 do RCM: Indicações terapêuticas, por exemplo, adição de uma nova indicação terapêutica ou alteração da existente;
 - Secção 4.2 do RCM: Posologia e modo de administração (apenas no modo de administração), por exemplo, alteração do modo de administração;
 - Secção 5.1 do RCM: Propriedades farmacodinâmicas, por exemplo, alteração do código ATC;
 - Secção 6.1 do RCM: Lista dos excipientes, por exemplo, alteração ou adição de excipiente(s);
 - Secção 7. do RCM: Titular da Autorização de Introdução no Mercado, por exemplo, alteração do nome e/ou endereço do titular da AIM.
-
- Transferências de titularidade de AIM.
-
- Suspensão/levantamento da suspensão, revogação ou retirada de uma AIM concedida na UE, devido às seguintes situações:
 - a AIM não foi renovada pela Autoridade Competente;
 - não foi feito um pedido para renovação, pelo titular da AIM, ou
 - a AIM expirou devido à *Sunset Clause*.
-
- Renovação da Autorização de Introdução no Mercado.
-
- Notificação do último RCM aprovado, onde quaisquer alterações levam a uma revisão significativa do conteúdo das seguintes seções:
 - Secção 4.1 Indicações terapêuticas que não têm impacto direto na codificação MedDRA da indicação;
 - Secção 4.2 Posologia e modo de administração (excepto a via de administração);
 - Secção 4.3 Contraindicações;
 - Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização;
 - Secção 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação;
 - Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento;
 - Secção 4.8 Efeitos indesejáveis;



- Seção 4.9 Sobredosagem.

- Alteração da localização do Dossier Principal do Sistema de Farmacovigilância (DPSF) e os dados para contacto para questões de Farmacovigilância.
- Alteração do nome e dados para contacto da Pessoa Qualificada Responsável pela Farmacovigilância (QPPV) em conformidade com o n.º 4 do Artigo 4.º do Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão.

5.1 Manutenção da informação relativamente ao QPPV

Desde o dia 1 de fevereiro de 2016, que os titulares de AIM já não necessitam de notificar às Autoridades Competentes, mediante a apresentação de uma alteração do Tipo IAin, as alterações administrativas da Pessoa Qualificada Responsável pela Farmacovigilância (QPPV) e da localização do Dossier Principal do Sistema de Farmacovigilância (DPSF)^(13,15,18).

Estas alterações relativamente ao QPPV e/ou à localização do Dossier Principal do Sistema de Farmacovigilância, devem ser notificadas imediatamente à EMA através da base de dados do Artigo 57.º e no prazo máximo de 30 dias a contar da data em que a alteração se aplica.

Segundo as orientações da Comissão: *“Uma vez que o base de dados do Artigo 57.º é funcional, as alterações no QPPV, incluindo dados para contato (números de telefone e fax, código postal e endereço de e-mail) e alterações na localização do DPSF (rua, cidade, código postal, país) podem ser apenas atualizadas através da base de dados do artigo 57.º (sem a necessidade de submeter uma alteração). Quando o Titular da Autorização de Introdução no Mercado aproveitar para atualizar a informação acima indicada através da base de dados do Artigo 57.º, o titular da AIM deve indicar na autorização de comercialização que a informação atualizada desses dados foi atualizada na base de dados.”*

6. Como submeter a informação sobre os medicamentos para uso humano

Os titulares de AIM, são obrigados a enviar informações sobre os seus medicamentos autorizados à Agência Europeia do Medicamento. Esta informação é submetida ao *eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (XEVMPPD) através do formato *eXtended EudraVigilance Product Report Message* (XEVPRM).

As informações podem ser enviadas através da EudraVigilance Gateway ou através da ferramenta de entrada de dados da EMA designada por EVWEB.

Para ambos os modos de transmissão, e por forma a garantir a qualidade dos dados submetidos na base de dados EudraVigilance, pelo menos um utilizador de cada empresa ou grupo de empresas deve ter o curso de formação em *eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (XEVMPPD).

Para além desta formação, os titulares da AIM são obrigados a registar-se no sistema EudraVigilance, por forma a garantir que as medidas de privacidade e de segurança são implementadas e que os princípios de integridade, responsabilidade e disponibilidade dos dados são respeitados.

Só depois da formação e do registo na EudraVigilance é que se pode dar início ao processo de submissão da informação de medicamentos autorizados.

A EudraVigilance é a base de dados de farmacovigilância e a rede de processamento de dados da União Europeia, que apoia:

- um intercâmbio, processamento e avaliação seguros dos ICSRs (*Individual case safety reports*) relacionados com os medicamentos autorizados na UE e os medicamentos experimentais estudados em ensaios clínicos autorizados na UE;
- a deteção, avaliação e gestão de sinais;
- a publicação proativa de informações sobre reações adversas em conformidade com a legislação de proteção de dados pessoais na UE;
- a submissão eletrónica de informações de medicamentos autorizados na UE;



- o fornecimento de informações sobre medicamentos experimentais pelo promotor antes de completar um pedido de ensaio clínico na UE.

