



Ordem dos Farmacêuticos

# BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Guia de Boas Práticas Regulamentares

Alexandra Pêgo, Ana Araújo, Ana Maria Tomé, Ana Rita Gonçalves, Ana Stricker Varela,  
Anabela Ventura, Cecília Lima, Clara Soares Lopes, Cláudia Bicho, Dulce Gonçalves,  
Fátima Antunes, Isabel Nunes, Lurdes Neto, Madalena Arriegas, Madalena Maria,  
Maria João Freire, Maria João Mendes, Olga Calado, Patrícia Rodrigues, Rosa Amaral

Dezembro 2009





Ordem dos Farmacêuticos

# BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Guia de Boas Práticas Regulamentares

Alexandra Pêgo, Ana Araújo, Ana Maria Tomé, Ana Rita Gonçalves, Ana Stricker Varela,  
Anabela Ventura, Cecília Lima, Clara Soares Lopes, Cláudia Bicho, Dulce Gonçalves,  
Fátima Antunes, Isabel Nunes, Lurdes Neto, Madalena Arriegas, Madalena Maria,  
Maria João Freire, Maria João Mendes, Olga Calado, Patrícia Rodrigues, Rosa Amaral

Dezembro 2009



## Índice

<b>1.INTRODUÇÃO</b>	<b>3</b>
<b>2.RESPONSABILIDADES</b>	<b>4</b>
<b>3.ORGANIZAÇÃO</b>	<b>7</b>
<b>4.PROCEDIMENTOS OPERATIVOS NORMALIZADOS</b>	<b>13</b>
<b>5.MONITORIZAÇÃO DE SEGURANÇA</b>	<b>14</b>
5.1.Fontes de informação	15
5.2.Detecção e avaliação do sinal/reavaliação da relação benefício-risco	44
5.3.Acção regulamentar	49
5.4.Comunicação	55
<b>6.FORMAÇÃO</b>	<b>61</b>
<b>7.GESTÃO DOCUMENTAL</b>	<b>62</b>
<b>8.AUDITORIAS</b>	<b>66</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>69</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>80</b>
<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>81</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>85</b>



## 1.Introdução

A farmacovigilância é uma actividade de saúde pública que consiste na detecção, registo e avaliação das reacções adversas a medicamentos (RAM) para, com base no estudo sistemático e pluridisciplinar das suas acções, determinar a sua incidência, gravidade enexo de causalidade. A monitorização e garantia da segurança dos medicamentos dependem do papel activo desempenhado por todas as partes envolvidas no circuito do medicamento: o titular da autorização de introdução no mercado (AIM) do medicamento, as autoridades competentes, os profissionais de saúde e os doentes/consumidores.

Ao titular da AIM cabe assegurar a criação, manutenção e gestão de um sistema de farmacovigilância, regulamentado a nível nacional e europeu, que lhe possibilite o total cumprimento das suas obrigações legais e que garanta, deste modo, a autenticidade e a qualidade dos dados de segurança para uma avaliação contínua da relação benefício-risco associada aos seus medicamentos.

Neste capítulo procurou compilar-se um conjunto de documentos e informação, que permitam ao titular da AIM avaliar a sua área de farmacovigilância face às exigências regulamentares. Foram incluídos alguns exemplos para facilitar um auto-diagnóstico da situação da empresa em termos de farmacovigilância e dotar o titular da AIM de ferramentas que lhe permitam avaliar se o seu sistema de farmacovigilância tem capacidade para monitorizar a relação benefício-risco dos seus medicamentos ao longo do seu ciclo de vida, comunicar de forma eficaz a informação relevante para uma utilização segura e eficaz dos seus medicamentos e propor/decidir atempadamente as acções regulamentares a serem tomadas para cumprir com as suas responsabilidades.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Este trabalho visou compilar as obrigações que recaem sobre o titular da AIM em matéria de farmacovigilância e clarificar as acções regulamentares a empreender para permitir o seu cumprimento.

## 2.Responsabilidades

Os requisitos legais em matéria de farmacovigilância de medicamentos de uso humano estão descritos no Regulamento n.º 726/2004, de 31 de Março, na Directiva 2001/83/CE, de 6 de Novembro alterada pela Directiva 2004/27/CE, de 31 de Março, e no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.

### 2.1.Obrigações do titular da AIM

O titular da AIM deverá assegurar que:

- Tem implementado um sistema de farmacovigilância que lhe permite assumir a responsabilidade pelos seus medicamentos e garantir que são tomadas as acções adequadas, sempre que necessário;
- Dispõe de uma pessoa responsável pela farmacovigilância (RFV), residente no Espaço Económico Europeu (EEE), com a qualificação adequada, e que assume as suas responsabilidades de forma contínua e permanente.

O RFV poderá estar ao serviço do titular da AIM ou ser uma pessoa externa à empresa, mas assumindo, em ambos os casos, as mesmas responsabilidades.

A nomeação do RFV deverá ser devidamente documentada, através de um contrato escrito entre as partes ou, tratando-se de uma pessoa ligada à empresa, da descrição das suas funções.

O titular da AIM deve dar ao RFV autoridade suficiente para que este possa implementar as alterações necessárias ao sistema de farmacovigilância, de forma a garantir e promover o cumprimento dos requisitos legais.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Mantém actualizado um registo pormenorizado de todas as RAM ocorridas em Portugal, em qualquer outro Estado membro ou em Estados terceiros, e as notifica às respectivas autoridades competentes, de acordo com a legislação em vigor;
- São registadas e notificadas imediatamente ao INFARMED todas as suspeitas de reacções adversas graves ocorridas em Portugal que lhe sejam comunicadas por profissionais de saúde ou das quais tenha conhecimento, por qualquer outra via;
- São notificadas à EMA e ao INFARMED todas as suspeitas de reacções adversas graves inesperadas, bem como todas as suspeitas de transmissão de um agente infeccioso através de um medicamento, que ocorram num Estado terceiro e que lhe sejam transmitidas por um profissional de saúde ou cheguem ao seu conhecimento por qualquer outra via;
- É fornecida ao INFARMED toda a informação complementar relativa à evolução dos casos notificados;
- É transmitida às autoridades competentes qualquer informação relevante para a avaliação da relação benefício-risco de um medicamento, nomeadamente dados adequados sobre estudos de segurança pós-autorização (ESPA).

### **2.2.Obrigações do RFV**

O RFV é responsável por:

- Criar, gerir e manter um sistema de farmacovigilância que assegure que a informação referente a qualquer suspeita de RAM comunicada a qualquer pessoa ao serviço do titular da AIM, incluindo os delegados de informação médica (DIM), é recolhida, avaliada e coligida de modo a estar disponível em, pelo menos, um local conhecido dentro da União Europeia (UE);
- Preparar e submeter às autoridades competentes as notificações de suspeita de RAM graves, no prazo máximo de 15 dias;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Assegurar a elaboração dos relatórios periódicos de segurança (RPS) em conformidade com as normas, e a sua notificação às autoridades competentes de acordo com a periodicidade definida na legislação;
- Garantir a comunicação dos resultados das medidas de minimização do risco no âmbito da notificação dos RPS;
- Garantir a submissão de planos de gestão do risco (PGR) às autoridades competentes e a sua actualização, sempre que exista nova informação de segurança relevante;
- Assegurar que qualquer pedido das autoridades competentes, para fornecer informações adicionais necessárias para a avaliação benefício-risco de um medicamento, é respondido de forma rápida e completa, incluindo dados sobre volume de vendas ou prescrições e informações relativas à revisão da literatura científica nacional e internacional;
- Assegurar que toda a informação relevante para a avaliação contínua dos benefícios e riscos de um medicamento é disponibilizada às autoridades competentes, incluindo dados relativos a ESPA;
- Ser o representante do titular da AIM junto da autoridade competente nas inspecções de farmacovigilância; caso excepcionalmente tal não seja possível, deverá estar contactável;
- Implementar ou monitorizar a implementação de medidas de segurança adoptadas para os seus medicamentos;
- Conhecer os perfis de segurança e todas as situações relacionadas com a segurança dos medicamentos do titular da AIM.

O RFV deve ainda acompanhar o funcionamento do sistema de farmacovigilância em todos os aspectos relevantes, incluindo:

- Manutenção e actualização de procedimentos operativos normalizados (PONs) sobre os principais processos;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Implementação de procedimentos de controlo da qualidade e de garantia da qualidade adequados às actividades que desempenha em nome do titular da AIM, nomeadamente a conformidade dos dados de segurança;
- Descrição das operações em bases de dados;
- Garantia da existência de acordos contratuais;
- Realização e acompanhamento de auditorias;
- Formação em farmacovigilância a todos os colaboradores da empresa.

A formação e a experiência profissional do RFV devem estar documentadas de modo a evidenciar, a nível nacional e/ou europeu, as qualificações apropriadas para o desempenho das responsabilidades e tarefas da função.

O RFV deve estar disponível 24 horas por dia, devendo estar prevista a sua substituição, em caso de ausência, por uma pessoa qualificada (*back-up*).

O RFV poderá delegar tarefas noutros colaboradores qualificados, conforme descrito em procedimento. A delegação de responsabilidades deverá estar documentada.

### **3.Organização**

As empresas podem estar organizadas de formas diversas, em termos de responsabilidades e departamentos envolvidos. Em qualquer caso, o titular da AIM deve dispor de um organigrama actualizado, onde estejam claramente definidas as relações hierárquicas entre a direcção, o RFV e os restantes departamentos da empresa.

O organigrama deve especificar as funções e as pessoas alocadas às mesmas.

Devem existir documentos escritos, aprovados pela empresa, contendo a descrição de todas as funções. Cada pessoa deve compreender claramente as responsabilidades



que lhe são atribuídas, devendo ser possível evidenciar o conhecimento dos conteúdos funcionais.

Deve ainda existir, para as pessoas envolvidas nas actividades de farmacovigilância, um registo actualizado com a descrição de funções, o *Curriculum vitae* (CV) e as acções de formação frequentadas.

A farmacovigilância deve estar integrada no sistema de gestão da qualidade da empresa, devendo o RFV ser envolvido nas actividades relacionadas com a manutenção e melhoria contínua do sistema de gestão da qualidade.

### **3.1.RFV**

O titular da AIM deve dispor de uma pessoa RFV, de forma permanente e contínua, residente no EEE. O RFV deve possuir as qualificações apropriadas e, caso não seja médico, deve ter apoio clínico, de acordo com as orientações do Volume 9A.

A identidade do RFV em Portugal deve ser comunicada ao INFARMED juntamente com o CV assinado e datado, a morada, o telefone de contacto permanente, o número de telefax e/ou o endereço de correio electrónico.

Em caso de ausência, o RFV pode ser substituído por uma pessoa que tenha recebido formação adequada e que possa assegurar o cumprimento dos requisitos de farmacovigilância. Esta pessoa pode pertencer a outro departamento mas, em matéria de farmacovigilância, deve reportar ao RFV.

O titular da AIM poderá transferir algumas ou todas as actividades de farmacovigilância para um RFV de uma empresa externa, mediante a celebração de um contrato escrito entre as duas partes. De referir que a transferência de actividades não transfere responsabilidades, pelo que estas actividades contratadas devem ter uma adequada supervisão por parte do titular da AIM.



### **3.1.1. Contratos**

Os contratos que o titular da AIM estabelece com empresas, para a transferência parcial ou total das actividades de farmacovigilância ou para co-comercialização, co-promoção ou distribuição devem incluir de forma clara a natureza dos mesmos, as obrigações contratuais, as responsabilidades de cada uma das partes e outros detalhes pertinentes para a execução das tarefas envolvidas (nomeadamente uma descrição das funções a desempenhar, prazos a cumprir e acordo de confidencialidade), ou para a troca e reconciliação da informação de segurança.

Caso já exista um contrato entre as partes, poderá ser redigido separadamente um acordo técnico ou uma adenda, que contemple os aspectos relacionados com a farmacovigilância. Deve ficar devidamente registado que o RFV tomou conhecimento do conteúdo do contrato.

Os contratos devem ser revistos periodicamente ou sempre que existam alterações aos termos previamente acordados.

Nos casos de acordos contratuais em termos de co-comercialização, estes devem incluir medidas para evitar a duplicação de informação.

A autoridade competente nacional deve ter informação por parte do titular da AIM sobre os contratos estabelecidos no cumprimento das obrigações de farmacovigilância.

### **3.2. Interacção entre a farmacovigilância e os outros departamentos**

Os colaboradores que interagem com os doentes ou consumidores e com os profissionais de saúde (ex.: DIMs, promotores de ensaios clínicos) são as fontes mais prováveis dos casos de suspeitas de reacções adversas. No entanto, esses casos podem ser recebidos por qualquer colaborador da empresa, ou através da imprensa e de outros meios de comunicação. Por isso, os procedimentos de farmacovigilância devem ser do conhecimento de todas as pessoas ao serviço da empresa.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Por outro lado, as interações entre departamentos não estão limitadas ao encaminhamento dos casos de suspeitas de RAM para a farmacovigilância. Por exemplo, a transmissão de informação aos profissionais de saúde e aos doentes ou consumidores, para assegurar o uso seguro dos medicamentos, pode envolver outros departamentos.

Embora cada organização tenha a sua estrutura e as tarefas possam ser realizadas de modo distinto, existem pontos comuns para assegurar o cumprimento dos requisitos regulamentares; menciona-se em seguida, a interação da farmacovigilância com outros departamentos/áreas dentro da empresa.

### **3.2.1. Informação médica**

O departamento de informação médica é frequentemente o primeiro ponto de contacto, tanto com os doentes ou consumidores, como com os profissionais de saúde. Para que possam reconhecer adequadamente a informação de farmacovigilância, os colaboradores deste departamento devem receber formação específica e a farmacovigilância deve ser envolvida nas acções de formação sobre o perfil de segurança dos medicamentos.

A interação entre os departamentos de informação médica e de farmacovigilância é crucial para uma empresa, contribuindo para garantir a utilização segura e eficaz dos seus medicamentos.

Havendo departamentos separados, a transferência da informação deve ser feita de forma clara, devendo existir um sistema de reconciliação que assegure a completa transferência e a compreensão de todos os dados relevantes.

A farmacovigilância deve interagir com a informação médica relativamente às áreas em que esta poderá estar envolvida, a citar:



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Planos de minimização de risco: ter conhecimento sobre os planos existentes, para poder transmitir informação específica sobre a minimização de risco;
- Estudos de segurança pós-autorização (ESPA): conhecer todas as actualizações e outros compromissos pós-autorização para poder informar os profissionais de saúde;
- Medidas urgentes de segurança: ter conhecimento das acções desencadeadas e do conteúdo das comunicações dirigidas aos profissionais de saúde para transmitir informação actualizada a quem a solicitar.

### **3.2.2. Marketing e vendas**

A relação estabelecida na visita regular dos DIMs aos profissionais de saúde torna mais provável que qualquer problema ou suspeita de reacções adversas relacionadas com os medicamentos lhes seja reportado, ao invés de ser directamente contactado o serviço de farmacovigilância. Os DIMs têm um papel importante na comunicação de informação sobre os medicamentos, contribuindo para a sua utilização segura e eficaz, sendo vital que exista uma boa e atempada comunicação entre os departamentos de marketing e vendas, nomeadamente com os DIMs e a farmacovigilância.

### **3.2.3. Assuntos regulamentares**

Ao longo do ciclo de vida do medicamento, há uma interacção contínua entre o departamento de assuntos regulamentares e o serviço de farmacovigilância, devendo existir um mecanismo que garanta que os pedidos de informação por parte das autoridades competentes são respondidos de forma adequada e atempada. Este tema está desenvolvido na secção 5.3.



### **3.2.4. Qualidade do medicamento**

As reclamações relacionadas com a qualidade do medicamento podem estar associadas a suspeitas de reacções adversas a medicamento (RAM); por outro lado, as suspeitas de reacções adversas recebidas no serviço de farmacovigilância podem ter associado um problema de qualidade, como por exemplo falta de eficácia. Deve existir um mecanismo que permita identificar as reacções adversas recebidas como parte de uma reclamação de qualidade do medicamento e vice-versa, de modo a assegurar que a informação recebida é correctamente direccionada.

### **3.2.5. Departamento jurídico**

Deve estar assegurada a comunicação entre estes departamentos, relativamente a contratos e acordos estabelecidos.

