

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA

Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos

Brasília – DF
2010



AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA
Gerência de Farmacovigilância
Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária

Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Brasília – DF
2010

© 2010 Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada na íntegra na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <http://www.saude.gov.br/bvs>

Série A. Normas e Manuais Técnicos

Tiragem: 1.ª edição – 2010 – 5.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Gerência de Farmacovigilância

Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária

SIA Trecho 5, Área Especial 57, bloco D, 1º Andar

CEP: 71205-050, Brasília – DF

Tels: (61) 3462-5458

Fax: (61) 3462-5453

E-mail: farmacovigilancia@anvisa.gov.br

Home page: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/posuso/farmacovigilancia>

Responsabilidade Técnica:

Gerência de Farmacovigilância

Capa e Projeto Gráfico:

All Type Assessoria Editorial Ltda

Editora MS

Coordenação de Gestão Editorial

SIA, trecho 4, lotes 540/610

CEP: 71200-040, Brasília – DF

Tels.: (61) 3233-1774 / 2020

Fax: (61) 3233-9558

E-mail: editora.ms@saude.gov.br

Home page: <http://www.saude.gov.br/editora>

Equipe editorial:

Normalização: Delano de Aquino

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Gerência de Farmacovigilância. Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária.

Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos / Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Gerência de Farmacovigilância, Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Vigilância Sanitária. – Brasília : Ministério da Saúde, 2010.

156 p. : il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos)

ISBN 978-85-334-1682-6

1. Farmacovigilância. 2. Vigilância Sanitária. 3. Registro de Medicamentos. I. Título. II. Série.

CDU 615

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2010/0320

Títulos para indexação:

Em inglês: Guidelines on Pharmacovigilance for Marketing Authorization Holders

Em espanhol: Guías de farmacovigilancia para los titulares del registro de medicamentos

Sumário

Apresentação	7
Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009)	9
Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009	21
Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos (BPIF)	25
1 Introdução	26
1.1 Objetivo	26
1.2 Exigências legais	26
1.3 Papéis e responsabilidades do Detentor de Registro de Medicamentos (DRM) e do Responsável pela Farmacovigilância (RFV)	27
2 Requisitos para um Sistema de Farmacovigilância, Monitorização de seu Cumprimento e Inspeções em Farmacovigilância	31
2.1 Introdução	31
2.2 Descrição do Sistema de Farmacovigilância	32
2.3 Monitorização do Cumprimento de Boas Práticas pelo DRM	35
2.4 Inspeções em Farmacovigilância	38
Referências	43
Relatório Periódico de Farmacovigilância / RPF	45
Parte I: Aspectos gerais	47
1 Introdução	48
1.1 Objetivos do guia e dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância	48
1.2 Contexto	49
1.3 Periodicidade	50
1.4 Princípios Gerais	52
2 Conteúdo de um Relatório Periódico de Farmacovigilância – RPF	65
2.1 Introdução	65
2.2 Status do registro no mundo	65
2.3 Atualizações das medidas regulatórias ou ações tomadas pelos detentores de registro por motivo de segurança	66

2.4	Alterações nos documentos de referência sobre segurança do detentor de registro	67
2.5	Grau de exposição dos pacientes	68
2.6	Apresentação do Histórico dos Casos Individuais	69
2.7	Estudos	73
2.8	Outras informações	75
2.9	Avaliação Geral da Segurança	76
2.10	Conclusão	77
3	Anexos	78
3.1	Glossário de termos especiais	78
3.2	Tabelas	79
<hr/>		
Parte II: Confeção do Relatório Periódico de Farmacovigilância – RPF		83
Referências		109
<hr/>		
Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco – PFV/PMR		111
<hr/>		
Parte I: Aspectos Gerais		114
1	Introdução	115
1.1	Objetivo	115
1.2	Exigência legal	116
1.3	Do desenvolvimento dos Planos	116
<hr/>		
Parte II: Estrutura Modelo para confeção do Plano de Farmacovigilância e Minimização de Risco		119
Referências		137
Anexos		138
<hr/>		
Glossário		149

Apresentação

A Resolução Nº 04 de 2009 que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, demandou a necessidade do desenvolvimento de Guias para complementação da norma. Esses guias foram desenvolvidos dentro de um prazo de 180 dias da data de sua publicação. Foi constituído um grupo coordenado pela Gerência de Farmacovigilância do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária, com a participação de representantes de vários seguimentos da indústria farmacêutica brasileira e das Vigilâncias Sanitárias.