A EudraVigilance Gateway e a ferramenta de entrada de dados do *eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary* (XEVMPD), designada por EVWEB, são ambos, componentes da EudraVigilance.

O objetivo da EudraVigilance Gateway, é operar um único portal comum europeu, para receber submissões regulamentares de forma totalmente automática e segura, incluindo todos os aspetos de privacidade, autenticação, integridade e a não repudição de todas as transações em farmacovigilância.

A transmissão da informação para a EudraVigilance Gateway pode ser feita de dois modos:

- Modo de transmissão Gateway;
- Modo de transmissão Web Trader.

No *modo de transmissão Gateway* as empresas têm uma base de dados de farmacovigilância compatível com a guideline ICH E2B(M)² que permite gerar e receber ICSR assim como transmitir eletronicamente os ICSRs através de uma gateway local que cumpre os padrões ICH M2₃ e que foi testada com a EudraVigilance Gateway, com sucesso.

O *modo de transmissão Web Trader* é uma ferramenta integrada na EudraVigilance Gateway, desenhado pela EMA, para facilitar a submissão electrónica pelas pequenas e médias empresas (PMEs).

O modo de transmissão Web Trader é aplicável a empresas que não possuem uma solução de gateway local que permita a ligação à EudraVigilance Gateway.

² E2B(M): Data Elements for Transmission of Individual Case Safety Reports

³ ICH M2 gateway recommendation for the electronic standards (for the) transmission (of) regulatory information (ESTRI).

EVWEB

Os titulares de autorização de introdução no mercado também podem usar a ferramenta de entrada de dados do XEVMPD, conhecida como EVWEB, para enviar informações. Esta ferramenta foi desenvolvida pela EMA para facilitar a submissão eletrónica pelas pequenas e médias empresas (PMEs), mas também pode ser usada por qualquer outra empresa, de forma segura.

A EVWEB permite aos utilizadores registados, criar, enviar e visualizar os XEVPRM e as mensagens de confirmação (*acknowledgement messages*) assim como a possibilidade de consultar a informação sobre os medicamentos.^(12,16)

Os utilizadores registados podem aceder ao EVWEB entrando no ambiente de produção ou XCOMP (teste) através da página da web EudraVigilance.



Figura 2: Acesso ao EVWEB através da página da EudraVigilance.

Fonte: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/restricted/> (Acedido em: setembro 2017)

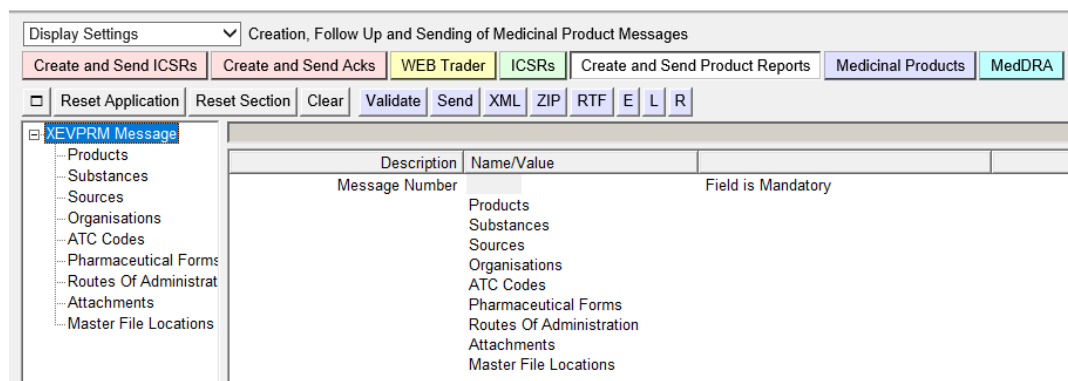


Figura 3: Inserir, atualizar e enviar informação dos medicamentos através do formato XEVRM

Fonte: <https://eudravigilance.ema.europa.eu/human/restricted/> (Acedido em: setembro 2017)

XEVMPD (eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary)

XEVMPD, também conhecido como a base de dados do Artigo 57.º, é uma base de dados desenhada para a recolha, notificação, codificação e avaliação da informação dos medicamentos autorizados para uso humano e medicamentos experimentais que estão ou foram estudados nos ensaios clínicos aprovados na EU, de forma padronizada e estruturada.