Poderá também haver interacção em caso de pedidos de indemnização relacionados com reacções adversas.

### **3.2.6. Tecnologias de informação**

A interacção entre o serviço de farmacovigilância e o departamento de tecnologias de informação (TI) depende dos meios informáticos disponíveis para aplicação na área de farmacovigilância, como é o caso de bases de dados de segurança.

O departamento de TI tem capacidade para restringir o acesso a informações electrónicas que apenas podem ser vistas e alteradas por pessoas previamente designadas pelo serviço de farmacovigilância. Na eventualidade de uma falha no sistema informático, o titular da AIM tem de estar preparado para prosseguir com o plano de desenvolvimento da sua actividade. A equipa da farmacovigilância deve ter conhecimento e informação suficientes quanto aos procedimentos a adoptar nestas situações, de forma a garantir o cumprimento dos requisitos regulamentares.



#### **4.Procedimentos operativos normalizados**

O titular da AIM deve possuir procedimentos operativos normalizados (PONs), escritos com clareza e aprovados pelo RFV e pela gestão de topo da empresa, que descrevam de forma adequada as actividades a desempenhar em matéria de farmacovigilância.

Os PONs devem obedecer ao sistema de codificação documental da empresa, devendo ser datados e assinados pelos responsáveis pela elaboração, revisão e aprovação. Devem ainda ser identificados com o número de versão/revisão que permita, através de um controlo de alterações, acompanhar a evolução do conhecimento científico. As actualizações dos PONs devem reflectir a legislação e as mais recentes orientações sobre farmacovigilância.

O titular da AIM deve reter, ao longo da sua existência, as versões obsoletas de todos os PONs e o histórico das alterações ocorridas ao longo do tempo, bem como a documentação referente às pessoas envolvidas nas actividades de farmacovigilância.

Deverá existir um mecanismo de controlo da distribuição dos PONs, que permita assegurar que está em uso a versão mais recente e que foi distribuída a todos os colaboradores envolvidos no sistema da farmacovigilância, de modo a que os mesmos possam desempenhar adequadamente as suas funções.

No caso de actividades de farmacovigilância subcontractadas, podem ser usados os PONs da empresa fornecedora do serviço ("*3<sup>d</sup> Party Provider*"), desde que exista evidência de que foram revistos e respondem às necessidades do titular da AIM. Deverão ser mantidas cópias das várias versões dos procedimentos enquanto vigorar o contrato entre as duas partes.

Os PONs devem abranger, no mínimo, as actividades mencionadas no Anexo 1 deste capítulo e deverão estar compilados num Manual de Procedimentos de



Farmacovigilância; de modo a facilitar a consulta, deverá ser preparado um índice dos PONs, que inclua as versões em vigor.

## **5. Monitorização de segurança**

Um medicamento é introduzido no mercado quando se considera que o mesmo tem qualidade, é seguro e eficaz. No entanto, os medicamentos não são desprovidos de riscos. Tal pressuposto é já reconhecido desde a antiguidade, e foi adquirindo cada vez mais importância à medida que se evoluiu na descoberta de novos medicamentos e se desenvolveu a indústria farmacêutica.

Historicamente, a ocorrência de incidentes com medicamentos evidenciou a necessidade de proteger a Saúde Pública motivando, na década de 60 do século XX, o aparecimento da farmacovigilância.

A farmacovigilância, inicialmente definida como "a notificação, o registo e avaliação sistemática das reacções adversas aos medicamentos", foi também evoluindo e, embora a notificação espontânea continue a ser um dos pilares da farmacovigilância, houve necessidade de recorrer a outras ferramentas que permitam uma monitorização baseada nos riscos específicos de cada medicamento.

Um sistema de farmacovigilância efectivo deve ser capaz de monitorizar o perfil benefício-risco dos medicamentos ao longo do seu ciclo de vida, de comunicar de forma eficaz aos diferentes parceiros a informação relevante para uma utilização segura e eficaz dos medicamentos, e de decidir com robustez e atempadamente sobre quais as acções regulamentares a serem implementadas, para a defesa da Saúde Pública.

As actividades de Farmacovigilância são um processo interactivo e contínuo e compreendem: Recolha de informação relevante para a monitorização contínua do perfil benefício-risco; Gestão da informação; Detecção de sinal; Avaliação do sinal; Tomada



de decisão; Comunicação e acção para protecção da Saúde Pública; Monitorização do impacto das acções desenvolvidas.

### **5.1. Fontes de informação**

A **Recolha e Gestão da informação** obtida através da notificação espontânea, planos de gestão de risco, relatórios periódicos de segurança, estudos epidemiológicos, ensaios clínicos e não clínicos e outros (como dados estatísticos e dados de prescrição e diagnóstico), deve estar interligada de forma a permitir uma melhor gestão da informação e potenciar a identificação e gestão de sinais de segurança.

#### **5.1.1. Notificação de suspeitas de reacções adversas**

A gestão e notificação de RAM às autoridades competentes fazem parte das responsabilidades do titular da AIM, delegadas no RFV.

O tratamento de uma RAM decorre em várias fases:

- Recolha;
- Registo;
- Avaliação;
- Comunicação às autoridades competentes.

##### **5.1.1.1. Recolha de casos de RAM**

Uma RAM pode chegar ao conhecimento do RFV por diversos meios:

- Colaboradores da empresa:
  - Equipas de vendas ou qualquer outro colaborador da empresa,
  - Análise de pedidos de informação médica recebidos directamente,
  - E-mails ou linhas de atendimento telefónico de clientes;
- Outras empresas com as quais o titular da AIM tem parcerias;
- Autoridades competentes;
- Reclamações relativas aos medicamentos comercializados;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Ensaios clínicos e estudos de segurança pós-autorização (ESPA);
- Literatura científica.

Qualquer colaborador da empresa que tenha conhecimento de uma suspeita de RAM deve comunicá-la ao RFV de imediato (não ultrapassando as 24h, conforme PON da empresa).

Se a comunicação da suspeita de RAM for proveniente de um doente, deverão ser desenvolvidos todos os esforços de modo a ser validada por um médico ou profissional de saúde.

Os casos recebidos da autoridade competente deverão ser registados, avaliados e incluídos nos respectivos RPS.

O RFV deve assegurar o seguimento (evolução e resultado) de cada caso de RAM que chegue ao seu conhecimento.

### **5.1.1.2.Registo de casos de RAM**

O primeiro passo da fase de registo de uma suspeita de RAM é a validação do caso no que diz respeito à existência dos 4 seguintes critérios mínimos:

- Doente identificável;
- Medicamento suspeito;
- Reacção adversa;
- Notificador identificável (um profissional de saúde).

Estando presentes estes 4 critérios, o caso deverá ser analisado quanto à possibilidade de se tratar de um duplicado de um caso previamente notificado ao titular da AIM por qualquer outra via. Assim, é fundamental a existência de mecanismos que permitam a identificação de duplicados. As causas mais comuns de casos duplicados são:

- A mesma RAM é comunicada pelo doente e pelo profissional de saúde;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Um doente é tratado por vários profissionais de saúde, que comunicam a mesma RAM;
- A mesma RAM é comunicada pelo profissional de saúde ou pelo doente ao titular da AIM e à autoridade competente;
- Uma RAM comunicada pelo profissional de saúde ou pelo doente é também publicada na literatura;
- A mesma RAM é comunicada a mais do que um titular da AIM.

Se for identificado algum duplicado, devem ser analisadas as causas que estão na sua origem e, se necessário, devem ser tomadas acções correctivas que impeçam a futura geração de duplicados.

Quando é detectado um duplicado, deverá ser adoptado um procedimento claro, elaborado com base nas orientações emitidas pelas autoridades competentes.

Quando o titular da AIM estabeleceu contratos (co-comercialização, co-promoção ou distribuição) com outras empresas, devem ser claramente definidas as responsabilidades de cada interveniente, no que se refere a, por exemplo, troca de informação de segurança e calendários a seguir na gestão e notificação de RAM, de forma a evitar a duplicação de casos.

Uma vez confirmado que o caso em apreço não é um duplicado, o mesmo deverá ser registado e datado, sendo-lhe atribuído um número de identificação inequívoco. De acordo com a legislação em vigor, o titular da AIM deve manter registos pormenorizados de todas as RAM que sejam levadas ao seu conhecimento e deverá enviar às autoridades competentes os casos que, de acordo com o Volume 9A, têm critérios de notificação imediata ao INFARMED e/ou à EMA.

Dado que as RAM com critérios de notificação imediata devem ser transmitidas por via electrónica, o sistema de registo das RAM deve ser electrónico; se o titular da AIM



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

possuir a sua própria base de dados, esta deverá ser construída de acordo com a norma ICH E2B.

As RAM devem ser codificadas de acordo com o dicionário médico MedDRA, assim como outros dados, nomeadamente a indicação terapêutica dos medicamentos envolvidos e a história clínica do doente.

Relativamente aos casos notificados por consumidores, de acordo com o Volume 9A, o titular da AIM deverá tentar obter confirmação do caso por um profissional de saúde; se se conseguir essa confirmação, o caso deverá ser submetido às autoridades competentes sendo a sua origem de profissional de saúde. Quando não é possível obter a confirmação do profissional de saúde, mas o doente/consumidor fornece documentação clínica de suporte ao caso e estão presentes os critérios mínimos para notificar, então o caso deverá ser notificado às autoridades competentes, sendo a sua origem de consumidor.

### **5.1.1.3. Avaliação de casos de RAM**

A informação disponível é compilada e avaliada quanto à sua gravidade, causalidade, se está ou não descrita de acordo com a respectiva informação de segurança de referência (*Company Core Safety Information* [CCSI]), e se é ou não esperada de acordo com o respectivo Resumo das Características do Medicamento (RCM). Esta avaliação deverá estar devidamente documentada. Qualquer informação adicional recebida deve ser devidamente registada; adicionalmente, deverá ser sujeita a notificação imediata se se tratar de informação adicional significativa de acordo com o Volume 9A. A avaliação efectuada quanto à gravidade e causalidade deve estar devidamente documentada.



#### **5.1.1.4. Comunicação de casos de RAM às autoridades competentes**

##### **5.1.1.4.a. Notificação de casos espontâneos**

Com base na avaliação de cada RAM, e tendo em conta o tipo de procedimento de AIM do medicamento suspeito, o RFV decide se procede à notificação imediata (15 dias consecutivos a partir da data que o titular teve conhecimento de uma RAM grave ou a empresa com a qual o titular tenha um contrato), em cumprimento da legislação vigente. Deverá ser considerada a existência de eventuais acordos entre empresas em matéria de farmacovigilância; sempre que existam, deverá ser dado conhecimento dos mesmos à autoridade nacional competente.

Todos os documentos e registos referentes a uma mesma RAM devem ser mantidos conjuntamente, ou serem facilmente localizados, possibilitando o seguimento de todas as actividades relacionadas com a sua detecção, avaliação e notificação.

Segundo a legislação nacional e europeia, e também de acordo com o Volume 9A, a transmissão electrónica de RAM é obrigatória em toda a UE, devendo a informação relativa a cada caso ser estruturada em conformidade com o previsto na norma ICH E2B. Para cumprimento deste requisito, as empresas terão de realizar um período de testes com as autoridades competentes envolvidas<sup>1</sup>.

No caso de notificação directa pelos profissionais de saúde à autoridade competente, as notificações de RAM devem ser enviadas ao serviço de farmacovigilância do INFARMED ou às Unidades Regionais de Farmacovigilância. Estas serão então notificadas pelo INFARMED ao respectivo titular da AIM.

---

<sup>1</sup> Mais informações em:

- <http://eudravigilance.EMA.europa.eu/human/index.asp>, e
- [http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS\\_USO\\_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/TRANSMISSAO\\_ELECTRONICA\\_RAM](http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/TRANSMISSAO_ELECTRONICA_RAM)



#### **5.1.1.4.b. Notificação de casos de ensaios clínicos**

O investigador deve notificar ao promotor, no prazo máximo de 24 horas, todas as reacções adversas graves e inesperadas (*Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions* - SUSAR), excepto as que se encontrem identificadas no protocolo ou na brochura do investigador como não carecendo de notificação imediata. As reacções adversas ou os resultados das análises laboratoriais fora dos limites definidos no protocolo como determinantes para as avaliações de segurança são igualmente notificados, de acordo com os requisitos de notificação e dentro dos prazos especificados no protocolo.

Um caso de RAM proveniente de um ensaio clínico é considerado válido se estiverem identificados os 4 critérios mínimos supracitados, bem como o código do ensaio (código EudraCT ou o código do promotor para ensaios fora do EEE). O promotor deve assegurar que todos os SUSAR, que tenham causado a morte ou possam pôr em perigo a vida do participante são notificadas às autoridades competentes de todos os Estados membros envolvidos e à comissão de ética competente no prazo máximo de 7 dias contados a partir do momento em que o investigador/promotor tem conhecimento das mesmas. Toda a informação adicional considerada relevante deve ser comunicada no prazo de 8 dias subsequentes.

Todas as outras suspeitas de RAM graves inesperadas devem ser notificadas pelo promotor às autoridades competentes de todos os Estados membros envolvidos e à comissão de ética competente no prazo máximo de 15 dias consecutivos.

#### **5.1.1.4.c. Notificação de casos de estudos de segurança pós-autorização**

Todas os casos de RAM graves, espontâneos ou ocorridos no âmbito de estudos de segurança pós-autorização, as suspeitas de RAM não descritas (mesmo que não sejam graves) e as suspeitas de aumento da frequência de uma RAM (graves e não graves)



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

que ocorram em Portugal devem ser notificadas de forma imediata, no prazo máximo de 15 dias consecutivos, contados a partir do momento em que qualquer colaborador tenha conhecimento da sua existência (aplicável a relatórios iniciais ou de seguimento)<sup>2</sup>. O tempo começa a contar assim que o caso for considerado válido (dia 0), isto é, quando estiver reunida a informação mínima necessária para notificar o caso.

### 5.1.1.4.d. Notificação de casos particulares de RAM

O titular da AIM deve ainda ter atenção às situações a seguir descritas:

- **Período entre a submissão do pedido da AIM e a concessão da AIM**

O titular da AIM deve monitorizar o período entre a submissão do pedido e a concessão da AIM, garantindo que toda a informação que chega ao seu conhecimento e que pode ter impacto na relação benefício-risco do medicamento é submetida às autoridades competentes dos Estados membros onde o pedido de AIM esteja em avaliação (incluindo o Estado membro de referência e os Estados membros envolvidos para procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizado).

- **Período após suspensão ou revogação da AIM por razões de segurança ou comerciais**

As obrigações legais em matéria de notificação de RAM mantêm-se durante o período em que a AIM está suspensa.

Nos casos de revogação da AIM, o titular da AIM é encorajado a continuar a monitorizar a segurança do medicamento, devendo estar atento às suspeitas de RAM tardias. As ações a tomar devem ser combinadas com respectiva autoridade competente.

---

<sup>2</sup> Consultar *Volume 9A (version September 2008)*, quadro da pág. 60.



- **Gravidez<sup>3</sup>, aleitamento e pediatria<sup>4</sup>**

O titular da AIM deve seguir todos os casos de RAM relacionados com gravidezes nas quais o feto possa ter estado exposto a um dos seus medicamentos (quer por exposição materna, quer por transmissão através do sémen após exposição paterna). Devem ser notificados de forma imediata todos os casos que tenham critério de gravidade, bem como aqueles em que tenha ocorrido morte fetal ou aborto espontâneo, anomalias congénitas e casos de RAM graves no recém-nascido. Ainda que os casos de gravidezes sem eventos não careçam de notificação imediata, toda a informação disponível relativa a estes casos deve ser recolhida.

Quando o tempo de semivida do medicamento, ou de algum dos seus metabolitos, é longo, deve ser considerada a hipótese de exposição fetal. Assim, nestas situações devem ser considerados os casos em que tenha ocorrido administração deste tipo de medicamentos antes da concepção.

As RAM ocorridas durante o aleitamento ou em crianças também devem ser notificadas de forma imediata.

- **Uso compassivo**

A utilização compassiva de medicamentos deve estar abrangida por um protocolo, onde estão definidas as responsabilidades de notificação de suspeitas de RAM.