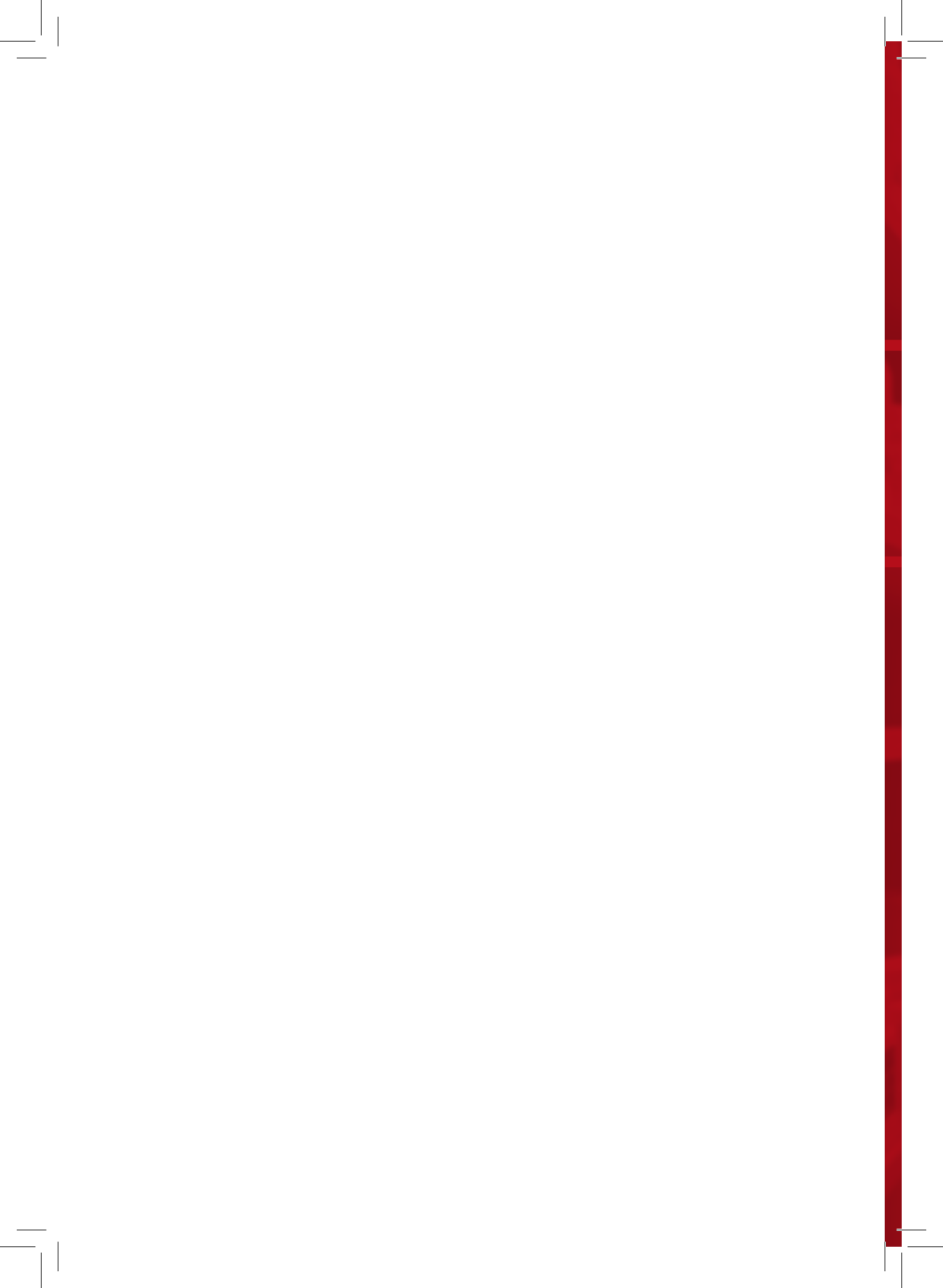
O grupo utilizou referências técnicas atualizadas, fazendo suas devidas adaptações para nossa realidade, mas buscando harmonização com os guias internacionais de referência. O texto tem a finalidade de precinizar padrões de trabalho de elevado gabarito, permitindo que o Brasil dê um grande passo no fortalecimento da farmacovigilância.

Assim, por meio da Instrução Normativa Nº 14 de 2009, os guias foram publicados no sítio da Anvisa. Adicionalmente, sua impressão em formato de manual permitirá ainda mais a sua divulgação e uso.