O seu principal objetivo é auxiliar as atividades de farmacovigilância no EEE, permitindo à EMA:

- criar uma lista de todos os medicamentos autorizados no EEE;
- identificar com precisão medicamentos, especialmente os que estão incluídos em notificação de reações adversas;
- uma coordenação regulamentar e monitorização de segurança dos medicamentos na UE e EEE.



XEVPRM (*eXtended EudraVigilance Product Report Message*)

O XEVPRM, é um ficheiro XML utilizado para inserir e manter informações sobre os medicamentos autorizados e os medicamentos experimentais, no XEVMPD.

Consiste num conjunto de vocabulários controlados que abrange um conjunto de elementos de dados necessários para que as empresas submetam informação relativamente a medicamentos autorizados de acordo com o Artigo 57.º do Regulamento n.º726/2004 e medicamentos experimentais.

A mensagem XEVPRM pode conter informação sobre:

- Produto(s): autorizado(s) ou em desenvolvimento
- Substância(s): autorizado(s) ou em desenvolvimento
- Fontes
- Organização: Titular da AIM ou promotor
- Código ATC
- Forma farmacêutica
- Vias de administração
- Anexos (por exemplo, RCM aprovado)
- Localização do Dossier Principal do Sistema de Farmacovigilância.

No mesmo XEVPRM pode ser adicionado mais do que um relatório de informação sobre um medicamento, mas para cada relatório deve ser indicado que tipo de operação se trata (por exemplo, se é um carregamento inicial ou uma atualização) e se é um medicamento autorizado ou experimental.

Os titulares de AIM, apenas podem enviar informação sobre os medicamentos para os quais tenham AIM. No caso da existência de uma empresa-mãe, esta pode submeter a informação sobre todos os medicamentos para os quais a empresa-mãe e as suas filiais tenham AIM, alternativamente a empresa-mãe também pode delegar nas suas filiais essa função, especialmente quando existem medicamentos autorizados por procedimento nacional.



Uma vez que a informação é enviada para a gateway da EMA, cada XEVPRM é processado pelo sistema EudraVigilance e é submetido a uma "validação técnica" automática, sendo que o resultado desta validação é automaticamente e eletronicamente comunicada à empresa através de um XEVPRM *acknowledgment*.

Posteriormente, a EMA executa a revisão de qualidade e integridade das informações do medicamento recebidas, em comparação com o Resumo das Características do Medicamento anexado.

7. Evolução do Artigo 57.º

Os Artigos 25.º e 26.º do Regulamento de Execução (UE) n.º520/2012 da Comissão exigem que tanto as Autoridades Nacionais Competentes, como os titulares de AIM e a EMA utilizem uma terminologia comum, assim como formatos e normas, aprovados a nível internacional, para a descrição, recuperação, apresentação, avaliação da relação benefício-risco, intercâmbio eletrónico e comunicação das informações de farmacovigilância dos medicamentos

Ao consultar estes dois artigos do Regulamento de Execução (UE) n.º520/2012 verifica-se que é feita uma referência específica aos padrões ISO de identificação e descrição dos medicamentos de uso humano (IDMP), que deverão ser implementados pelos intervenientes acima descritos.

A EMA encontra-se numa “fase de manutenção da transição” (transição para a implementação dos padrões ISO IDMP). durante a qual o foco está na manutenção da informação submetida sobre os medicamentos autorizados. ^(12,22)

Desde 16 de junho de 2014 até à implementação da ISO IDMP, os titulares das AIM estão obrigados a atualizar, completar e melhorar a qualidade da informação sobre medicamentos de uso humano submetida através do formato XEVPRM, em conformidade com os requisitos do n.º2 do Artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º726/2004, e a apresentar à EMA informações sobre todos os medicamentos para os quais os termos da AIM foram alterados na sequência de alterações, transferência, renovação, suspensão, revogação ou retirada da AIM no prazo máximo de 30 dias a contar da data em que as alterações foram autorizadas.

O processo “fase de manutenção de transição” continuará até à implementação dos padrões ISO IDMP. Nesta fase, a Agência atualizará o formato de envio de informação sobre os medicamentos de acordo com esses padrões.

A EMA substituirá o atual formato do Artigo 57.º/XEVPRM, pelos formatos, terminologias e padrões definidos pela ISO IDMP.



8. Informação sobre os medicamentos – padrões ISO IDMP

A ISO IDMP, surgiu da necessidade de harmonizar a descrição da informação sobre os medicamentos, por forma a facilitar a identificação e o intercâmbio de tal informação no contexto das atividades de farmacovigilância, por exemplo, na identificação de medicamentos que causam reações adversas. Verificou-se que a utilização de uma abordagem harmonizada, para identificar e descrever um medicamento envolvido numa reação adversa, era fundamental para assegurar uma análise exata e uma comunicação inequívoca entre as diversas partes envolvidas.