- **Falta de eficácia**

Os casos de falta de eficácia não devem, como regra, ser notificados de forma imediata, devendo apenas ser incluídos nos RPS. No entanto, em certas circunstâncias, como são exemplo os medicamentos utilizados no tratamento de

---

<sup>3</sup> Guideline on Exposure to Medicinal Products during Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data (EMA/CHMP/313666/2005)

<sup>4</sup> Guideline on the Conduct of Pharmacovigilance for Medicines Used by the Paediatric Population (EMA/CHMP/PhVWP/235910/2005)



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

doenças que põem em perigo a vida do doente, as vacinas e os contraceptivos, os casos de falta de eficácia devem ser notificados de forma imediata.

- **Transmissão de um agente infeccioso**

Todos os casos de suspeita de transmissão de um agente infeccioso, através de um medicamento, são considerados graves e, como tal, sujeitos a notificação imediata.

- **Sobredosagem, abuso (intencional ou acidental) ou má utilização**

Nos casos de sobredosagem, má utilização ou abuso relacionados com os seus medicamentos, o titular da AIM deve recolher a informação disponível, sendo passíveis de notificação imediata os casos de RAM graves, incluindo suicídio intencional. O potencial para sobredosagem, abuso ou má utilização de um medicamento deve ser discutido no RPS e no PGR.

- **Erros de medicação**

O titular da AIM deve notificar de forma imediata os casos de erros de medicação associados a RAM graves. No entanto, resultando ou não numa RAM, todos os casos de erros de medicação deverão ser incluídos e discutidos no RPS e no PGR.

### **5.1.2. Relatórios periódicos de segurança**

O RPS é um importante instrumento de farmacovigilância, que consiste na avaliação técnico-científica da informação disponível sobre os benefícios e os riscos de um medicamento a nível mundial. Trata-se de um documento confidencial, estruturado de acordo com as normas orientadoras relativamente ao formato e conteúdo, que deverá ser submetido às autoridades competentes de acordo com uma periodicidade pré-estabelecida.

O RFV, em nome do titular da AIM, deverá assegurar a elaboração, a revisão e a qualidade dos RPS, bem como a sua notificação às autoridades competentes, com a



periodicidade definida na legislação, devendo datar e assinar todos os RPS, mesmo os que são preparados por empresas subcontratadas.

Da avaliação crítica da relação benefício-risco, o titular da AIM deverá concluir se será necessário monitorizar algum aspecto de segurança e/ou se deverão ser submetidas alterações aos termos da AIM.

#### **5.1.2.1.Periodicidade de notificação de RPS**

Os requisitos legais para notificação de RPS na UE são:

- Imediatamente, após pedido da autoridade competente;
- Semestralmente, desde a concessão da AIM até ao termo do período de dois anos após a primeira colocação no mercado;
- Anualmente, nos dois anos seguintes ao termo do prazo fixado no ponto anterior;
- Trienalmente, a partir do termo do prazo referido no ponto anterior;
- Aquando da renovação da AIM.

O ciclo de notificação de RPS de alguns medicamentos, como é o caso dos medicamentos genéricos, poderá ser harmonizado com o ciclo de notificação do medicamento inovador, se o titular da AIM o solicitar aquando da submissão do pedido da AIM, ou em data posterior através da submissão de um pedido de alteração aos termos da AIM, e se tal for aceite pela autoridade competente.

Com o objectivo de que todos os medicamentos com a mesma substância activa tenham o mesmo calendário de notificação de RPS em todos os Estados membros, foi desenvolvido, no âmbito do *Heads of Medicines Agencies* (HMA), o Projecto Europeu de Sincronização de Submissão de RPS (*EU Synchronisation of PSUR submission schemes*). É recomendável que os titulares da AIM adiram ao projecto de modo a sincronizar a submissão dos RPS, de acordo com as instruções no sítio electrónico de HMA.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Cada RPS deve abranger o período desde a última *data lock point* (DLP) (data de fecho dos dados incluídos num RPS) ou desde a data da AIM (no caso do primeiro RPS) e deve ser notificado à autoridade competente até 60 dias após a DLP.

Na submissão do primeiro pedido de renovação da AIM, a DLP do RPS que integra o pedido deverá ser de quatro anos e quatro meses a partir da data da AIM. No entanto, este período é variável e depende da data de submissão do pedido de renovação, uma vez que o titular da AIM pode antecipar a sua submissão.

Circunstâncias em que é necessário a submissão de RPS com maior frequência:

- Novas indicações terapêuticas, populações, formas farmacêuticas e vias de administração;
- Substância activa que é um sal/éster ou derivado diferente (com a mesma função terapêutica);
- Utilização de um excipiente em que o perfil de segurança não é bem conhecido;
- Existência de um PGR implementado para um medicamento específico e requerendo monitorização.

### **5.1.2.2. Seleção e inclusão de casos**

Os RPS deverão incluir informação de segurança, com origem nas seguintes fontes:

- Suspeitas de RAM notificadas directamente ao titular da AIM:
  - Casos de notificação espontânea por profissionais de saúde;
  - Casos ocorridos em estudos promovidos pelo titular da AIM ou uso compassivo;
  - Casos provenientes de doentes e de consumidores (não medicamente confirmados).
- Suspeitas de RAM descritas na literatura (independentemente de terem sido ou não objecto de notificação imediata, todos estes casos devem ser incluídos no RPS);



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Suspeitas de RAM recebidas das autoridades competentes a nível mundial:
  - Casos espontâneos e não-espontâneos, provenientes de profissionais de saúde;
  - Casos provenientes de doentes e de consumidores (não medicamente confirmados).
- Outras fontes de informação:
  - Casos provenientes de outras empresas enquadrados nos acordos contratuais (ex.: licenciador e licenciado);
  - Dados de registos especiais;
  - Casos de Centros Antiveneno;
  - Bases de dados epidemiológicas.

Os casos de suspeita de RAM devem ser apresentados no RPS na forma de listagens (*line listings*) e/ou de resumos tabelares (*summary tabulations*).

### **5.1.2.3.RPS para diferentes medicamentos e formulações contendo a mesma substância activa**

O RPS é elaborado para uma determinada substância activa, e contém informação sobre as várias indicações terapêuticas, dosagens, formas farmacêuticas e vias de administração. Habitualmente, um RPS único faz referência às principais diferenças de segurança entre vários medicamentos contendo a mesma substância activa.

No entanto, pode haver situações em que pode ser apropriada a elaboração de RPS separados para a mesma substância activa, como no caso de diferenças significativas no seu perfil de segurança.

### **5.1.2.4.Informação de segurança de referência**

Para cada caso de suspeita de RAM, o RFV deve assegurar que a informação necessária é compilada e avaliada de acordo com a sua gravidade e causalidade, se



está ou não descrita de acordo com o CCSI ou *Company Core Data Sheet* (CCDS) e se é ou não esperada de acordo com o RCM aprovado.

#### **5.1.2.5. Controlo de qualidade**

Deverão existir procedimentos implementados para avaliar a qualidade dos dados incluídos no RPS, bem como a documentação das actividades de controlo da qualidade.

O RFV deverá avaliar e documentar a necessidade de alterar o CCSI/CCDS ou o RCM aprovado mediante a avaliação dos dados do RPS. Caso considere necessário alterar a informação de segurança aprovada no RCM, deverá ser submetido às autoridades competentes o correspondente pedido de alteração aos termos da AIM, conforme descrito na secção 5.3.1; a alteração deverá ser submetida em simultâneo com o RPS, mas se tal não for possível, deverá ser proposta uma data de submissão.

#### **5.1.2.6. Estrutura e conteúdo do RPS**

Os RPS devem ser elaborados de acordo com a estrutura e conteúdo recomendados, que se encontram detalhadamente descritos no Volume 9A.

A notificação do RPS deve ser sempre acompanhada por um requerimento, onde deve ser referida a existência ou não de diferenças entre o RCM aprovado e o actual CCSI.



➤ ***Summary Bridging Report***

Um *Summary Bridging Report* não deve conter informação nova, mas sim providenciar um resumo onde se relacionam dois ou mais RPS ou RPS e *Addendum Reports*, com o objectivo de fornecer às autoridades competentes uma visão geral dos vários RPS a que diz respeito. No *Summary Bridging Report* não devem ser incluídos dados repetidos, devendo apenas ser efectuada referência cruzada aos RPS individuais.

A estrutura do *Summary Bridging Report* é semelhante ao do RPS usual, mas o seu conteúdo deverá resumir os aspectos mais relevantes e fazer uma revisão geral dos dados.

A notificação de um *Summary Bridging Report* às autoridades competentes deve também ser acompanhada por um requerimento.

➤ ***Addendum Report***

Um *Addendum Report* corresponde a uma actualização ao último RPS notificado, e é aplicável sempre que seja necessária uma actualização da informação de segurança fora do ciclo de notificação de RPS em vigor. De um modo geral, o *Addendum Report* é solicitado pela autoridade competente.

É aplicável a elaboração de um *Addendum Report* sempre que seja necessário cobrir um período de dados em falta desde a última DLP:

- Superior a três meses para RPS com periodicidade semestral ou anual;
- Superior a seis meses para RPS com periodicidade superior.

O *Addendum Report* deve resumir os dados de segurança recebidos entre a DLP do último RPS e a data indicada. A estrutura do *Addendum Report* é similar à de um RPS usual, sendo o seu conteúdo dependente das circunstâncias em que é solicitado e dos dados de segurança. Contudo, não é esperado que o *Addendum Report* inclua uma análise detalhada dos casos adicionais, os quais serão incluídos no próximo RPS.



Um *Addendum Report* deve incluir as seguintes secções:

- Introdução;
- Alterações ao CCSI;
- Acções significativas das autoridades competentes relevantes para a segurança do medicamento;
- Listagens (*line listings*) e/ou resumos tabelares (*summary tabulations*);
- Conclusão.

### **5.1.3. Estudos de segurança pós-autorização**

O processo de desenvolvimento de um medicamento culmina com a autorização para a sua comercialização por parte das autoridades competentes. Para que seja concedida AIM a um medicamento, terá de ser previamente disponibilizada informação correcta e actualizada sobre a sua qualidade, segurança e eficácia. A segurança e a eficácia dos medicamentos são avaliadas através de ensaios clínicos de fase I, II e III. No entanto, os ensaios clínicos realizados para aprovação dos medicamentos apresentam limitações significativas no que se refere à identificação de possíveis efeitos adversos, como sejam o número de doentes incluídos no estudo, a exclusão de patologias associadas, de medicação concomitante e a reduzida, ou nula, inclusão de determinados grupos populacionais (idosos, grávidas e crianças). Assim, a realização de estudos farmacoepidemiológicos no período pós-AIM contribuirá para complementar a informação existente à data da aprovação.

Os estudos efectuados com medicamentos comercializados, designados por estudos de segurança pós-autorização (ESPA), podem ser intervencionais ou observacionais. Os primeiros referem-se aos ensaios clínicos de fase IV, enquanto os segundos são, por definição, estudos nos quais apenas se observa a realidade, sem pretender modificá-la. Na essência, os estudos observacionais recolhem informação do uso do medicamento no “mercado real”, na sua indicação aprovada, e ao longo do regime



terapêutico regular, sem qualquer interferência por parte do promotor/investigador na decisão de prescrever o medicamento a um determinado doente.

Os ensaios clínicos tardios, de fase III-b e IV, dirigidos e desenhados para o preenchimento dos requisitos regulamentares visando a submissão do pedido de AIM, fornecem provas de eficácia que só podem ser produzidas por estudos com intervenção. Fora deste contexto de investigação e desenvolvimento do medicamento para fins regulamentares de AIM, muitos outros ESPA são conduzidos simplesmente para coligir dados epidemiológicos sobre a utilização dos medicamentos na prática clínica habitual (por oposição ao ambiente artificial/controlado de ensaios clínicos).

#### **5.1.3.1. Enquadramento regulamentar**

Todos os ensaios clínicos de fase I-IV são intervencionais e requerem autorização regulamentar prévia a nível nacional ao abrigo da Lei n.º 46/2004, de 19 de Agosto, e a nível comunitário de acordo com a Directiva 2001/20/CE, de 4 de Abril.

Os estudos observacionais encontram-se definidos na Lei n.º 46/2004, como «Ensaio sem intervenção», visando a sua exclusão do respectivo âmbito, conforme se segue:

*"Ensaio sem intervenção" é o estudo no âmbito do qual os medicamentos são prescritos de acordo com as condições previstas na AIM desde que a inclusão do participante numa determinada estratégia terapêutica não seja previamente fixada por um protocolo de ensaio, mas dependa da prática corrente; a decisão de prescrever o medicamento esteja claramente dissociada da decisão de incluir ou não o participante no estudo; não seja aplicado aos participantes qualquer outro procedimento complementar de diagnóstico ou de avaliação, e sejam utilizados métodos epidemiológicos para analisar os dados recolhidos.*

Do ponto de vista regulamentar, esta definição tem um valor relevante, pois todos os estudos com medicamentos de uso humano que não cumpram os critérios nela



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

estabelecidos devem ser considerados como preconizando intervenção e, nesta qualidade, remetidos ao vasto enquadramento regulamentar dos ensaios clínicos. A supervisão destes ensaios é feita por uma comissão de ética. O seu deficiente cumprimento tem implicações na protecção dos direitos dos cidadãos envolvidos nos estudos.

Do ponto de vista epidemiológico, importa destacar que *ensaio sem intervenção* é uma expressão que comporta categorias de estudos muito diversas, de acordo com o objectivo, desenho, metodologias de obtenção e recolha de dados, etc.

Como já foi referido, os estudos observacionais incluem-se nos ESPA, os quais têm particular relevância no contexto da farmacovigilância. A definição destes estudos, constante do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto é a seguinte:

*"Estudo de segurança pós-autorização" é um estudo farmacoepidemiológico ou um ensaio clínico efectuado em conformidade com os termos da autorização, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança associado a um medicamento autorizado.*

No que se refere ao enquadramento europeu aplicável aos ESPA, o Volume 9A contém informação relativa aos vários tipos de estudos existentes, às situações nas quais a realização de um estudo pós-AIM se pode revelar necessária e aos elementos que devem constar no protocolo de um estudo deste tipo bem como no seu relatório final.

De facto, os ESPA podem ser solicitados pelas autoridades competentes como parte do compromisso assumido pelo requerente para concessão da AIM (incluídos no PGR), ou na fase pós-autorização para avaliar um potencial sinal de segurança.

### **5.1.3.2.Objectivos dos ESPA**

O objectivo genérico dos ESPA é contribuir para uma melhor utilização dos medicamentos, de modo a obter informação adicional sobre os seus efeitos ou



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

características relacionadas com a sua utilização na prática clínica habitual. Assim, os ESPA podem ter como objectivo:

- Identificar questões de segurança até então desconhecidas (gerar hipóteses);
- Investigar riscos potenciais já identificados (teste de hipóteses com vista a demonstrar uma relação causal);
- Confirmar o perfil de segurança estabelecido de um medicamento nas suas condições normais de utilização;
- Determinar a eficácia dos medicamentos e os factores que podem modificá-la;
- Identificar e quantificar RAM e factores de risco para as mesmas;
- Obter nova informação sobre os padrões de utilização dos medicamentos;
- Conhecer os efeitos dos medicamentos na perspectiva dos doentes (qualidade de vida, satisfação com o tratamento).

São exemplos de situações nas quais a realização de um ESPA pode ser apropriada:

- No estudo de medicamentos com uma nova estrutura química ou um novo mecanismo de acção;
- Quando existe incerteza quanto à relevância clínica de um efeito tóxico em animais;
- Quando existe incerteza em relação ao perfil de segurança;
- Quando existe necessidade de quantificar melhor os acontecimentos adversos identificados nos ensaios clínicos e esclarecer os factores de risco;
- Quando existe necessidade de confirmar ou refutar questões de segurança sugeridas por outras fontes (como, por exemplo, a notificação espontânea);
- Quando existe necessidade de avaliar a efectividade de uma medida de minimização do risco.



### **5.1.3.3. Obrigações regulamentares no contexto actual**

O RFV deve estar envolvido na revisão dos protocolos de todos os ESPA, de modo a assegurar o cumprimento dos requisitos de farmacovigilância.