Esse novo padrão de qualidade para o desenvolvimento das atividades de Farmacovigilância proporcionará um novo olhar em busca dos riscos aos medicamentos em uso ou comercializados. Tanto as Vigilâncias Sanitárias quanto os DRM estarão na responsabilidade de promover uma melhor condição de identificação precoce dos problemas relacionados a medicamentos, reforçando, assim, que a farmacovigilância é uma responsabilidade compartilhada.

Tanto a RDC Nº 04 quanto seus guias, ora materializados nessa publicação, demonstram um processo de inovação, com ações efetivas para que o País promova, continuamente, proteção à saúde pública para os usuários de medicamentos.

Anvisa



**Resolução - RDC nº 4, de 10 de
fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009)**



Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 do Regulamento aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 3 de fevereiro de 2009, e

considerando que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação, nos termos do art. 196 da Constituição da República Federativa do Brasil, de 5 de outubro de 1988;

considerando que as ações e serviços de saúde são de relevância pública, nos termos do art. 197 da Constituição, cabendo ao Poder Público dispor, nos termos da lei, sobre sua regulamentação, fiscalização e controle;

considerando o art. 79, da Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e o art. 139 do Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que determinam a transmissão, ao órgão de vigilância sanitária competente do Ministério da Saúde, de todos os informes sobre acidentes ou reações nocivas causadas por medicamentos;

considerando os dispositivos da Portaria MS nº 577, de 20 de dezembro de 1978, que estabelecem que o Brasil, na qualidade de Estado-Membro da Organização Mundial de Saúde, comunique a esse órgão a adoção de qualquer medida limitativa ou proibitiva ao emprego de medicamento que tenha efeitos prejudiciais graves, adotada em consequência de avaliação nacional;

considerando o dispositivo da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 3, de 28 de junho de 1989, que recomenda ao Sistema Nacional de Vigilância Sanitária a instituição e manutenção de eficiente Sis-

tema de Farmacovigilância, que pautou o levantamento ágil da incidência de efeitos colaterais resultantes do uso de medicamentos no País;

considerando que a saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício, conforme previsto pelo art. 2º da Lei Orgânica da Saúde (LOS), Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990;

considerando as prioridades da Política Nacional de Medicamentos, definida pela Portaria n.º 3.916/MS/GM, de 30 de outubro de 1998, que incluem ações de farmacovigilância para assegurar a promoção do uso racional de medicamentos;

considerando a Lei n.º 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que definiu o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS, criou a Anvisa e estabeleceu as competências dos Estados e Municípios para o controle e fiscalização dos produtos e serviços relacionados à saúde, estabelecendo em seu art. 7º, inciso XVIII, que atribui à Anvisa a competência de estabelecer, coordenar e monitorar os sistemas de vigilância toxicológica e farmacológica, e art. 8º, que incumbe à Anvisa regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública;

considerando a Portaria n.º 696/MS, de 7 de maio de 2001, que instituiu o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos - CNMM, sediado na Unidade de Farmacovigilância da Anvisa;

considerando que o Brasil foi admitido em agosto de 2001 como o 62º País-Membro do Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde;

considerando a Resolução - RDC n.º 55/2005, de 17 de maio de 2005, que dispõe sobre os requisitos mínimos relativos à obrigatoriedade por parte das empresas detentoras de registros (fabricantes ou importadores), de comunicação às autoridades sanitárias competentes e aos consumidores e de implementação da ação do recolhimento de medicamentos, em hipóteses de indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou consequência à saúde, bem como para o recolhimento de medicamentos por ocasião de cancelamento de registro relacionado à segurança e eficácia.

considerando o Boletim de Serviço, nº. 16, de 15 de março de 2007, página 7, Capítulo VII, Seção II, que instituiu a Gerência de Farmacovigilância;

considerando a necessidade de promover a identificação precoce de problemas relacionados com os medicamentos distribuídos ou comercializados, com o objetivo de prevenir e minimizar os danos à saúde dos usuários;

considerando a necessidade de dispor de informações, em seus diversos detalhamentos acerca do processo de farmacovigilância a ser desenvolvido pelos detentores de registro de medicamentos e pelos responsáveis pelos medicamentos de notificação, adota a seguinte Resolução da Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Capítulo 1 - Disposições gerais

Art. 1º Esta Resolução se aplica a todos os detentores de registro de medicamentos de uso humano, distribuídos ou comercializados no Brasil.

Parágrafo único: Para fins desta Resolução, o termo detentores de registro de medicamentos abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulados pela Anvisa.