Embora a área impulsionadora inicial para o desenvolvimento desses padrões fosse a farmacovigilância, à medida que o projeto evoluiu, foi reconhecida a necessidade de expandir o alcance dos padrões no suporte de atividades regulamentares mais amplas, como por exemplo nos ensaios clínicos e nas inspeções, assim como na prática clínica, como a prescrição e a dispensa de medicamentos.

Assim a EMA encontra-se atualmente num processo de implementação de padrões desenvolvidos pela International Organization for Standardization (ISO) que especificam a utilização de definições padronizadas para a identificação e descrição dos medicamentos para uso humano (IDMP).⁽²⁰⁾

O objetivo é o de facilitar de forma robusta e consistente, o intercâmbio seguro da informação sobre os medicamentos.

A utilização destes padrões é um requisito regulamentar conforme definido nos Artigos 25.º e 26.º do Regulamento de Execução (UE) n.º520/2012 da Comissão, que obriga a utilização da ISO IDMP para o intercâmbio de informação sobre os medicamentos através da União Europeia.



De acordo com o Regulamento de Execução (EU) n.º520/2012 da Comissão “*A utilização de terminologia, formatos e normas acordados internacionalmente contribuirá para facilitar a interoperabilidade dos sistemas utilizados na realização das atividades de farmacovigilância e evitar a duplicação das atividades de tratamento da mesma informação. Deve igualmente permitir agilizar o intercâmbio de informações entre as autoridades regulamentares a nível internacional.*”

8.1 Utilização da ISO IDMP no contexto regulamentar

A implementação dos padrões da ISO IDMP nas diferentes áreas regulamentares proporcionará vários benefícios, entre eles:

- *Farmacovigilância*: as notificações das reações adversas irão ter como base um conjunto harmonizado de definições dos medicamentos, que permite uma melhor qualidade dos dados utilizados para a deteção de sinal, tornando a comunicação mais ágil assim como a tomada de decisões e ações regulamentares;
- *Submissões regulamentares*: a informação, de produtos e substâncias incluídos em submissões regulamentares, pode ser obtida através de um formato ISO IDMP compatível. Isto significa que a informação, de todos os medicamentos que foram submetidos como parte de um pedido, está disponível num formato padrão e bem compreendido.

Quais os benefícios:

- Os dados que são submetidos uma vez podem ser reutilizados;
- A informação sobre produtos e substâncias pode ser compartilhada entre os reguladores.
- *Ensaio clínico*: será possível aceder aos dados dos ensaios clínicos, melhorando a análise e a avaliação científica dos medicamentos. Também permitirá um acesso proativo e reativo aos dados dos ensaios clínicos, melhorando assim a comunicação e a transparência;



- *Boas práticas de fabrico (GMP)*: as inspeções aos locais de fabrico irá melhorar uma vez que os inspetores terão melhores informações disponíveis; relativamente à recolha de lotes, a padronização irá permitir que as substâncias e os produtos sejam identificados em todos os países permitindo uma identificação e retirada dos lotes do mercado mais rápida; e permite uma deteção mais rápida de medicamentos falsificados, uma vez que a padronização irá apoiar mecanismos de controlo de autenticidade dos medicamentos.

8.2 Âmbito da ISO IDMP

A ISO IDMP é composta por cinco padrões independentes, que estabelecem definições e conceitos para além de descrever os elementos de dados e as suas relações estruturais. Os cinco padrões específicos, que constituem a ISO IDMP são:

- **ISO 11238**: Elementos e estruturas de dados para identificação e intercâmbio de informação regulamentar sobre Substâncias;
- **ISO 11239**: Elementos e estruturas de dados para identificação e intercâmbio de informação regulamentar sobre formas farmacêuticas, unidades de apresentação, vias de administração e acondicionamento.
- **ISO 11240**: Elementos e estruturas de dados para identificação e intercâmbio de unidades de medida;
- **ISO 11616**: Elementos e estruturas de dados para identificação e intercâmbio de informação regulamentar sobre o Produto (RCM, FI e Cartonagem);
- **ISO 11615**: Elementos e estruturas de dados para identificação e intercâmbio de informação regulamentar sobre o medicamento.