Os titulares da AIM que se proponham conduzir um ESPA devem enviar o protocolo à autoridade competente do Estado membro onde o mesmo vai ser realizado. No caso de medicamentos autorizados através dos procedimentos de reconhecimento mútuo ou descentralizado, o protocolo também deverá ser enviado ao Estado membro de referência e, no caso de medicamentos aprovados por procedimento centralizado, à EMA, ao relator e ao co-relator. Deverão ainda ser tidos em conta os requisitos legais ou *guidelines* nacionais que possam existir em cada Estado membro.

As Boas Práticas de Farmacoepidemiologia, publicadas pela Sociedade Internacional de Farmacoepidemiologia (*International Society for Pharmacoepidemiology* [ISPE]), estabelecem as práticas e procedimentos mínimos para assegurarem a qualidade e integridade da avaliação epidemiológica.

Do ponto de vista operacional, a revisão prévia dos protocolos de estudos de pós-AIM por entidade competente para o efeito, autoridade regulamentar e/ou comissão de ética, para confirmar que se trata efectivamente de um estudo sem intervenção, é defendida como uma solução para fazer face aos constrangimentos de aplicação da definição regulamentar.

A intervenção das autoridades competentes difere, consoante o estudo tenha sido requerido pelas próprias ou seja efectuado por iniciativa do titular da AIM.

#### **5.1.3.1.a. Estudos solicitados pelas autoridades competentes**

O ponto de contacto depende do procedimento de aprovação do medicamento:

- Centralizado: a EMA é o ponto de contacto e o protocolo é aprovado pelo CHMP;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Reconhecimento mútuo ou descentralizado: o Estado membro de referência é o ponto de contacto e o protocolo poderá ser discutido no PhVWP;
- Nacional: a autoridade competente do Estado membro que solicitou o estudo e a autoridade competente de cada Estado membro onde o estudo vai ser conduzido serão os pontos de contacto. Contudo, se a necessidade da realização do estudo tiver sido discutida ao nível do PhVWP, poderá ser nomeado um Estado membro responsável que será o ponto de contacto e primeiro revisor do protocolo.

Está também prevista a realização de reuniões entre os pontos de contacto e o titular da AIM, com o objectivo de chegar a acordo no que diz respeito ao protocolo e respectivos prazos de concretização.

O titular da AIM deve submeter, pelo menos, um relatório de acompanhamento anual, mas poderá fazê-lo com maior frequência, quer nas situações em que tal tenha sido acordado com a autoridade competente, quer por sua própria iniciativa.

Nos casos em que o estudo seja descontinuado, o titular da AIM deve submeter um relatório final com referência aos motivos da respectiva interrupção.

O relatório de acompanhamento deve incluir informação relativa aos dados disponíveis considerados relevantes para a continuação do estudo, problemas identificados e desvios ao plano inicial.

O relatório final deve ser submetido, de acordo com o calendário estabelecido, à autoridade competente que solicitou o estudo e à dos Estados membros onde o estudo está a ser realizado.

### **5.1.3.1.b. Estudos realizados por iniciativa do titular da AIM**

Quando o estudo tiver início, o titular da AIM deve informar as autoridades competentes dos Estados membros nos quais o estudo está a ser conduzido, bem como a EMA, o relator e o co-relator no caso de medicamentos autorizados por



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

procedimento centralizado, e o Estado membro de referência para medicamentos autorizados por reconhecimento mútuo ou descentralizado.

Os relatórios dos estudos devem ser incluídos no RPS correspondente e/ou no PGR.

Quando surge um problema de segurança, o titular da AIM deve submeter de imediato o relatório às autoridades competentes relevantes.

Em ambas as situações, quer o estudo tenha sido realizado a pedido das autoridades competentes, quer por iniciativa do titular da AIM, as conclusões devem ser publicadas, preferencialmente através de publicações científicas.

### **5.1.3.4. Aspectos éticos**

Tratando-se de investigação envolvendo seres humanos, todos os estudos observacionais devem reger-se por padrões éticos que garantam a protecção aos seguintes níveis:

- Protecção dos sujeitos/doentes das amostras estudadas (integridade e direitos);
- Protecção dos dados pessoais (confidencialidade).

A protecção dos sujeitos/doentes envolvidos é particularmente relevante no que se refere à confirmação do estatuto de observacional e conseqüente não aplicação do enquadramento regulamentar dos estudos com intervenção/ensaios clínicos e dos rigorosos padrões e requisitos preconizados no mesmo. Este aspecto assume ainda importância acrescida face aos reconhecidos constrangimentos na aplicação da definição regulamentar, conforme acima exposto.

Assim, em conformidade com as normas de farmacovigilância, as Boas Práticas de Farmacoepidemiologia e ainda, num contexto mais global, atendendo à Convenção dos Direitos do Homem face aos avanços da Biologia e da Medicina, é estabelecida a recomendação de que os estudos observacionais sejam submetidos a avaliação de uma comissão de ética.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

A salvaguarda do direito à confidencialidade encontra-se preconizada na Lei n.º 67/98, de 26 de Outubro. A tutela da vertente relativa à garantia de confidencialidade e segurança dos dados pessoais (respeitantes a pessoa singular identificada ou identificável) é remetida pela legislação nacional para a Comissão Nacional de Protecção de Dados (CNPD), que neste contexto assume competências de controlo e fiscalização, emissão de pareceres prévios e autorização, no que se refere ao registo em base de dados e à transferência dos mesmos.

### **5.1.4. Planos de gestão do risco**

Um sistema de gestão do risco pode ser definido como um conjunto de actividades de farmacovigilância que visam identificar, caracterizar, prevenir e minimizar os riscos relacionados com a utilização de medicamentos e posterior avaliação da eficácia dessas intervenções.

Um plano de gestão do risco (PGR) é um mecanismo através do qual um sistema de gestão do risco pode ser apresentado às autoridades competentes para avaliação e aprovação. Os PGRs são documentos únicos que, antes de submetidos às autoridades competentes, são avaliados e aprovados na empresa.

O Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, estipula no artigo 15º, nº 2, alínea j), que, no âmbito do pedido da AIM, o requerente deverá apresentar uma descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância e, quando aplicável, do sistema de gestão de risco.

#### **5.1.4.1. Objectivo e aplicação**

Todos os medicamentos têm riscos associados, pelo que, a avaliação benefício-risco subjacente a um medicamento assume-se como um processo de extrema importância na defesa da Saúde Pública. Um medicamento é introduzido no mercado porque a avaliação dos dados então disponíveis, permite concluir que existe um balanço positivo



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

entre o benefício e o risco para a população alvo e na indicação aprovada. Contudo, a relação benefício-risco não é constante ao longo do ciclo de vida do medicamento.

O principal objectivo do sistema de gestão do risco é a optimização dos benefícios e a minimização dos riscos, sempre que tal seja possível, de modo a reduzir a probabilidade da ocorrência de RAM nos utilizadores ou minimizar o seu impacto.

A gestão do risco de um medicamento é um processo contínuo e dinâmico, no qual, em função da avaliação de um determinado risco, são planeadas acções de modo a minimizar o risco associado à utilização do medicamento. Uma vez realizadas as acções planeadas, deverá ser feita a avaliação da sua eficácia, podendo ou não ser necessário rever o PGR.

A submissão de um PGR pode ser efectuada em qualquer momento do ciclo de vida do medicamento, a pedido da autoridade competente ou por iniciativa do titular da AIM, mas é sempre requerido nos seguintes casos:

- Na submissão de um pedido de AIM para novas substâncias activas, medicamentos biológicos similares e para medicamentos genéricos, desde que tenham sido identificados riscos associados à utilização do medicamento de referência;
- Na submissão de pedidos de alterações significativas aos termos da AIM, (ex.: nova indicação terapêutica, nova forma farmacêutica, nova via de administração);
- Por iniciativa do titular da AIM, quando é identificado um novo problema de segurança;
- A pedido da autoridade competente.



#### **5.1.4.2. Conteúdo do PGR**

Um PGR é composto por duas Partes: a Parte 1 que contém a especificação de segurança e o plano de farmacovigilância e a Parte 2 que contém o plano de minimização do risco.

##### **5.1.4.2.a. Especificações de segurança**

Uma especificação de segurança é uma descrição sumária do perfil de segurança conhecido do medicamento e inclui informação sobre dados não clínicos (ex.: estudos de toxicidade, estudos de farmacologia de segurança, interações medicamentosas) e dados clínicos, recolhidos em ensaios clínicos e em uso pós-autorização (ex.: populações não estudadas, experiência pós-autorização, RAM, epidemiologia da doença).

Deve ser feita uma análise crítica relativamente à relevância da informação e à extrapolação dos dados obtidos em animais para a população humana. A nível da UE, é também necessário apresentar informação sobre vários aspectos relacionados com a utilização do medicamento, como o potencial para a sobredosagem, a transmissão de agentes infecciosos, o abuso ou utilização ilícita e a utilização *off-label*.

No final, é apresentado um resumo da informação sobre os riscos identificados, os riscos potenciais, a informação em falta e as populações especiais (crianças, grávidas e idosos). Com base nesta informação é construído o plano de farmacovigilância e avaliada a necessidade de implementar medidas adicionais de minimização do risco.

##### **5.1.4.2.b. Plano de farmacovigilância**

O plano de farmacovigilância é desenhado com base na informação disponível relativa aos riscos identificados ou riscos potenciais, para propor as medidas de



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

farmacovigilância a adoptar para monitorizar os riscos discutidos nas especificações de segurança e para adquirir informação adicional sobre a segurança do medicamento.

Consoante os riscos identificados para um medicamento, o plano poderá incluir actividades de farmacovigilância de rotina e estudos adicionais de farmacovigilância ou pré-clínicos:

- Se não foram identificados problemas de segurança, as actividades de farmacovigilância de rotina (ex.: notificações espontâneas e RPS) serão suficientes para a monitorização de segurança;
- Se foram identificados riscos ou potenciais riscos importantes, ou relativamente aos quais se reconhece que falta informação, deverão ser consideradas actividades de farmacovigilância adicionais (ex.: realização de ESPA).

Para cada problema de segurança identificado, deve ser incluído no plano de farmacovigilância a seguinte informação: identificação da ocorrência, acção(ões) proposta(s) e seu(s) objectivo(s), justificação da acção(ões) propostas, monitorização da evolução e das acções e metas propostas para avaliação e revisão.

### **5.1.4.2.c.Plano de minimização do risco**

O plano de minimização do risco (PMR) deve fornecer uma descrição das medidas requeridas para minimizar cada risco identificado ou potencial, mencionado nas especificações de segurança. A necessidade de implementação de um PMR é feita após avaliação, caso a caso, da informação recolhida para cada risco.

Um PMR poderá contemplar várias medidas de minimização para o mesmo risco; dependendo da gravidade do risco, podem ser utilizadas diversas ferramentas que podem ser divididas naquelas em que a redução do risco é conseguida através da informação e educação e aquelas em que se procura controlar a utilização e o acesso ao medicamento.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

As actividades de minimização do risco, propostas no anexo B da norma orientadora da EMA, podem ser de dois tipos:

- Actividades de rotina: o RCM, a rotulagem e o FI (incluindo actualização dos mesmos), a classificação quanto à dispensa ao público e a dimensão da embalagem;
- Actividades adicionais: comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (*Dear Healthcare Professional Communication* [DHPC]), materiais educacionais, programas de acesso restrito, registo de doentes, controlo da quantidade e validade da prescrição. A implementação das actividades adicionais depende de legislação nacional, devendo ser sempre consultada a autoridade competente de cada Estado membro.

Os critérios de verificação do sucesso das medidas propostas para minimização de risco devem ser incluídos no PGR. A avaliação da eficácia faz parte do processo de gestão do risco e é essencial para avaliar o desempenho das actividades implementadas e das ferramentas utilizadas, garantir que os objectivos e as metas propostas são alcançados e identificar os problemas e as áreas a melhorar.

### **5.1.4.2.d. Competências do RFV no âmbito do PGR**

O RFV deverá:

- Assegurar a submissão atempada dos resultados das medidas de minimização de risco dentro do prazo definido no plano ou prever a realização de um estudo de minimização do risco, quando estiverem disponíveis os resultados;
- Garantir a actualização do PGR sempre que exista nova informação de segurança relevante, com impacto nas especificações de segurança e/ou nas actividades de minimização do risco. Esta actualização deverá ser comunicada às autoridades competentes.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Os PGR podem ser usados para suportar as actividades de farmacovigilância e para melhor compreensão do perfil de segurança de um medicamento. Na essência, o PGR é um meio através do qual é possível assegurar ao titular da AIM, às autoridades competentes e ao público como o medicamento vai ser especificamente monitorizado e minimizado o risco para a saúde pública.

### **5.1.5. Pesquisa bibliográfica**

Os dados publicados na literatura médico-científica mundial ou apresentados em *abstracts*, posters ou comunicações, são importantes fontes de informação para o titular da AIM em termos da avaliação contínua da segurança dos seus medicamentos.

O titular da AIM deve ter um procedimento sistemático de recolha de informação de suspeitas de RAM a partir da literatura, como seja, efectuar revisões sistemáticas da literatura, pelo menos uma vez por semana. As subsidiárias ou filiais devem também pesquisar nas publicações a nível local, uma vez que estas fontes têm menor probabilidade de figurar em bases de dados mundiais.

Os artigos relevantes contendo dados de segurança encontram-se geralmente em publicações de renome, listadas nas bases de dados mais utilizadas (ex.: Medline, Excerpta Medica ou Embase). No entanto, muita informação de segurança pode ser apresentada inicialmente em simpósios, em jornais locais ou em publicações menos conhecidas mas que sejam especializadas em determinadas áreas médicas características de certos medicamentos. Cabe ao titular da AIM estabelecer o plano de pesquisa mais adequado para cada medicamento. Toda a literatura local oriunda de reuniões científicas patrocinadas pelo titular da AIM deve ser revista para que qualquer suspeita de RAM com critérios de notificação imediata seja comunicada às autoridades competentes, previamente à sua publicação.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

O titular da AIM deve assegurar que disponibiliza os recursos necessários para efectuar as pesquisas, assim como a cobertura de uma base de dados, a qualificação do responsável pela pesquisa e a revisão dos artigos obtidos.

Todos os casos de RAM provenientes da pesquisa bibliográfica, independentemente de terem sido ou não objecto de notificação imediata, devem ser incluídos no RPS, onde serão colocados na secção de listagens de casos. O RPS deve ainda incluir e discutir a informação de segurança proveniente de ensaios clínicos, pelo que a pesquisa bibliográfica deve também abranger dados de segurança referentes a grupos de doentes destes ensaios.

A pesquisa na literatura deve ser iniciada aquando da submissão do pedido da AIM e decorrerá durante a sua validade. Se a AIM for suspensa ou revogada, a pesquisa bibliográfica deverá continuar a ser efectuada, por período de tempo definido caso a caso, pela empresa e/ou pela autoridade competente, considerando a possibilidade de ocorrência de casos de RAM de latência prolongada, a eventualidade de existirem atrasos na publicação de artigos ou a existência de *stock* disponível do medicamento.

Os requisitos para se efectuar a pesquisa bibliográfica não são dependentes da comercialização do medicamento.