Art. 2º Para fins desta Resolução, entende-se como farmacovigilância as atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos.

§ 1º Os efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos mencionados no caput deste artigo são denominados, nesta Resolução, eventos adversos - EA.

§ 2º Nesta Resolução, os eventos adversos são classificados como:

- I. Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;
- II. Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- III. Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- IV. Interações medicamentosas;
- V. Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- VI. Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- VII. Uso abusivo de medicamentos;

VIII. Erros de medicação, potenciais e reais;

- § 3º Caso existam indícios suficientes ou comprovação de desvio de qualidade que representem risco, agravo ou conseqüência danosa à saúde, os detentores de registro de medicamentos devem proceder de acordo com a legislação vigente para o desvio da qualidade de medicamentos.
- § 4º Os detentores de registro de medicamentos são responsáveis por registrar, acompanhar e avaliar os casos de exposição de pacientes grávidas a medicamentos, quando do seu conhecimento.
- § 5º Os eventos adversos relacionados às pacientes grávidas devem ser notificados nas formas e nos prazos estabelecidas nesta Resolução.

Art. 3º Os detentores de registro de medicamentos devem desenvolver ações de farmacovigilância no Brasil. Para isso, devem:

- I. Designar responsável pela farmacovigilância;
 - II. Implantar estrutura organizacional de acordo com a complexidade das ações a serem executadas;
 - III. Elaborar manual de procedimento que contemple todas as ações desenvolvidas pela farmacovigilância da empresa.
 - a) Esse documento deverá ser assinado por um responsável pela área de farmacovigilância;
 - b) O documento deve estar disponível na empresa para encaminhamento de via ao SNVS, quando solicitado.
 - IV. Fornecer os dados relativos ao volume de produção e de vendas, bem como quaisquer outros dados referentes às notificações de seus produtos, quando solicitado pela autoridade sanitária.
 - V. Comunicar prévia ou simultaneamente ao SNVS qualquer informação relativa a farmacovigilância a ser divulgada publicamente.
 - VI. Informar em até 72 horas aos órgãos de vigilância sanitária as medidas de ação tomadas pela própria empresa em relação aos seus produtos que afetem a segurança do paciente.
- § 1º A comunicação prevista neste artigo deve explicitar os motivos técnico-científicos que justificam as medidas adotadas.
 - § 2º Caso existam, as ações promovidas por agências regulatórias internacionais devem também ser informadas de acordo com o inciso VI deste artigo.

Capítulo 2 - Das funções e rotinas em Farmacovigilância

- Art. 4º Os detentores de registro de medicamentos devem:
- I. Seguir as normas vigentes em farmacovigilância regulamentadas pelo SNVS;
 - II. Codificar, avaliar a gravidade, a causalidade e a previsibilidade das suspeitas das reações adversas recebidas;
 - III. Entrar em contato com o notificador para complementação de dados ou verificação das informações, se necessário;
 - IV. Encaminhar as notificações ao SNVS conforme estabelecido nesta Resolução;
 - V. Realizar o seguimento dos casos graves, sem desfecho clínico. Nesse caso, deve-se também encaminhar ao SNVS essa complementação, indicando que é uma notificação de seguimento;
 - VI. Designar profissional de saúde de nível superior com capacidade técnica para ser responsável pela farmacovigilância de seus produtos;
 - VII. Possuir um sistema para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas;
 - VIII. Arquivar as notificações, sistematicamente, de forma a possibilitar sua rastreabilidade e acesso rápido às informações. Os arquivos físicos e os arquivos eletrônicos deverão ser mantidos sob responsabilidade da empresa por no mínimo 20 anos;
 - IX. Manter procedimento que viabilize a identificação de sinais de segurança relacionados com seus produtos;
 - X. Implementar plano de minimização de risco quando solicitado pela Anvisa, podendo ser desenvolvido de forma voluntária pela própria empresa;
 - XI. Produzir Relatórios Periódicos de Farmacovigilância de seus produtos;
 - XII. Implementar ações de auto-inspeção em farmacovigilância;
 - XIII. Implantar mecanismos para receber as notificações dos profissionais da saúde e consumidores, sempre garantindo sua confidencialidade;
 - XIV. Responder os questionamentos das autoridades sanitárias necessários para a avaliação do perfil de segurança e eficácia dos medicamentos.