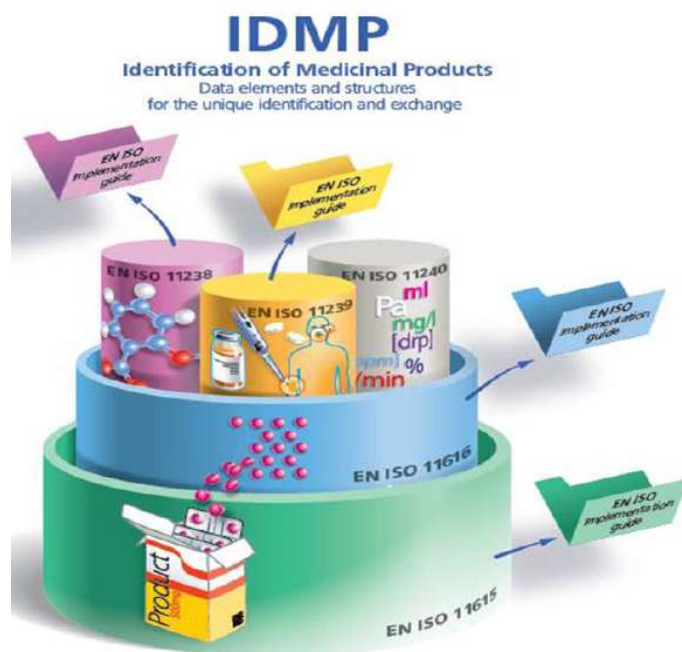


Figura 4. Padrões que integram a ISO IDMP

Fonte: ISO TC 215, Grupo de Trabalho 6 (Farmácia e Medicamentos), dezembro de 2014 (Acedido em: julho de 2017)



8.3 Identificar medicamentos via formato ISO IDMP

O elemento central do modelo IDMP é o medicamento e os 5 padrões que constituem a ISO IDMP abrangem todas as características do medicamento que são necessárias para o descrever e identificar. O modelo IDMP é composto pelos seguintes elementos:

- Nome do medicamento;
- Produto farmacêutico, que descreve os excipientes, forma farmacêutica, via de administração e dosagem;
- Informações clínicas, por exemplo, indicações terapêuticas, contraindicações, interações e efeitos adversos;
- Autorização de introdução no mercado (detalhes);
- Acondicionamento do medicamento, incluindo informação sobre o tipo de acondicionamento, lote de fabrico, condições de conservação, etc.;
- Fabricantes (fabricante do produto acabado e responsável pela libertação dos lotes).

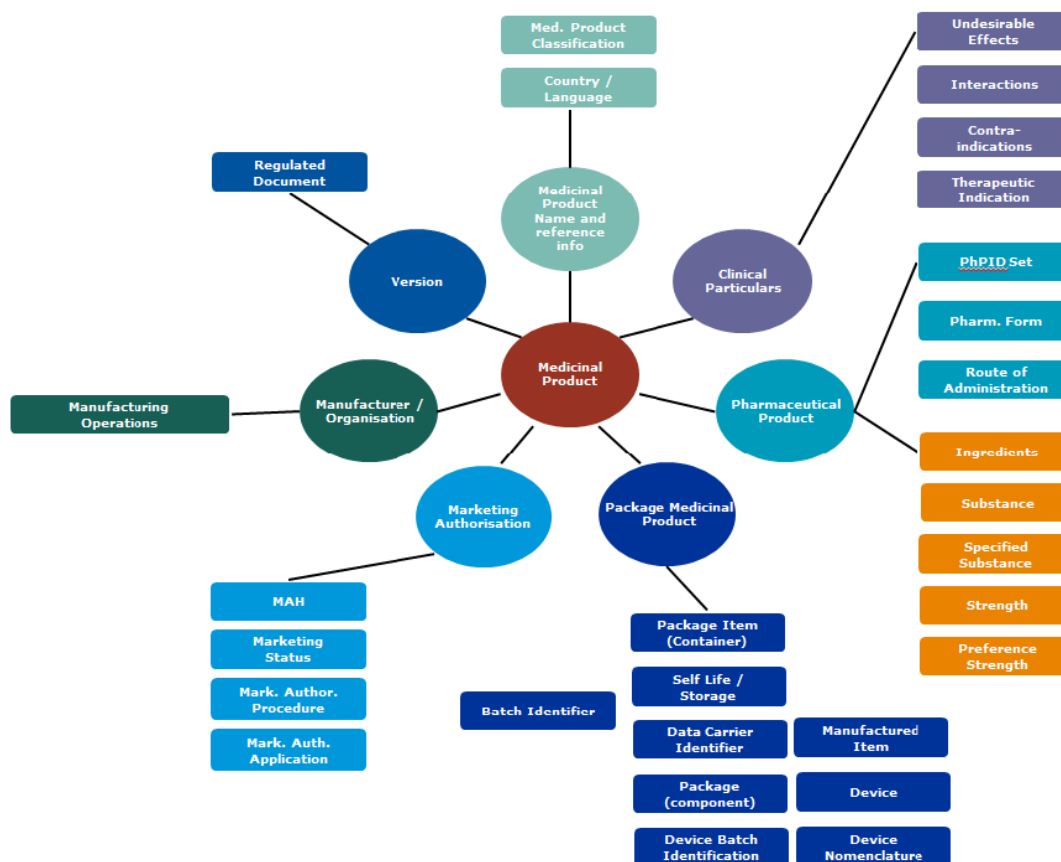
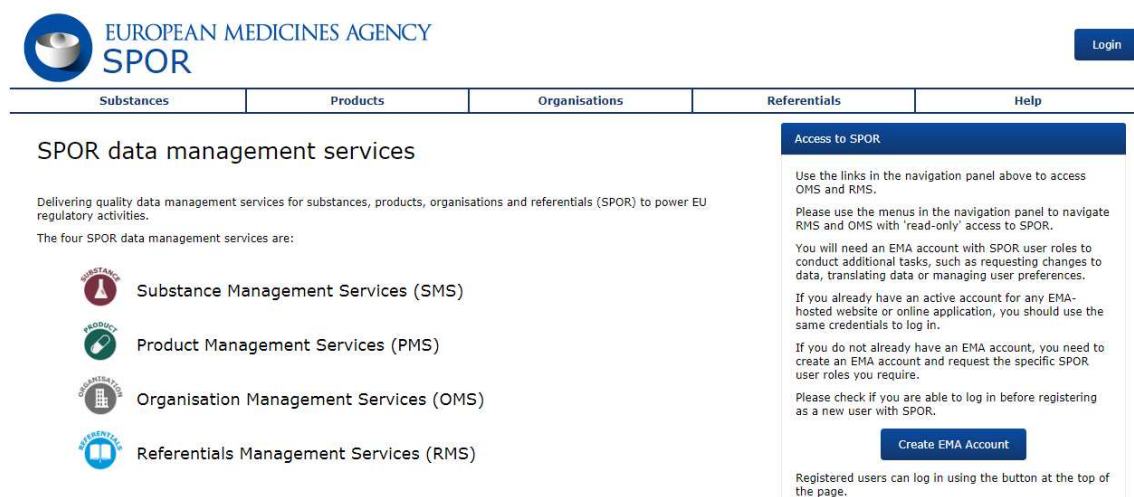