### **Aspectos práticos**

- Ao realizar uma pesquisa bibliográfica é recomendável pesquisar não apenas o nome da substância activa em todas as suas variantes, mas também o nome comercial do medicamento. A escolha dos termos de pesquisa deve seguir algumas considerações, como por exemplo, se a Denominação Comum Internacional (DCI) é o termo indexado, quais os nomes da substância activa preferencialmente utilizados pelos autores, se a substância é mais conhecida pelo seu sal ou outra espécie química, etc. Se existir necessidade de combinar mais do



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

que um termo de pesquisa, estes devem estar conectados com operadores *booleanos* ("e"; "ou");

- Só devem ser introduzidos texto ou termos adicionais quando se pretende aumentar a precisão da pesquisa. A selecção dos termos a pesquisar devem ser relevantes e adequados à base de dados e ao objecto da pesquisa;
- Se são aplicados limites aos campos de pesquisa (por ex.: data, idade, sexo, tipo de publicação, etc.), estes devem ser relevantes para o objectivo a alcançar. Ao seleccionar limites de data para pesquisas semanais, deverá ser assegurada a cobertura total do intervalo de tempo pretendido. Os limites de tipo de publicação não devem ser utilizados para a pesquisa de casos individuais, uma vez que estes podem surgir em vários tipos de publicações;
- A pesquisa efectuada deve ser adequadamente documentada, incluindo as bases de dados utilizadas, as datas de pesquisa e as decisões tomadas em relação ao resultado da mesma e, sempre que disponível, os resultados da pesquisa devem incluir a referência completa do artigo e o seu resumo. Esta documentação deve ser arquivada segundo as normas definidas;
- Os artigos seleccionados para notificação devem seguir os quatro critérios mínimos necessários para tal (ver secção 5.1.1.2). São exemplos de outros critérios de exclusão de artigos, aqueles que reportam casos com marcas ou formas farmacêuticas não comercializadas pelo titular da AIM ou em que os autores excluam qualquer relação causal entre o medicamento e a RAM;
- O dia zero para contagem do prazo de notificação de um caso individual de uma RAM, deve ser aquele no qual o titular da AIM teve conhecimento da informação mínima necessária para notificar o caso;
- Nos casos de notificação de um caso proveniente da literatura, deve ser incluída a referência bibliográfica completa, de acordo com as regras de Vancouver;



- Todos os casos provenientes da literatura devem ser confirmados para prevenir a notificação de casos em duplicado (seja com outros artigos bibliográficos, artigos de revisão ou com casos já notificados).

### **5.2. Detecção e avaliação do sinal/reavaliação da relação benefício-risco**

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), um sinal é o conjunto de informação reportada sobre uma possível relação causal entre um acontecimento adverso e um medicamento; relação esta que, até então, era desconhecida ou estava documentada de forma incompleta. Habitualmente, para gerar um sinal, é necessário haver mais do que uma notificação, dependendo da gravidade do acontecimento adverso e da qualidade da informação.

Geralmente, quando um medicamento é aprovado, a informação disponível sobre a sua segurança é limitada, o que torna imprescindível a monitorização permanente da sua relação benefício-risco no período pós-AIM, de forma a identificar eventuais sinais que possam surgir. Para isso, os titulares da AIM deverão possuir mecanismos que lhes permitam identificar potenciais sinais de segurança, para garantir que:

- Todas as fontes de informação são pesquisadas regularmente para identificar qualquer potencial sinal;
- São tomadas as acções necessárias, como resposta a novas evidências com impacto na relação benefício-risco conhecida;
- Mantêm informadas as autoridades competentes, os profissionais de saúde e os doentes sobre as alterações da relação benefício-risco.

Os titulares da AIM devem contemplar a detecção de sinal num PON, que descreva pormenorizadamente a forma como são realizadas as várias etapas. Estas actividades devem ser documentadas de forma concisa, incluindo as responsabilidades das pessoas envolvidas, as fontes de informação pesquisadas e os



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

métodos utilizados para efectuar a detecção de sinais, devendo ainda descrever as acções propostas e as decisões tomadas no decurso das mesmas.

### **5.2.1.Métodos de detecção de sinais**

#### **5.2.1.1.Revisão de casos individuais**

Os casos individuais de RAM, sobretudo se referentes a reacções adversas inesperadas, independentemente da origem, podem constituir um alerta precoce de um potencial sinal. Por isso, deve existir um sistema que garanta a revisão dos casos individuais por uma pessoa qualificada, a fim de avaliar se aquele conjunto de notificações constitui um potencial sinal.

Uma notificação proveniente de um doente/consumidor, mesmo sem confirmação médica, deverá igualmente ser considerada se fizer parte de um conjunto de casos que configurem um potencial sinal. O titular da AIM deverá dispor de procedimentos adequados para seguir esses casos e efectuar todos os esforços para tentar obter a confirmação da RAM por parte de um profissional de saúde. Se tal não for conseguido, deverá considerar a possibilidade de desencadear uma investigação adicional, tendo em conta aspectos como a qualidade da informação recebida e os aspectos abordados na reacção descrita.

Uma notificação isolada de suspeita de RAM, raramente pode, por si só, ser considerada um sinal, embora os novos casos devam ser revistos sistematicamente e por rotina, no contexto dos dados de segurança cumulativos, para avaliar se poderão representar um novo potencial sinal.



### **5.2.1.2.Revisão sistemática de dados cumulativos**

A revisão sistemática de dados cumulativos para detecção de sinal é uma componente importante do sistema de farmacovigilância. A periodicidade dessa revisão deverá ser previamente definida, com base na quantidade de informação de segurança recebida num determinado período de tempo, nas características do medicamento e nos compromissos assumidos perante as autoridades competentes.

A frequência de notificações pode variar, pelo que o titular da AIM deve ter capacidade para identificar um aumento do número de casos notificados de um determinado medicamento e avaliar o seu impacto.

Existem vários métodos para revisão dos dados cumulativos, podendo ir desde a revisão manual dos casos individuais até ao uso de algoritmos computadorizados (conhecidos como "*data mining*"), apresentando todos eles vantagens e desvantagens. Independentemente do método escolhido para revisão dos dados cumulativos, este deve permitir identificar novas RAM inesperadas ou alterações nas características, gravidade ou frequência das RAM esperadas.

### **5.2.1.3.Relatórios periódicos de segurança**

Os RPS são uma componente importante em qualquer sistema de detecção de sinal de um titular da AIM, sendo também uma oportunidade para fazer uma revisão formal dos dados cumulativos recebidos durante um período de tempo definido. Os RPS devem, por isso, ser revistos por uma pessoa qualificada, de modo a garantir que qualquer potencial sinal possa ser identificado e, se necessário, adoptadas as medidas apropriadas (ver secção 5.1.2.).



#### **5.2.1.4. Outras fontes de informação**

Além das fontes mencionadas, o titular da AIM pode aceder a outras fontes de informação no âmbito do processo de detecção de sinal, tais como: literatura, estudos pós-autorização, estudos não clínicos, ensaios clínicos e bases de dados.

A informação obtida a partir de outros departamentos, nomeadamente de qualidade e de marketing, poderá ser relevante para a geração de um sinal, como referido na secção 3. O titular da AIM deverá assegurar que o sistema implementado garante que tais informações de segurança são comunicadas ao serviço de farmacovigilância e incluídas nas actividades de detecção de sinal. Igualmente importantes são os dados publicados na literatura científica mundial ou apresentados em reuniões científicas como *abstracts*, *posters* ou comunicações, que constituem potenciais fontes de informação para avaliar o seu benefício-risco, e como tal, devem ser encaminhados para o serviço de farmacovigilância.

#### **5.2.2. Investigação de potenciais sinais**

O aparecimento de potenciais sinais requer a recolha de informação adicional que permita ao titular da AIM concluir acerca do envolvimento do seu medicamento na RAM em causa.

A investigação de sinais é um processo interactivo e em cada etapa deve ser considerada a necessidade de comunicação com as autoridades competentes e/ou a implementação de medidas de minimização do risco. A investigação de um potencial sinal decorre em duas fases distintas:

- A geração de uma hipótese; e
- A avaliação dessa hipótese.

Para gerar uma hipótese, deverá ser feita a revisão dos casos que desencadearam o alerta de sinal inicial e uma pesquisa de casos adicionais e de outras informações



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

relevantes. Deverão ser escrutinadas todas as fontes, de modo a recolher o máximo de informação clínica, farmacológica, fisiopatológica ou epidemiológica, sem ignorar a informação pré-clínica. A pesquisa em bases de dados deverá considerar os termos do dicionário MedDRA que, por possuir uma terminologia padronizada, aumenta a probabilidade de encontrar os casos relevantes.

A avaliação da hipótese procura estabelecer as seguintes evidências:

- Uma associação quantitativa;
- Consistência dos dados;
- Existência de uma relação exposição-efeito;
- Plausibilidade biológica;
- Dados experimentais;
- Possíveis analogias;
- Natureza e qualidade dos dados.

A avaliação desta hipótese permitirá confirmar ou não a presença de um sinal. Assim, será necessário proceder à recolha de toda a informação relevante para uma avaliação mais abrangente do problema.

A avaliação do sinal poderá ser:

- Qualitativa: quando existem poucos casos (3 a 9); a informação é de tal forma relevante e de tal qualidade que deverá ser tida em consideração;
- Quantitativa: quando se consegue avaliar o risco relativo. Neste caso, o número de dados necessários para ter significado estatístico é consideravelmente maior do que num sinal qualitativo.

Para validar e quantificar os sinais identificados, podem ser utilizados ESPA, nomeadamente estudos de *Prescription Event Monitoring*, estudos de coortes e estudos caso-controlo.



### **5.2.3. Follow-up de potenciais sinais**

Quando é identificado um novo sinal, deverá ser feita a avaliação do seu impacto na relação benefício-risco determinada inicialmente para o medicamento, com base na informação de segurança obtida nos ensaios clínicos. Deverá ser considerado o aumento potencial do risco na utilização do medicamento, mas também reavaliado o seu benefício, uma vez a relação benefício-risco poderá ser alterada pelo aparecimento de dados que questionem ou forneçam informação adicional sobre o medicamento. A reavaliação desta relação deve ainda considerar a patologia em causa porque, tratando-se de uma situação com elevada taxa de mortalidade, poderá ser aceitável que o medicamento apresente um risco superior, desde que os benefícios da terapêutica o justifiquem.

### **5.2.4. Comunicação de potenciais sinais**

É da responsabilidade do titular da AIM e, particularmente do RFV, notificar imediatamente as autoridades competentes de qualquer alteração da relação benefício-risco dos seus medicamentos, através da apresentação dos dados recolhidos e de um resumo das conclusões obtidas. O titular da AIM deve discutir com a autoridade competente a eventual necessidade de desencadear algumas das acções regulamentares referidas na secção 5.3.

Toda e qualquer informação que o titular da AIM deseje comunicar aos profissionais de saúde ou ao público em geral, deverá ser previamente comunicada e validada pela autoridade competente.

### **5.3. Acção regulamentar**

Quando um medicamento obtém AIM, o conhecimento acerca da sua segurança é limitado à sua utilização durante os ensaios clínicos, onde geralmente a população



abrangida corresponde a um pequeno número de doentes cuidadosamente seleccionados e por um curto período de tempo.

É no período pós-autorização, que compreende a utilização do medicamento numa população mais abrangente e variada, durante um período de tempo mais longo, que vai ser gerada nova informação sobre os benefícios e riscos da utilização do medicamento, a qual será avaliada pelo titular da AIM e pela autoridade competente. Dessa avaliação poderão resultar diversos tipos de acções regulamentares.

### **5.3.1. Acções regulamentares por parte do titular da AIM**

#### ***5.3.1.1. Alteração na avaliação benefício-risco de um medicamento***

O titular da AIM deve notificar de imediato a autoridade competente de qualquer alteração na relação benefício-risco dos seus medicamentos.

#### ***5.3.1.2. Respostas aos pedidos de informação da autoridade competente***

O titular da AIM deve dispor de mecanismos que assegurem que qualquer pedido de informação, incluindo alterações aos termos de AIM por motivos de segurança, por parte da autoridade competente seja respondido adequadamente e nos prazos exigidos. O titular da AIM deve definir num PON as responsabilidades das diversas pessoas envolvidas (ver secção 4) e o circuito da informação, por forma a responder à autoridade competente. A ausência de resposta no prazo estabelecido é considerada uma não conformidade.



### ***5.3.1.3. Alterações aos termos da AIM por motivos de segurança e medidas urgentes de segurança***

No caso do titular da AIM identificar uma situação que justifique a submissão de um pedido de alteração por motivos de segurança (medida urgente de segurança ou não), deve estar definido, dentro da organização e através de um PON, quem estará envolvido no processo e quais os prazos aplicáveis, incluindo o calendário de submissão à autoridade competente.

Frequentemente, é a autoridade competente que solicita a submissão de alterações por motivos de segurança, resultantes, nomeadamente: da avaliação dos RPS, da avaliação de questões de segurança efectuada pelo PhVWP e de processos de arbitragem. Neste caso, deve existir um mecanismo que garanta que este pedido seja atempadamente comunicado ao RFV e que o pedido da alteração seja submetido dentro do prazo solicitado.

### ***5.3.1.4. Compromissos pós-autorização***

Em geral, compete ao departamento de assuntos regulamentares a implementação de um mecanismo que assegure que os compromissos pós-autorização são monitorizados e notificados dentro dos prazos estabelecidos, conforme acordado com a autoridade competente. Estes compromissos podem incluir a submissão de relatórios de acompanhamento dos ESPA e actualizações aos PGR. O departamento dos assuntos regulamentares deve assegurar que todos os compromissos pós-autorização são notificados ao serviço de farmacovigilância, mesmo os que não sejam da sua responsabilidade directa, uma vez que podem influenciar outras actividades, por ex.: a conclusão de um estudo clínico pode afectar o RCM ou o PGR e requerer a sua inclusão no RPS.



### **5.3.1.5. Relatórios Periódicos de Segurança**

O departamento de assuntos regulamentares tem que fornecer informação à farmacovigilância para a elaboração dos RPS, designadamente informação sobre as actividades regulamentares e o estado das AIM a nível mundial. Aquando da notificação do RPS, o titular da AIM pode requerer a submissão de uma alteração por motivos de segurança ou a apresentação de um plano para tal, pelo que o departamento de assuntos regulamentares deve ser informado sobre as conclusões dos RPS.

Após a avaliação do RPS, a autoridade competente envia ao titular da AIM o relatório de avaliação do RPS (*Assessment Report*) relativo ao medicamento em causa. Este relatório deve ser partilhado entre o departamento de assuntos regulamentares e a farmacovigilância, de modo a garantir que os pedidos são devidamente encaminhados, respondidos e acompanhados, principalmente quando a empresa possui um elevado número de AIMs.

Considera-se uma não-conformidade a submissão de um RPS fora do calendário acordado com a autoridade competente, submissão de um RPS num formato diferente do exigido e definido nas *guidelines* internacionais, omissão de informação, relatórios de fraca qualidade e o não cumprimento da submissão de pedidos efectuados pela autoridade competente.

### **5.3.1.6. RCM, FI e Rotulagem**

O departamento de assuntos regulamentares é o responsável pela gestão dos RCM, folheto informativo (FI) e rotulagem aprovados. Deve existir um mecanismo que assegure a divulgação das actualizações destes documentos a todos os colaboradores para quem a informação seja relevante.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Quando um titular da AIM é uma empresa multinacional e tem medicamentos com RCM, FI e rotulagens com informação que difere de país para país, deve garantir que as alterações efectuadas por motivos de segurança são comunicadas ao serviço de farmacovigilância, uma vez que podem conduzir a uma reavaliação da relação benefício-risco do medicamento e/ou uma actualização do CCSI.

### ***5.3.1.7. Estado da AIM a nível mundial***

Os colaboradores do serviço de farmacovigilância devem manter-se informados de quaisquer acções desencadeadas pela autoridade competente ou pelo titular da AIM por motivos de segurança (incluindo suspensões ou revogações), indeferimentos, alterações do nome do titular da AIM ou do próprio medicamento e caducidades da AIM, uma vez que todas têm implicações nos processos de farmacovigilância.

Qualquer acção desencadeada por razões de segurança deve ser avaliada face a todas as outras AIMs de medicamentos semelhantes, ou seja, contendo a mesma substância activa ou contendo uma substância activa da mesma classe farmacoterapêutica pela qual o titular da AIM seja responsável, e as medidas adequadas devem ser implementadas.

A autoridade competente pode contra-indicar um determinado medicamento numa população específica de doentes com base numa avaliação benefício-risco desfavorável. Se o titular da AIM possuir indicação aprovada noutros países para essa população contra-indicada, será necessário efectuar uma reavaliação da relação benefício-risco desse medicamento. O departamento de assuntos regulamentares deve assegurar que toda a informação é comunicada ao serviço de farmacovigilância, de modo a determinar a necessidade de qualquer acção/avaliação da relação benefício-risco.



### **5.3.1.8. Preparação da submissão de pedidos de AIM**

A descrição detalhada do sistema de farmacovigilância é actualmente exigida como parte integrante dos pedidos de AIM na UE (módulo 1.8.1 de acordo com o "Notice to Applicants"). O serviço de farmacovigilância é geralmente responsável por manter actualizada a descrição detalhada do sistema de farmacovigilância do titular da AIM, sendo fundamental a existência de um mecanismo que assegure que, em cada novo pedido de AIM, é submetida a versão mais actualizada.

O departamento de assuntos regulamentares deve ser envolvido na notificação das novas versões deste documento, principalmente se for necessária a submissão de uma alteração aos termos da AIM.

Os colaboradores do departamento de assuntos regulamentares devem fornecer a informação de farmacovigilância adequada para incluir no PGR, uma vez que o serviço de farmacovigilância desempenha um papel activo no cumprimento dos compromissos pós-autorização no que respeita aos PGR.

### **5.3.2. Acções regulamentares por parte da autoridade competente**

A avaliação do cumprimento das obrigações em matéria de farmacovigilância por parte dos titulares da AIM é feita pela autoridade competente, através de inspecções e monitorização do cumprimento do disposto na legislação e *guidelines* existentes. O não cumprimento dessas obrigações pode conduzir a sanções aplicadas aos titulares.

Na sua actividade de monitorização do cumprimento das boas práticas de farmacovigilância, a autoridade competente pode efectuar:

- Auditorias, durante as quais avalia pedagogicamente o sistema de farmacovigilância de uma determinada empresa sem sanções, podendo sugerir acções correctivas;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Inspeções, nas quais o sistema de farmacovigilância é avaliado. No final das inspeções, a autoridade competente notifica as não-conformidades críticas e não críticas e, se aplicável, aplica sanções à empresa. O titular deve responder propondo as acções correctivas que considerar adequadas. Poderão seguir-se inspeções de acompanhamento da implementação das acções correctivas.

Quando se detecta uma não conformidade com as obrigações regulamentares da farmacovigilância, é geralmente necessário efectuar uma análise caso a caso. O desencadear de uma acção dependerá do potencial impacto da não conformidade na saúde pública e poderá ser desencadeada pela EMA, pela Comissão Europeia ou pela autoridade competente de cada estado membro, dependendo do contexto. As sanções e os respectivos procedimentos a implementar devem estar de acordo com a legislação em vigor (nacional e comunitária).

Alguns exemplos de medidas regulamentares, por ordem crescente de gravidade:

1. Comunicação dirigida aos profissionais de saúde e ao público em geral;
2. Alteração aos termos da AIM;
3. Medidas Urgentes de Segurança;
4. Suspensão da AIM;
5. Revogação da AIM.

### **5.4. Comunicação**

A comunicação em farmacovigilância é um processo que envolve a troca de informação relacionada com a segurança dos medicamentos, devendo ser considerada como uma responsabilidade em termos de saúde pública e como parte integrante do sistema de saúde.

Neste processo estão envolvidos diversos intervenientes e existem vários métodos de comunicação. A utilização de diferentes meios de comunicação e as necessidades dos



destinatários devem ser tidas em consideração para otimizar a percepção e compreensão da informação.

A comunicação de informação de segurança dos medicamentos é uma das actividades de minimização do risco, essenciais em farmacovigilância. Os resultados/conclusões da avaliação da informação de segurança devem ser comunicados de forma apropriada e sistemática às partes relevantes, isto é, entre autoridades competentes, titulares da AIM, EMA, OMS, profissionais de saúde, grupos de doentes, público em geral e meios de comunicação social.

#### **5.4.1. Obrigações legais**

Com o objectivo de assegurar a protecção da saúde pública, as instituições que exercem funções no âmbito do sistema de saúde devem fornecer à autoridade competente quaisquer dados ou informações decorrentes das suas competências e considerados necessários.

Os profissionais de saúde devem comunicar, tão rápido quanto possível, as RAM e suspeitas de RAM graves e/ou inesperadas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamentos. Podem ainda ser notificadas outras informações que sejam consideradas relevantes para a utilização do medicamento.

O titular da AIM deve:

- Notificar previamente à autoridade competente toda e qualquer informação que pretenda transmitir ao público em geral, directamente ou através do RFV, sobre questões de farmacovigilância;
- Comunicar todas as suspeitas de RAM graves, bem como todas as suspeitas de transmissão de um agente infeccioso através de um medicamento, assim como fornecer toda a informação complementar relativa à evolução dos casos notificados;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Transmitir às autoridades competentes quaisquer outros dados relevantes para a avaliação benefício-risco, nomeadamente dados adequados sobre ESPA.

É de salientar que a legislação prevê que os titulares da AIM não podem proceder à comunicação de informação de segurança sem antes notificarem as autoridades competentes.

Ao Sistema Nacional de Farmacovigilância compete comunicar e divulgar informação pertinente para os profissionais de saúde, doentes e público em geral.

### **5.4.2. Tipos de comunicação**

As ferramentas de farmacovigilância utilizadas na minimização do risco podem dividir-se naquelas em que a redução do risco é conseguida através da informação e educação e aquelas que procuram controlar a utilização e o acesso ao medicamento.

A comunicação de informação de segurança é, assim, uma importante ferramenta de minimização do risco.

#### ***5.4.2.1. Actividades de rotina***

A informação relativa a cada medicamento autorizado, nomeadamente o RCM, o FI e a rotulagem, deve ser elaborada com o objectivo de garantir a utilização segura e eficaz dos medicamentos, devendo apresentar-se adaptada aos profissionais de saúde e ao consumidor, conforme os casos, devendo ser evitados textos, formatações, desenhos, cores ou formulações que possam criar dificuldades na identificação dos medicamentos ou na distinção das diferentes dosagens e formas farmacêuticas.

Contudo, em algumas situações poderá ser necessário recorrer a ferramentas adicionais de minimização do risco, tais como os materiais educacionais e as comunicações dirigidas aos profissionais de saúde (DHPC).



#### **5.4.2.2. Actividades adicionais**

Os programas educacionais constituem uma ferramenta adicional de minimização do risco utilizados na gestão do risco. Os programas educacionais têm como objectivos:

- Aumentar a compreensão do(s) risco(s) específico(s);
- Aumentar a compreensão de medidas para reduzir a frequência e a gravidade das RAM;
- Melhorar a detecção precoce de RAM, e seu tratamento (se aplicável);
- Melhorar a informação ao doente e fornecer informação relativa à necessidade de precauções adicionais.

A necessidade do recurso a esta ferramenta, bem como o seu formato, depende do problema de segurança, e deve ser considerada caso a caso. Os programas educacionais podem incluir:

- DHPC;
- Materiais educacionais dirigidos para profissionais de saúde e utilizadores (ex: guia de prescrição, guia de dispensa, listas de verificação para aferir a compreensão, conhecimentos e atitudes relativamente aos riscos, listas de verificação para auxiliar a prescrição e a dispensa, brochuras informativas para os doentes);
- Programas de treino específicos.

##### **5.4.2.2.a. DHPC**

As comunicações dirigidas aos profissionais de saúde devem ser acordadas com as autoridades competentes antes da sua divulgação e distribuição.

São exemplos de situações que requerem frequentemente a elaboração de DHPC:

- Suspensão ou revogação da AIM com recolha do medicamento por motivos de segurança;
- Alterações aos termos da AIM por motivos de segurança;
- Diminuição da eficácia do medicamento;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Monitorização de problemas de segurança identificados, mas ainda não confirmados;
- Divulgação de informação relativamente a uma questão que tenha tido impacto significativo nos meios de comunicação social;
- Situações relevantes para a utilização segura e eficaz do medicamento a pedido das autoridades competentes;
- Alteração da relação benefício-risco, nomeadamente devido à identificação de riscos até então desconhecidos, à alteração da frequência/gravidade de uma RAM já descrita, identificação de novos factores de risco, ou evidência que os riscos de um medicamento são superiores aos das alternativas terapêuticas existentes.

A DHPC é uma ferramenta essencial para fornecer aos profissionais de saúde informação actualizada acerca da segurança do medicamento. Assim, deverá:

- Ser directa, clara e concisa, devendo a linguagem utilizada estar adaptada à população a que se destina;
- Ser objectiva e não incluir conteúdos promocionais;
- Fundamentar a necessidade de divulgação da DHPC naquele particular momento;
- Fornecer indicações sobre como minimizar o risco (se conhecido);
- Contextualizar o problema de segurança na avaliação global dos benefícios do tratamento;
- Fornecer meios de contacto que permitam aos profissionais de saúde solicitar ao titular da AIM informação adicional;
- Alertar para a necessidade de notificar as suspeitas de RAM ocorridas ao titular da AIM e/ou à autoridade competente;
- Incluir a informação de que a DHPC foi acordada com a autoridade competente.



#### **5.4.2.2.b. Materiais educacionais**

Os materiais educacionais são uma das ferramentas adicionais de minimização de risco mais utilizadas nos PGR quando as actividades de rotina de minimização do risco são insuficientes. Estes devem ser aprovados pelas autoridades nacionais competentes antes da sua implementação e a sua eficácia deverá ser avaliada.

Os materiais educacionais surgem da necessidade de alertar e informar os profissionais de saúde envolvidos na prescrição, dispensa ou administração do medicamento, e também os doentes, sobre os riscos de um determinado medicamento, nomeadamente sobre riscos importantes, ou potenciais riscos, ou eventualmente quando há falta de informação de segurança.

Os materiais educacionais têm como objectivos:

- Aumentar a consciencialização sobre os riscos específicos dos medicamentos;
- Permitir a detecção precoce e a prevenção da ocorrência de RAM;
- Melhorar a compreensão sobre as medidas que permitam reduzir a frequência e a gravidade de RAM;
- Fornecer informação aos profissionais de saúde e aos doentes.

Na elaboração destes materiais deverá ser tido em consideração o seguinte:

- A mensagem deve ser objectiva, clara e concisa, devendo a linguagem utilizada estar adaptada à população a que se destina;
- Não deverão ser incluídos conteúdos promocionais;
- Deverão ser fornecidas indicações sobre como minimizar o risco (se conhecido);
- Deverá alertar-se para a necessidade de notificar as suspeitas de RAM ocorridas ao titular da AIM e/ou à autoridade competente.



## 6. Formação

O cumprimento das boas práticas de farmacovigilância envolve, a diferentes níveis, todos os colaboradores da empresa uma vez que qualquer pessoa ao serviço do titular da AIM pode receber a notificação de uma RAM ou outra informação de segurança relacionada com algum dos seus medicamentos.

Deverá ser dada a todos os colaboradores uma formação inicial de base sobre a legislação e os procedimentos internos de recepção e de encaminhamento de informação de segurança para o serviço de farmacovigilância. Esta formação deverá ser tão simples e clara quanto possível para que os membros da equipa compreendam facilmente o que lhes está a ser pedido e como garante de que todas as notificações comunicadas chegam ao titular da AIM nas melhores condições.

Os colaboradores do serviço de farmacovigilância que têm funções relacionadas com a segurança dos medicamentos, além da formação sobre a legislação e as normas orientadoras (*guidelines*) aplicáveis, deverão receber formação específica sobre a realização das actividades pelas quais são responsáveis e/ou que têm de realizar.

As pessoas que trabalham noutros departamentos e que recebem ou processam informação de segurança, como pessoal das vendas, DIMs, investigação clínica e, em algumas empresas, juristas, deverão também receber formação adequada. Esta deve ser extensível aos colaboradores de empresas contratadas e aos consultores que necessitem de formação nesta área para cumprimento de requisitos específicos, como por exemplo a gestão de informação de segurança em ensaios clínicos.

É também importante assegurar que todos os colaboradores recebem formação contínua de actualização em farmacovigilância, devendo esta integrar o programa de formação da empresa. A periodicidade deste tipo de formações depende da função que cada colaborador desempenha dentro da empresa, depois de identificadas e documentadas as necessidades formativas individuais.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

A necessidade de formação pode também ser desencadeada por alterações significativas na legislação, modificação nos procedimentos da empresa, ou situações de emergência relacionadas com os medicamentos.

Os registos de formação, CVs e descrição de funções, necessários para fornecer evidência da experiência e da formação dos colaboradores, devem estar arquivados no departamento de recursos humanos, que é responsável pela sua actualização devendo contribuir com esta informação para identificar as necessidades formativas.

Os planos de formação devem ser ajustados às necessidades individuais dos colaboradores da farmacovigilância, para garantir que estão devidamente preparados para a sua função. Isto pode incluir formação em bases de dados de segurança, codificação MedDRA, avaliação de casos individuais de RAM, assim como formação em PONs.

Cabe ao RFV a avaliação da eficácia das acções de formação em farmacovigilância.

### **7. Gestão documental**

O titular da AIM deve dispor de um sistema de gestão documental, que garanta e evidencie o cumprimento das actividades de farmacovigilância.

O sistema de gestão documental pode ser em suporte de papel, electrónico ou misto, devendo ser preservado pelo titular da AIM.

Deverá ser mantido um registo de assinaturas e rubricas de todos os intervenientes no serviço de farmacovigilância.



## **7.1.Documentos de farmacovigilância**

### **7.1.1.Procedimentos Operativos Normalizados**

A empresa deverá ter procedimentos escritos que descrevam detalhadamente as actividades de farmacovigilância, para que estas possam ser executadas de forma reproduzível, e garantam o cumprimento dos requisitos (ver secção 4).

Os PONs devem obedecer ao sistema de codificação documental da empresa e ser identificados com título, número de versão/revisão e data de implementação, devendo ser assinados pelos responsáveis da sua elaboração, revisão e aprovação.

### **7.1.2.Documentação gerada pelo sistema de farmacovigilância**

Os documentos que suportam as actividades de farmacovigilância devem obedecer a modelos pré-definidos, devidamente codificados e com indicação da versão/revisão. Os documentos obsoletos deverão ser claramente identificados.

Cada impresso, depois de numerado e preenchido, constitui um documento do sistema de farmacovigilância. Os registos deverão ser feitos com tinta indelével, sem deixar espaços em branco. Se for necessário proceder à correcção de um registo, este deverá ser inutilizado com um traço e substituído pelo dado correcto, datado e assinado; não é permitida a utilização de correctores. A correcção de um impresso, devidamente datada e assinada, deverá dar origem a uma nova versão/revisão.

Sempre que existam documentos noutras línguas, deverá ser feito o controlo da qualidade da tradução por uma pessoa com qualificação adequada em farmacovigilância e fluência na língua em questão.

Os documentos podem ser classificados quanto à frequência da sua utilização (activa/inactiva) e à importância para a actividade da empresa (vital/não vital). Para a



documentação vital deve existir sempre uma cópia de segurança (*back-up*) e, no caso de documento em papel, deverá também existir uma versão electrónica (ex: pdf).

### **7.1.3. Sistemas informáticos e bases de dados**

As actividades de farmacovigilância podem ser geridas através de sistemas informatizados ou através de bases de dados. Independentemente do seu objectivo, a utilização de bases de dados e a implementação de sistemas informáticos, pressupõe o cumprimento de alguns requisitos, nomeadamente:

- Validação do sistema informático e das bases de dados;
- Formação de todos os utilizadores sobre as funcionalidades do sistema informático ou da base de dados (deverá existir um Manual de Utilizador);
- Definição de acessos por perfil de utilizador, com níveis de acesso diferenciados e distintos privilégios de manuseamento da informação;
- Acesso restrito de cada utilizador, mediante palavras-passe;
- Adopção de medidas de segurança que impeçam o acesso à informação por pessoas não autorizadas: alteração periódica das palavras-passe, actualização dos utilizadores autorizados, sendo eliminados os que deixem de ter privilégios de acesso;
- Garantia de segurança externa do sistema.

Devem ser efectuados *back-ups* do sistema informático e das bases de dados, segundo um procedimento escrito e periodicidade claramente definidos.

A transmissão de informação de segurança por via electrónica deverá ser um processo simples, que assenta num conjunto de normas e cumprimento de requisitos, de modo a assegurar a reprodutibilidade e a fiabilidade dos dados transmitidos.

Deverá ser igualmente um processo seguro, limitada a grupos restritos e controlados de utilizadores, para garantir a confidencialidade da informação transmitida.



## **7.2.Sistemas de arquivo**

O sistema de gestão do arquivo estabelecido pelo titular da AIM deve garantir a conservação da documentação gerada através das actividades de farmacovigilância de forma adequada e sistemática, assim como a sua fácil, rápida e completa disponibilidade sempre que necessário.

Assim, os relatórios de RAM recebidos e os documentos de seguimento adicionais, os RPS e toda a correspondência mantida com as autoridades competentes, bem como documentos de formação, contratos, dossiers clínicos, etc., devem ser guardados e mantidos em arquivo, mesmo após a revogação da AIM do medicamento. Esta documentação deve ser mantida enquanto a empresa existir.