Figura 5. Visão geral dos elementos de dados da ISO IDMP⁽²⁰⁾

A ISO IDMP abrange todo o ciclo de vida do medicamento: medicamentos em desenvolvimento, em investigação, em avaliação e medicamentos autorizados.⁽²⁰⁾

9. Implementação da ISO IDMP através do SPOR (Substância, Produto, Organização e Referenciais)

A implementação dos padrões da ISO IDMP, pela EMA, será feita por fases, através de uma ferramenta de Gestão de Dados-Mestre (MDM – *Master Data Management*) que abrange quatro áreas relacionadas com o medicamento: Substâncias, Produtos, Organizações, Referenciais, designado por SPOR, acessível através de um portal web SPOR.⁽²¹⁾



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SPOR

Substances Products Organisations Referentials Help

SPOR data management services

Delivering quality data management services for substances, products, organisations and referentials (SPOR) to power EU regulatory activities.

The four SPOR data management services are:

- Substance Management Services (SMS)
- Product Management Services (PMS)
- Organisation Management Services (OMS)
- Referentials Management Services (RMS)

Access to SPOR

Use the links in the navigation panel above to access OMS and RMS.

Please use the menus in the navigation panel to navigate RMS and OMS with 'read-only' access to SPOR.

You will need an EMA account with SPOR user roles to conduct additional tasks, such as requesting changes to data, translating data or managing user preferences.

If you already have an active account for any EMA-hosted website or online application, you should use the same credentials to log in.

If you do not already have an EMA account, you need to create an EMA account and request the specific SPOR user roles you require.

Please check if you are able to log in before registering as a new user with SPOR.

Create EMA Account

Registered users can log in using the button at the top of the page.

Figura 6: Imagem do Portal web SPOR.

Fonte: <https://spor.ema.europa.eu/omswi/> (Acedido em: julho de 2017)

O SPOR é um serviço centralizado de dados-mestre Europeu, constituído por um conjunto de quatro projetos designados por Serviços de Gestão de Dados SPOR, que permitem uma gestão centralizada das quatro áreas dos dados-mestre de um medicamento:



Substance Management Services (SMS)



*Dados das **S**ubstâncias:* dados e definições harmonizados para identificar exclusivamente os excipientes e materiais que constituem o medicamento



Product Management Services (PMS)



*Dados do **P**roduto:* dados e definições harmonizados para identificar exclusivamente o medicamento com base em informações regulamentadas (por exemplo, AIM, acondicionamento e informações do medicamento)



Organisations Management Services (OMS)



*Dados da **O**rganização:* dados que incluem o nome e morada das organizações, tais como Titular da AIM, promotor, Autoridade reguladora, Fabricantes.



Referentials Management Services (RMS)



*Dados **R**eferenciais:* listas de terminologias (vocabulário controlado) utilizadas para descrever atributos do produto (forma farmacêutica, unidades de medida, vias de administração).

Enquanto os padrões ISO IDMP estão relacionados com os medicamentos para uso humano, o SPOR aplica-se tanto a medicamentos de uso humano como para medicamentos veterinários.



9.1 Implementação do SPOR

Como já foi referido, a implementação dos padrões ISO IDMP através dos serviços de gestão de dados SPOR, será faseada, sendo que numa primeira fase serão implementados os serviços de gestão de dados dos referenciais (RMS) e das organizações (OMS) que vão estabelecer os alicerces para a implementação subsequente dos padrões ISO IDMP nos serviços de gestão de dados dos produtos (PMS) e das substâncias (SMS).⁽²¹⁾

A submissão e manutenção da informação relativa aos medicamentos de uso humano autorizados na UE e EEE, é mandatária desde julho de 2012. Esta submissão e manutenção da informação dos medicamentos tem por base um formato *eXtended EudraVigilance Product Report Message* (XEVPRM), que coloniza o *eXtended Eudravigilance Medicinal Product Dictionary* (XEVMPD). Como consequência dos requisitos legais estabelecidos na legislação, o formato XEVPRM será substituído pelo formato ISO IDMP.

O formato ISO IDMP, é uma extensão da informação atualmente disponível no XEVMPD. Adicionalmente, são introduzidas algumas diferenças conceptuais, que deverão ser consideradas aquando da migração dos dados.



9.2 Benefícios da implementação do SPOR

A padronização da informação por si só, não é suficiente para obter benefícios. Os benefícios do SPOR serão obtidos progressivamente, à medida que todas as fases do SPOR forem concluídas e desde que outras oportunidades de integração sejam implementadas (via CESSP, Portal EU dos Ensaio Clínicos).

Os benefícios chave são:

- Ações regulamentares e tomadas de decisão mais rápidas e eficientes, graças à melhoria da integridade e credibilidade dos dados, permitindo um impacto positivo na saúde pública (recolha de produto, informações de segurança, por exemplo);
- A revisão, avaliação e aprovação dos dados, leva a um aumento da qualidade dos dados e a uma simplificação das práticas de gestão dos mesmos;
- Os requisitos regulamentares podem ser cumpridos de uma forma mais eficaz, reduzindo os silos de dados e melhorando a interoperabilidade em todos os sistemas da UE;
- Uma vez que a Indústria Farmacêutica só precisa de fornecer dados regulamentares uma única vez, pois posteriormente estes dados serão reutilizados em diferentes procedimentos e reguladores, poderão ser alcançadas poupanças e eficiências operacionais.

10. Conclusão

Quando um medicamento obtém uma Autorização de Introdução no Mercado, o seu perfil de segurança no momento da sua aprovação é limitado, pelo que a monitorização pós-comercialização é fundamental para uma avaliação efetiva do balanço benefício-risco da sua utilização.

Com a submissão eletrónica da informação sobre os medicamentos autorizados no EEE, requisito legal introduzido pelo n.º2 do Artigo 57.º do Regulamento (CE) n.º726/2004, posteriormente alterado pelo Regulamento (EU) n.º1235/2010 e o Regulamento (EU) n.º1027/2012, tornou-se possível a criação de um inventário central europeu com a informação de todos os medicamentos autorizados de uso humano, a base de dados do Artigo 57.º, que permitiu melhorar a análise de dados e gestão de sinais de farmacovigilância na Europa, facilitar a coordenação de decisões e ações regulamentares, a fim de salvaguardar a saúde pública e promover uma comunicação mais eficaz com as partes interessadas.

Com o fim de implementar os formatos, terminologias e padrões definidos pela ISO IDMP, a EMA irá substituir o atual formato do Artigo 57.º/XEVPRM, pelos padrões da ISO IDMP, por forma a ir ao encontro do definido nos Artigos 25.º e 26.º do Regulamento de Execução (UE) n.º 520/2012 da Comissão, harmonizando a descrição da informação sobre os medicamentos por forma a facilitar a identificação e o intercâmbio de tal informação no contexto das atividades de farmacovigilância.

A implementação dos padrões da ISO IDMP, pela EMA, será feita por fases, através de uma ferramenta de Gestão de Dados-Mestre (MDM – Master Data Management) que abrange quadro áreas relacionadas com o medicamento: Substâncias, Produtos, Organizações, Referenciais, designado por SPOR.

Estas alterações permitirão que as ações regulamentares e tomadas de decisão sejam mais rápidas e eficientes, graças à melhoria da integridade e credibilidade dos dados, permitindo um impacto positivo na saúde pública.