A documentação deverá ser guardada em área de acesso restrito, limitado às pessoas autorizadas e cujo acesso deve ser devidamente registado (se for um arquivo de grandes dimensões). Idealmente, as instalações do arquivo devem estar acima do nível do chão e longe de saídas de água e de canalizações, dispendo de sistemas de detecção e equipamento de combate a incêndios e assegurar que as variações de temperatura e humidade são mínimas (se possível com monitorização contínua).

Deve ainda existir um sistema de controlo de toda a informação recebida e expedida do arquivo, em suporte de papel e/ou electrónico. Também deve ser definida a periodicidade com que é efectuada a transferência do arquivo das zonas activas para as zonas inactivas (arquivo morto), assegurando assim que a informação não se perde nem se altera.

Se a empresa subcontratar o arquivo, deve garantir, mediante a assinatura de um contrato, o cumprimento de requisitos fundamentais, como a restrição de acessos, a confidencialidade da documentação, as condições das instalações, as inspecções às instalações, a notificação em caso de perda/destruição de arquivo e outros que devam ser observados.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

O titular da AIM é obrigado a manter o registo de todos os documentos que se encontram no arquivo, e os tempos da sua retirada, devolução e destruição, independentemente da sua localização. Decorrido o tempo definido de manutenção obrigatória em arquivo, a documentação não vital em papel pode ser destruída por qualquer método eficaz (destruidores de papel, incineração ou outra forma equivalente), após autorização/aprovação pelo RFV. A documentação vital em papel só poderá ser destruída após adopção da microfilmagem e em cumprimento das normas em vigor.

### **7.2.1.Arquivo electrónico de documentação**

Como forma de reduzir o espaço ocupado pelo arquivo, é possível recorrer à digitalização ou à microfilmagem dos documentos, com periodicidade definida pela empresa e aplicando as normas em vigor para a transferência de arquivo.

Esta actividade deve ser auditada periodicamente, para garantir que é realizada de acordo com os procedimentos. O arquivo em formato digital obriga à migração dos dados de 5 em 5 anos para o suporte mais actual à data.

## **8.Auditorias**

O titular da AIM deve realizar auditorias periódicas ao sistema de farmacovigilância implementado, com o objectivo de verificar que todas as actividades decorrem tal como definido nos PONs e que estes estão de acordo com a legislação vigente. Estas auditorias deverão abranger, além das actividades específicas da farmacovigilância, as actividades de interacção com outros departamentos.

No caso de actividades de farmacovigilância subcontractadas, o titular da AIM deve efectuar auditorias periódicas a essas entidades, de modo a assegurar-se que a



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

empresa subcontratada é capaz de cumprir com todas as obrigações legais em matéria de farmacovigilância.

As auditorias devem seguir um programa pré-definido e ser realizadas por pessoas com formação adequada, mas que sejam isentas, isto é, que não estejam directamente envolvidas nas actividades a auditar.

A tomada de acções correctivas decorrentes de uma auditoria interna permitem manter um adequado funcionamento do sistema e preparar a empresa para receber inspecções das autoridades competentes.

Na preparação de uma auditoria deverão ser considerados alguns aspectos, nomeadamente:

- O PON sobre auditorias deve definir a periodicidade da sua realização e as qualificações dos auditores;
- Deve ser preparado um plano da auditoria e nomeada uma equipa auditora;
- Deve ser elaborada uma lista de verificação (*check-list*), onde constam os tópicos a auditar e possam ser feitos registos das observações;
- O relatório da auditoria deverá ser apresentado ao RFV e à direcção da empresa, assim como o plano de acções correctivas proposto;
- As actividades de seguimento das acções correctivas devem ser registadas e o seu fecho documentado;

Deverão ser mantidos em arquivo os registos de todas as auditorias efectuadas ao sistema de farmacovigilância, incluindo as acções preventivas e correctivas.

Ao longo de uma auditoria deverão estar disponíveis para consulta os seguintes documentos:

- Listagem com nomes dos colaboradores, respectivas iniciais, assinatura e rubrica, bem como CVs, descrição de funções e registo de formação dos colaboradores envolvidos em actividades de farmacovigilância;



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Organigrama da empresa (com nomes e funções);
- Procedimentos e outras instruções de trabalho;
- Material de apoio utilizado nas acções de formação interna e externa;
- Registos dos casos individuais de RAM para os medicamentos do titular da AIM;
- RPS e respectivo plano de elaboração e comprovativo de notificação dos mesmos;
- Contratos com prestadores de serviço na área de farmacovigilância, empresas licenciadas e distribuidores;
- Planos de gestão de risco;
- Actas de reuniões;
- *Line-listings* de casos de reacções adversas;
- Validação dos sistemas computadorizados;
- Plano de auditorias internas e registo de auditorias anteriores.

No anexo 3 é apresentado um documento que pode ser usado como auxiliar no auto-diagnóstico do sistema de farmacovigilância, e que poderá também ser o ponto de partida para preparação de uma auditoria (internas ou a uma empresa licenciada) e/ou de uma inspecção da autoridade competente.



## Anexos

### **ANEXO 1: Actividades que devem ser escritas em PONs**

#### **1. Actividades do RFV**

- Actividades do RFV e delegação de competências/funções.
- Comunicação (relativamente a informação de segurança) com outros departamentos da empresa e com filiais ou com a "casa-mãe".

#### **2. Tratamento de informações de segurança**

- Recolha de dados (casos de suspeitas de RAM) de diferentes origens, incluindo a detecção de casos/notificações duplicados/as.
- Processamento dos dados, que decorre nas seguintes etapas:
  - Registo, codificação, classificação e controlo da qualidade;
  - Avaliação do benefício-risco (incluindo a revisão médica).
- Seguimento dos casos (*follow-up*): informação em falta e progresso do caso.
- Notificação de RAM:
  - Imediata ou expedita (em 15 dias);
  - Electrónica.

Pode ser feita referência nesta secção a:

- Tratamento de suspeitas de RAM em grávidas e recém-nascidos ou outros casos particulares;
- Gestão de notificações provenientes de outras organizações (licenciadas, co-marketing, CRO - *Contract Research Organisation*).

#### **3. Monitorização contínua dos perfis de segurança**

##### **3.1. Medicamentos autorizados**

- Geração de sinal, através do conhecimento de casos de diferentes origens:
  - RAM de notificação espontânea ou publicadas na literatura;
  - Estudos epidemiológicos pós-comercialização.
- Investigação
- Avaliação do benefício-risco e Sistemas de Gestão do Risco
- Tomada de decisão: notificação ou não às autoridades competentes do resultado da avaliação do benefício-risco
- Implementação de medidas de segurança
- Divulgação da informação aos profissionais de saúde (ex.: DHPC)



### **3.2. Medicamentos usados em ensaios clínicos**

- Recolha de dados: notificação pelo investigador de acontecimentos adversos ou de suspeitas de RAM
- Processamento dos acontecimentos adversos, com especial destaque para as reacções adversas graves e inesperadas:
  - Registo, codificação, classificação e controlo da qualidade;
  - Avaliação do benefício-risco (incluindo a revisão médica).
- Notificação expedita às autoridades competentes
- Comunicação ao investigador e actualização das brochuras do investigador

### **4. Notificação periódica**

- Relatórios periódicos de segurança (RPS): aplicáveis a medicamentos autorizados e suspensos.  
Decorre nas etapas seguintes:
  - Preparação ou actualização do conteúdo;
  - Controlo da qualidade;
  - Revisão médica;
  - Aprovação pelo RFV;
  - Notificação às autoridades competentes.
  - Periodicidade: semestral, anual ou trienal
- Relatórios anuais de segurança: aplicáveis a medicamentos usados em ensaios clínicos.

### **5. Assuntos regulamentares**

- Medidas urgentes de segurança: alterações de segurança.
- Compromissos pós-autorização assumidos com as autoridades competentes.
- Gestão de pedidos de informação das autoridades competentes, incluindo a resposta aos mesmos.

### **6. Outras actividades**

- Pesquisa e revisão sistemática da literatura científica mundial, em particular da literatura nacional, e qualquer outra informação sobre suspeitas de RAM potencialmente provocadas pelas substâncias activas dos medicamentos do titular da AIM.
- Revisão dos processos de Controlo da Qualidade com documentação do processo de revisão e implementação de acções preventivas e correctivas.
- Formação sobre farmacovigilância.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

- Garantia da Qualidade:
  - Controlo de documentos, incluindo a elaboração, revisão, aprovação, actualização, distribuição e implementação;
  - Auditorias internas: ao sistema de farmacovigilância;
  - Tratamento de reclamações: interacção entre aspectos de segurança e problemas de qualidade;
  - Arquivo de toda a documentação.
- Contratos: anexo referente às actividades de farmacovigilância.
- Direcção Técnica: gestão de situações de crise/emergência (ex.: recolha de mercado).
- Informática: gestão e utilização de bases de dados e de outros sistemas informáticos (inclui validação e procedimentos de backups dos sistemas).
- Plano de continuidade de negócio: anexo referente à farmacovigilância.

**ANEXO 2 - Registo de documentos em arquivo (exemplo)**

De modo a facilitar a gestão dos documentos e a realização de tarefas de arquivo, exemplifica-se em seguida um sistema que demonstra uma lógica de arquivo de documentos, utilizando um mapa para registo da documentação recebida e enviada no âmbito das actividades de farmacovigilância.

Preparar um mapa em formato tabular (ex.: Excel) para registo dos documentos em arquivo, com a seguinte informação:

<b>Código do documento</b>	<b>Título do documento</b>	<b>Descrição</b>	<b>Classificação</b>	<b>Suporte</b>	<b>Período de retenção</b>	<b>Comentários</b>
<i>Identificação do departamento</i>	<i>Descrição da informação contida no documento</i>	<i>Resumo da informação a que diz respeito</i>	<i>Vital ou Não vital</i>	<i>Papel ou Electrónico</i>	<i>Tempo de arquivo do documento</i>	<i>Qualquer informação adicional</i>
FV-01	Relatórios Periódicos de Segurança	Arquivo dos RPS enviados à autoridade competente	Vital	Papel	Permanente	-
FV-02	Correspondência	Correspondência com consultores	Não vital	Papel	6 Anos	Arquivar. O tempo conta a partir da data do documento mais recente

Este sistema consiste em registar no mapa os dados referentes a cada documento, classificando-os de acordo com os critérios previamente referidos. No caso de o documento ser vital considera-se que o mesmo deve ser guardado durante toda a existência da empresa (retenção permanente); se não for vital, estabelece-se o tempo durante o qual esse registo será mantido.

O documento é, depois, arquivado numa pasta, devidamente identificada com o tipo de documento a arquivar, seguido de um número sequencial.

Este mapa é um documento dinâmico, pois permite incluir novos tipos de registos ou modificar registos já existentes.

Paralelamente, poderá existir outro mapa para registo de toda a documentação que se encontra na zona de arquivo inactivo.

**ANEXO 3 – Resumo do Sistema de Farmacovigilância (\*)****Secção 1. Contactos**

<b>Principais contactos para a Auditoria/Inspeção</b>	
Nome e função	
Morada, telefone e e-mail	
<b>Empresa onde as actividades de farmacovigilância se realizam</b>	
Empresa	
Morada	
Telefone(s)	
<i>Website</i>	
<b>Pessoa(s) qualificada(s) para a farmacovigilância no EEE</b>	
Nome e outras funções da pessoa qualificada no EEE	
Contactos do local de trabalho	

<b>Número de AIM de acordo com o tipo de procedimento</b>	
Procedimento nacional	
Procedimento de reconhecimento mútuo	
Procedimento descentralizado	
Procedimento centralizado	

(\*) Adaptado de: *Summary of Pharmacovigilance System* (MHRA), versão 8, Fevereiro 2008. (<http://www.mhra.gov.uk/Howweregulate/Medicines/Inspectionandstandards/GoodPharmacovigilancePractice/index.htm>)



## Secção 2. Organigrama da empresa e estrutura detalhada da farmacovigilância

1. Breve descrição da empresa, incluindo informação sobre:

- Casa-mãe
- Filiais (a nível local e mundial)
- Áreas terapêuticas e *portfolio* de medicamentos (comercializados e em investigação)
- Aquisições/fusões recentes (incluindo o seu impacto na farmacovigilância)

*Resposta da empresa:*

2. Resumo sucinto de como a farmacovigilância é gerida na empresa. Esta informação não se deve sobrepor significativamente à informação apresentada na secção 3.

*Resposta da empresa:*

## Secção 3. Sistema de farmacovigilância

1. Resumo das actividades de farmacovigilância realizadas pela(s) principal(is) filial(is) em território nacional e pelos departamento(s) global(is) de farmacovigilância.

*Resposta da empresa:*

## Secção 4. Sistemas computadorizados usados em farmacovigilância

Situação actual – sistemas locais e global:

1. Detalhes das bases de dados/sistemas computadorizados usados para recolha, tratamento e avaliação da informação de suspeitas de reacções adversas (ex: RAM notificadas por profissionais de saúde e relatórios solicitados, incluindo suspeitas de RAM de ensaios clínicos). Incluir a seguinte informação:
  - Se o sistema foi adquirido no mercado (e foi configurado e adaptado depois de adquirido) ou se foi desenvolvido internamente pela empresa;
  - Validação (localização dos documentos relativos à validação do sistema);
  - Detalhes sobre versões da base de dados/sistema computadorizado e seu controlo;
  - Detalhes do grupo de pessoas responsáveis pela manutenção e assistência ao sistema.
2. Fornecer informação relativa a sistemas computadorizados utilizados pela farmacovigilância para pesquisa, detecção e seguimento dos relatórios de reacções adversas ocorridas em Portugal (incluir bases de dados utilizadas na resposta aos pedidos de informação médica). Pode ser útil a inclusão de um diagrama para explicitar as interações entre os sistemas.



*Resposta da empresa:*

Situação histórica

3. Resumo das bases de dados utilizadas nos últimos 5 anos para recolher, tratar e avaliar a informação referente a suspeitas de reacções adversas (se aplicável).

*Resposta da empresa:*

**Secção 5. Sistema de Gestão da Qualidade**

1. A empresa planeia manter o sistema de farmacovigilância na situação actual nos próximos seis meses? Se a resposta for negativa, apresente um resumo das alterações planeadas.
2. Quem é responsável por realizar auditorias ao sistema de farmacovigilância da empresa? Apresente uma breve descrição. Onde ficam arquivados os relatórios de auditorias e durante quanto tempo?

*Resposta da empresa:*

**Secção 6. Registos de formação**

1. Descrição resumida do sistema utilizado para registo de formação, incluindo a localização dos registos, CVs e descrição de funções dos colaboradores da farmacovigilância.

*Resposta da empresa:*

**Secção 7. Arquivo**

1. Breve descrição do sistema de arquivo dos documentos relacionados com as actividades de farmacovigilância.  
No caso de o arquivo ser efectuado por uma ou mais empresas contratadas devem ser apresentados os contactos dessas empresas.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

*Resposta da empresa:*

### Secção 8. Questões e/ou comentários

#### Informação a incluir como anexos ao documento

- Todos os anexos devem ser etiquetados.
- No caso de não ser possível incluir um ou mais dos anexos (ou partes), apresentar a justificação na Secção 8.

Anexo nº	Informações solicitadas	Resposta
<b>Pessoal</b>		
1	Organigrama com nomes e funções do serviço de farmacovigilância em Portugal.	
2	Organigrama com nomes e funções do serviço de farmacovigilância da empresa.	
3	<i>Curriculum vitae</i> actualizado e descrição das funções do responsável pela farmacovigilância no EEE e do seu substituto.	
4	Organigrama com nomes e funções do departamento de informação médica e/ou empresa contratada para realização dos serviços de informação médica.	
<b>Portfolio de medicamentos</b>		
5	Listagem com todos os medicamentos autorizados, incluindo: <ul style="list-style-type: none"><li>• Substância(s) activa(s);</li><li>• Nome comercial;</li><li>• Procedimento de autorização (nacional, reconhecimento mútuo, descentralizado, centralizado);</li><li>• Estado membro de referência (para procedimentos de reconhecimento mútuo e/ou descentralizado);</li><li>• Indicar os cinco medicamentos que causaram maior número de RAM no último ano.</li></ul>	
<b>Ensaio clínico</b>		
6	Lista de todos os ensaios clínicos de fase I-III a decorrer na UE/EEE, promovidos pela empresa.	



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

O titular da AIM é obrigado a manter o registo de todos os documentos que se encontram no arquivo, e os tempos da sua retirada, devolução e destruição, independentemente da sua localização. Decorrido o tempo definido de manutenção obrigatória em arquivo, a documentação não vital em papel pode ser destruída por qualquer método eficaz (destruidores de papel, incineração ou outra forma equivalente), após autorização/aprovação pelo RFV. A documentação vital em papel só poderá ser destruída após adopção da microfilmagem e em cumprimento das normas em vigor.

### **7.2.1.Arquivo electrónico de documentação**

Como forma de reduzir o espaço ocupado pelo arquivo, é possível recorrer à digitalização ou à microfilmagem dos documentos, com periodicidade definida pela empresa e aplicando as normas em vigor para a transferência de arquivo.

Esta actividade deve ser auditada periodicamente, para garantir que é realizada de acordo com os procedimentos. O arquivo em formato digital obriga à migração dos dados de 5 em 5 anos para o suporte mais actual à data.

## **8.Auditorias**

O titular da AIM deve realizar auditorias periódicas ao sistema de farmacovigilância implementado, com o objectivo de verificar que todas as actividades decorrem tal como definido nos PONs e que estes estão de acordo com a legislação vigente. Estas auditorias deverão abranger, além das actividades específicas da farmacovigilância, as actividades de interacção com outros departamentos.

No caso de actividades de farmacovigilância subcontractadas, o titular da AIM deve efectuar auditorias periódicas a essas entidades, de modo a assegurar-se que a



## 7.2. Sistemas de arquivo

O sistema de gestão do arquivo estabelecido pelo titular da AIM deve garantir a conservação da documentação gerada através das actividades de farmacovigilância de forma adequada e sistemática, assim como a sua fácil, rápida e completa disponibilidade sempre que necessário.

Assim, os relatórios de RAM recebidos e os documentos de seguimento adicionais, os RPS e toda a correspondência mantida com as autoridades competentes, bem como documentos de formação, contratos, dossiers clínicos, etc., devem ser guardados e mantidos em arquivo, mesmo após a revogação da AIM do medicamento. Esta documentação deve ser mantida enquanto a empresa existir.

A documentação deverá ser guardada em área de acesso restrito, limitado às pessoas autorizadas e cujo acesso deve ser devidamente registado (se for um arquivo de grandes dimensões). Idealmente, as instalações do arquivo devem estar acima do nível do chão e longe de saídas de água e de canalizações, dispondo de sistemas de detecção e equipamento de combate a incêndios e assegurar que as variações de temperatura e humidade são mínimas (se possível com monitorização contínua).

Deve ainda existir um sistema de controlo de toda a informação recebida e expedida do arquivo, em suporte de papel e/ou electrónico. Também deve ser definida a periodicidade com que é efectuada a transferência do arquivo das zonas activas para as zonas inactivas (arquivo morto), assegurando assim que a informação não se perde nem se altera.

Se a empresa subcontratar o arquivo, deve garantir, mediante a assinatura de um contrato, o cumprimento de requisitos fundamentais, como a restrição de acessos, a confidencialidade da documentação, as condições das instalações, as inspecções às instalações, a notificação em caso de perda/destruição de arquivo e outros que devam ser observados.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

<b>7</b>	Lista de todos os estudos pós-autorização a decorrer, incluindo ensaios clínicos (intervencionais) conforme definidos na Directiva 2001/20/CE e ensaios sem intervenção, para medicamentos com AIM em Portugal. Indicar na lista se o estudo é com ou sem intervenção e se está a decorrer em algum local da UE/EEE.	
<b>Sistema de Gestão da Qualidade</b>		
<b>8</b>	Informação relativa ao PON que descreve o conteúdo, formato, aprovação e revisão para todos os níveis de documentação.	
<b>9</b>	Lista de todos os títulos dos documentos relativos a procedimentos de farmacovigilância globais, regionais e locais (ex: políticas da empresa, PONs, instruções de trabalho).	
<b>10</b>	Lista de todos os títulos dos documentos relativos a procedimentos locais (ex: políticas da empresa, PONs, instruções de trabalho) seguidos pelos departamentos que interagem com a farmacovigilância (ex.: Informação Médica, Qualidade, Assuntos Regulamentares).	
<b>Notificação à Autoridade Competente - Estatísticas</b>		
<b>11</b>	Conformidade com as normas de notificação imediata à autoridade competente (apenas casos espontâneos). Para os últimos dois anos, apresentar um relatório mensal que inclua: <ul style="list-style-type: none"><li>• Número total de notificações de RAM (não graves e graves) recebidas pela empresa (a nível global);</li><li>• Número total de notificações de RAM submetidas à autoridade competente por notificação imediata;</li><li>• Número total de notificações submetidas à autoridade competente fora de prazo.</li></ul> Percentagem de notificações submetidas com atraso, em relação ao número total de notificações submetidas à autoridade competente por notificação imediata.	
<b>12</b>	Conformidade com as normas sobre notificação imediata à autoridade competente (apenas notificações provenientes de ensaios clínicos). Para os últimos dois anos, apresente um relatório que inclua: <ul style="list-style-type: none"><li>• Número total de notificações de suspeita de RAM inesperadas submetidas à autoridade competente por notificação imediata;</li><li>• Percentagem de notificações submetidas com atraso, em relação ao número total de notificações de suspeita de RAM graves inesperadas submetidas à autoridade competente por notificação imediata.</li></ul>	



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

<b>13</b>	Conformidade com as normas de notificação de RPS (notificados até 60 dias após o <i>data lock point</i> ). Para os últimos dois anos, apresentar um relatório que inclua: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nome do medicamento.</li><li>• <i>Data lock point</i>. Data de notificação à autoridade competente.</li></ul> Se não foi submetido nenhum RPS nos últimos dois anos, apresentar a informação relativa às últimas cinco notificações de RPS.	
<b>Acordos/Contratos com terceiros</b> , incluindo parceiros comerciais (ex: co-comercialização, distribuição) e entidades prestadoras de serviços (ex: informação médica, farmacovigilância)		
<b>14</b>	Lista de todos os acordos/contratos com terceiros relativamente a medicamentos comercializados e medicamentos ainda não comercializados ou em desenvolvimento.	
<b>15</b>	Lista de todos os acordos/contratos (globais) com terceiros relativamente a medicamentos comercializados e medicamentos ainda não comercializados ou em desenvolvimento.	
<b>16</b>	Informação relativa a qualquer actividade ou função, directa ou indirectamente relacionada com farmacovigilância, que seja contratada em Portugal (ex: informação médica, assuntos regulamentares, força de vendas, elaboração de RPS, notificação imediata).	
<b>17</b>	Informação relativa a qualquer actividade ou função, directa ou indirectamente relacionada com a farmacovigilância, que seja contratada pelo serviço de farmacovigilância global (ex: caso a elaboração de RPS tenha sido contratada à empresa X, ou a informação médica tenha sido contratada à empresa Y).	
<b>Assuntos relacionados com a segurança do medicamento</b>		
<b>18</b>	Informação relativa a quaisquer medicamentos (licenciados no EEE) que tenham sido retirados (do mercado mundial) nos últimos cinco anos, devido a razões de segurança, incluindo data de retirada do mercado, países envolvidos na retirada do mercado e natureza do problema de segurança.	
<b>19</b>	Informação relativa a qualquer medida urgente de segurança iniciada pela empresa ou pela autoridade competente, nos últimos dois anos.	



**Documentos solicitados para serem submetidos com o Resumo do Sistema de Farmacovigilância**

<b>20</b>	Cópia dos documentos relevantes de procedimentos relacionados com as seguintes actividades: a) Processamento das notificações espontâneas de RAM b) Processamento das notificações de acontecimentos adversos ocorridos no contexto de ensaios clínicos c) Seguimento dos casos individuais d) Notificação imediata à autoridade competente e à EMA e) Monitorização do cumprimento dos prazos de 7/15 dias no âmbito da notificação imediata f) Elaboração e notificação de RPS g) Detecção de sinais/análise de tendências	
-----------	---	--

Boas Práticas de Farmacovigilância



## Abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CCDS	<i>Company Core Data Sheet</i>
CCSI	<i>Company Core Safety Information</i>
CHMP	<i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> (Comité de Medicamentos para Uso Humano)
CIOMS	<i>Council for International Organizations of Medical Sciences</i>
CRO	<i>Contract Research Organisation</i>
CV	<i>Currículum vitae</i>
DHPC	<i>Direct Healthcare Professional Communication</i> (Comunicação dirigida aos profissionais de saúde)
DCI	Denominação Comum Internacional
DIM	Delegado de Informação Médica
DLP	<i>Data Lock Point</i>
EEE	<i>Espaço Económico Europeu</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agência Europeia de Medicamentos)
ESPA	Estudo de Segurança Pós-Autorização
FI	Folheto Informativo
ICH	<i>International Conference on Harmonisation</i>
ICSR	<i>Individual Case Safety Report</i> (Caso Individual de Reacção Adversa)
INFARMED	INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I. P.
HMA	<i>Heads of Medicines Agencies</i>
MedDRA	<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
PMR	Plano de Minimização do Risco
PON	Procedimento Operativo Normalizado ( <i>Standard Operating Procedure</i> )
RAM	Reacção Adversa a Medicamento
PGR	Plano de Gestão do Risco
PhVWP	<i>Pharmacovigilance Working Party</i> (Grupo Europeu de Farmacovigilância)
RFV	Responsável pela Farmacovigilância
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RAS	Relatórios Anuais de Segurança ( <i>Annual Safety Report</i> )
RPS	Relatório Periódico de Segurança
SUSAR	<i>Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction</i> ( <i>Suspeita de Reacção Adversa Grave Inesperada</i> )
UE	União Europeia



## Glossário

Abuso de medicamentos - Utilização intencional e excessiva, persistente ou esporádica, de medicamentos, associada a consequências físicas ou psicológicas lesivas.

Acontecimento adverso - Qualquer ocorrência não desejada num indivíduo saudável ou doente após a administração de um medicamento e em que não existe necessariamente um nexo de causalidade entre a ocorrência adversa e a administração ou toma do medicamento. Este conceito é particularmente importante no contexto dos ensaios clínicos.

Acontecimento adverso grave - Qualquer acontecimento adverso que causa a morte, põe a vida em risco, causa ou prolonga hospitalização, resulta em incapacidade persistente ou significativa e causa malformação/anomalia congénita.

Acontecimento adverso inesperado - Qualquer acontecimento adverso não descrito na Brochura do Investigador ou no RCM, incluindo aquele cuja natureza, intensidade ou evolução difere dos referidos naqueles documentos.

Avaliação benefício-risco - Avaliação dos efeitos terapêuticos positivos de um medicamento face aos riscos no que toca à saúde dos doentes ou à saúde pública e relacionados com a segurança, qualidade e eficácia do mesmo.

Company Core Data Sheet (CCDS) - Documento preparado pelo titular da AIM contendo, além da informação de segurança, informação sobre as indicações, posologia, farmacologia e outras informações relevantes sobre o medicamento.

Company Core Safety Information (CCSI) - Informação de segurança contida no CCDS.

Descrição de funções - Documento que descreve, para cada funcionário da empresa titular da AIM, a posição hierárquica, funções básicas, obrigações e responsabilidades.



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

Direcção - Pessoa ou grupo de pessoas com autoridade e responsabilidade formal de assegurar que o titular da AIM está organizado e funciona de acordo com os princípios das Boas Práticas de Farmacovigilância.

Estudo de Segurança Pós-Autorização (ESPA) - Estudo farmacoepidemiológico ou ensaio clínico efectuado em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança associado a um medicamento autorizado.

Folheto informativo (FI) - Informação escrita que se destina ao utilizador e que acompanha o medicamento.

Medicamento - Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas.

Medida urgente de segurança - Alteração transitória da informação sobre o medicamento constante da autorização e que afecte as informações de segurança contidas no resumo das características do medicamento, nomeadamente indicações, posologia, contra-indicações, advertências e reacções adversas, em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento.

Procedimento Operativo Normalizado (PON) - Conjunto de instruções detalhadas por escrito que permitem desempenhar uma tarefa específica.

Reacção adversa a medicamento (RAM) - Qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou recuperação, correcção ou modificação de funções fisiológicas.

Reacção adversa grave - Qualquer reacção adversa que inclui uma ou mais das seguintes categorias: causa a morte, põe a vida em risco, causa ou prolonga hospitalização, resulta em incapacidade persistente ou significativa e causa malformação/anomalia congénita. São ainda consideradas graves, as reacções



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

adversas classificadas como “medicamento importantes”, ou seja, aquelas que, do ponto de vista do clínico, podem pôr o doente em risco ou obrigam a uma intervenção para prevenir uma complicação ou evolução potencialmente graves.

Reacção adversa inesperada - Qualquer reacção adversa não descrita no RCM. Consideram-se ainda como inesperadas, as reacções adversas cuja natureza, intensidade ou evolução diferem das referidas no RCM.

Reacção adversa a medicamento - Qualquer resposta prejudicial e não desejada a um medicamento que ocorre com doses habitualmente usadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento ou para modificação de funções fisiológicas e em que existe uma suspeita denexo de causalidade entre a ocorrência adversa e a utilização do medicamento.

Reacção adversa não descrita - Qualquer reacção adversa que não consta da “Company Core Data Sheet” (CCDS).

Relatório Periódico de Segurança (RPS)- Comunicação periódica e actualizada da informação de segurança disponível a nível mundial referente a cada medicamento, acompanhada da avaliação científica dos riscos e benefícios do mesmo.

Responsável pela Farmacovigilância (RFV) - Pessoa designada pelo titular da AIM para desempenhar todas as actividades de farmacovigilância, de acordo com a legislação nacional e comunitária em vigor. Pessoa que, em matéria de farmacovigilância, representa o titular da AIM perante as autoridades competentes.

Resumo das Características do Medicamento (RCM) - Informação escrita que se destina aos profissionais de saúde e é elaborada de acordo com o artigo 18º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto.

Risco associado - Qualquer situação ou circunstância, relacionada com a qualidade, a segurança ou eficácia de um medicamento, que possa pôr em causa a saúde dos doentes ou a saúde pública, bem como produzir efeitos indesejáveis sobre o ambiente

Sunset clause - Consiste na declaração da caducidade da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos autorizados em Portugal através do procedimento



## BOAS PRÁTICAS DE FARMACOVIGILÂNCIA

de reconhecimento mútuo, descentralizado ou nacional, em caso da sua não comercialização em Portugal durante três anos consecutivos, com exceção das situações em que o motivo da não comercialização é imposto por lei ou decisão judicial, ou é considerado justificado pelo INFARMED, I.P..

Boas Práticas de Farmacovigilância



## Referências bibliográficas

- *Annex C: Template for EU risk management plan (EU-RMP)*, London, 27/09/2006. (Doc. Ref. EMEA/192632/2006)
- *Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use*, London 14/11/2005. (Doc. Ref. EMEA/CHMP/96268/2005).
- *Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica medicamentos de uso humano*. 2002. (<http://www.agemed.es/profHumana/farmacovigilancia/docs/BPFV-indFarma-oct08.pdf>)
- Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto
- Decreto-Lei n.º 97/95, de 10 de Maio
- Directiva n.º 2001/83/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro, alterada pela Directiva 2004/27/CE, de 31 de Março.  
([http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/eudralex/eudralex_en.htm))
- Portaria nº. 57/2005, de 20 de Janeiro
- Maistrello M, Morgutti M, Rossignoli A, Posca M. *A selective guide to pharmacovigilance resources on the internet*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1998;7:183-188.
- Wilson, A.M. et al. *Application of data mining techniques*. *Br J Clin Pharmacol* 2003;57(2):127-134.
- European Medicines Agency (<http://www.ema.europa.eu/>)
- *Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices*:  
([http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines\\_08027.cfm](http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm))
- *Good Pharmacovigilance Practice Guide* - MHRA. Pharmaceutical Press. 2009
- ICH E2B (<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>)
- INFARMED, I.P. (<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>)