11. Bibliografia

1. From the Uppsala Monitoring Centre. A Review of Viewpoint Part 1 and Part 2. Bruce Hugman. Uppsala Monitoring Centre, Uppsala, Sweden. 2005. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/7780407_From_the_Uppsala_monitoring_centre_a_review_of_viewpoint_part_1_and_part_2
2. GHARAIBEH, M..N. [et al.] - Adverse drug reactions: a review. *Drug Inf J.* 32 (1998) 323-338.
3. EDWARDS, I.R.; BIRIELL, C. - Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 10: 2 (1994) 93-102.
4. EVANS, S.R. [et al.] - Preventing adverse drug events in hospitalized patients. *Ann Pharmacother.* 28 (1994) 523-7. Co-autores: PESTOTNIK, S.L.; CLASSEN, D.C.; HORN, S.D.; BASS, S.B.; BURKE, J.P.
5. Pharmacovigilance in International Health. Chapter 6. IN: *The Importance of Pharmacovigilance Safety Monitoring of Medical Products.* W.H.O. Uppsala Monitoring Center. 2002.
Disponível em: <http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4893e/7.html>
6. WALLER, P.C.; EVAN, S.J.W. - A model for the future conduct of pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 12 (2003) 17-29.
7. NUNES, R. - Ética na relação com o doente. IN: SERRÃO, D. e NUNES, R. *Ética em Cuidados de Saúde.* Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Porto Editora. 1998.



8. LAZAROU, J.; POMERANZ, B.H.; COREY, P.N. - Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 279: 15 (1998) 1200-1205.
9. EINARSON, T.R. - Drug related hospital admissions. Ann Pharmacother. 27 (1993) 832-840.
10. MUEHLBERGER, N.; SCHNEEWEISS, S.; HASFORD, J. - Adverse drug reaction monitoring - cost and benefit considerations part I: frequency of adverse drug reactions causing hospital admissions. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 6: suppl 3 (1997) S71-S77.
11. Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Rules of Procedure. 3 March 2013. EMA/PRAC/567515/2012 Rev.1.
12. Data submission of authorised medicines in the European Union. Outlines on Article 57(2) of Regulation (EC) No 726/2004. 23 February 2015. EMA/471367/2014, Rev. 1
13. Legal notice on the implementation of Article 57(2) of Regulation (EC) No. 726/2004. "Electronic submission of information on medicinal products for human use by marketing authorisation holders to the European Medicines Agency". 5 February 2016. EMA/505633/2011, Rev. 2
14. Submissão eletrónica de informações sobre medicamentos pelos titulares da autorização de introdução no mercado Artigo 57.º, n.º 2, do Regulamento (CE) n.º 726/2004. 5 de fevereiro 2016 EMA/765533/2014, Rev.1
15. Detailed guidance on the electronic submission of information on medicinal products for human use by marketing authorisation holders to the European Medicines Agency in accordance with Article 57(2) of Regulation (EC) No. 726/2004. Chapter 3.II: XEVPRM User Guidance. 19 April 2017. EMA/135580/2012



16. eXtended EudraVigilance Medicinal Product Dictionary (XEVMPD) Data-Entry Tool (EVWEB) user manual Version 5.4
17. Electronic submission of Article 57(2) data. Questions & Answers (Q&As). Version 1.11. 6 July 2017. EMA/159776/2013
18. Regulatory Information 01/2016 - Variations - Article 57 database. European Commission. Ref. Ares(2016) 354783. 22 January 2016.
19. Traditional herbal medicinal products and simplified registrations for homeopathic medicinal products: pharmacovigilance requirements and EudraVigilance access. Note for clarification. 1 March 2017. EMA/80556/2017
20. Introduction to ISO Identification of Medicinal Products, SPOR programme. 29 November 2016. EMA/732656/2015.
21. Introduction to SPOR data services. EMA. 4 August 2016. SPOR data services project team.
22. Transition plan from Article 57/XEVMPD data submission to SPOR. Organisation, referential and substance data submissions by marketing authorisation holders and sponsors of clinical trials. 3 October 2016. EMA/492403/2016.

https://ec.europa.eu/health/human-use/pharmacovigilance_en (Acedido em: julho de 2017)

http://www.adrreports.eu/pt/monitoring_EU.html (Acedido em: julho de 2017)

<http://www.ema.europa.eu/ema/> (Acedido em: julho de 2017)

Diretiva 2010/84/UE de 15 de dezembro de 2010

Diretiva 2001/83/CE de 6 de novembro de 2001

Regulamento (UE) N.º 1235/2010 de 15 de dezembro de 2010

Regulamento (CE) N.º 726/2004 de 31 de março de 2004

Regulamento de Execução (UE) N.º 520/2012 de 19 de junho de 2012