Capítulo 3 - Da notificação e seus prazos

Art. 5º As notificações relacionadas à farmacovigilância, conforme descrito no artigo 2º desta Resolução, devem ser encaminhadas por meio do sistema eletrônico de notificação do SNVS definido pela Anvisa, obedecendo aos critérios e prazos a seguir:

- I. Os detentores de registro de medicamentos deverão notificar ao SNVS, o mais breve possível, todo evento adverso grave ocorrido em território nacional que envolva óbito ou risco de morte, sendo estabelecido o prazo máximo de 7 (sete) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;
- II. Os detentores de registro de medicamentos deverão notificar ao SNVS, o mais breve possível, os demais eventos adversos graves ocorridos em território nacional, não contemplados pelo inciso I deste artigo, sendo estabelecido o prazo máximo de 15 (quinze) dias corridos a partir da data de recebimento da informação do EA;

§ 1º Os dados complementares referentes à evolução do caso devem ser notificados ao SNVS nos mesmos prazos definidos pelos incisos I e II, a partir de seu conhecimento;

§ 2º Após a primeira notificação de evento adverso grave, caso não ocorra em até três meses o desfecho clínico citado no artigo 4º, inciso V, a empresa poderá encerrar o acompanhamento do caso;

§ 3º Os detentores de registro de medicamentos devem incluir todas as notificações recebidas no Relatório Periódico de Farmacovigilância, inclusive os eventos não graves, mesmo quando ocorridos em outros países. Os prazos para encaminhamento dos relatórios estão estabelecidos no artigo 10.

§ 4º O não cumprimento dos prazos estabelecidos referente às notificações não desobriga seu envio posterior.

Art. 6º Com relação à origem da notificação recebida pelos detentores de registro de medicamentos, devem ser encaminhadas ao SNVS as notificações de eventos adversos relatadas por profissionais da saúde. Também poderão ser solicitadas, a qualquer momento, as notificações relatadas ao sistema de farmacovigilância da empresa por profissionais que não sejam da área de saúde e por usuários.

Capítulo 4 - Da transmissão das notificações

Art. 7º As notificações provenientes dos detentores de registro de medicamentos relacionadas a eventos adversos devem ser encaminhadas para o sistema de informação eletrônico do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária - SNVS definido pela Anvisa.

Parágrafo único. Cada empresa deve possuir um gestor do sistema eletrônico que será responsável pelas senhas de acesso.

Art. 8º Os detentores de registro de medicamentos que desejarem encaminhar as notificações agrupadas ou mesmo individualmente, de forma a utilizarem seus próprios sistemas informatizados de farmacovigilância, deverão gerar arquivos em formato XML, compatíveis com o sistema eletrônico de notificação do SNVS definido pela Anvisa.

Art. 9º Para o envio dos relatórios e das notificações ao SNVS, os detentores de registro de medicamentos devem utilizar como terminologia médica o Código Internacional de Doenças - CID, 10ª edição, ou edição posterior a esta. Para os eventos adversos, devem utilizar bases de dados compatíveis com o WHO-ART (Terminologia de Reações Adversas - Organização Mundial da Saúde).

Parágrafo único. Os usuários do sistema MedDRA poderão utilizar o arquivo denominado Bridge para transferência de seus dados em formato XML para o sistema eletrônico de notificação.

Capítulo 5 - Dos relatórios periódicos de segurança

Art. 10 Os detentores de registro de medicamentos novos (nova entidade molecular) registrados a partir da publicação desta Resolução, bem como dos demais medicamentos por ocasião da renovação do registro, devem elaborar um relatório periódico de segurança, denominado Relatório Periódico de Farmacovigilância, por produto.

§ 1º No caso dos medicamentos novos (nova entidade molecular), os detentores de registro devem peticionar para a Anvisa o sumário executivo - em português - respeitada a periodicidade e o limite de 60 dias após o término do prazo previsto nos incisos seguintes:

- I. a cada seis meses, nos primeiros dois anos da concessão de registro;
 - II. nos três anos seguintes ao período do inciso anterior, anualmente, até a primeira renovação.
- § 2º Os detentores de registro de medicamentos novos (nova entidade molecular) também devem encaminhar para a Anvisa o Relatório Periódico de Farmacovigilância ao final do primeiro e segundo ano do registro do produto, respeitado o limite de até 60 dias após o término do prazo previsto neste parágrafo.
- § 3º Na ocasião das renovações, o sumário executivo – em português - referente ao período de cinco anos do Relatório Periódico de Farmacovigilância do mesmo período deve ser encaminhado para as respectivas áreas de registro da Anvisa.
- § 4º Os detentores de registro de medicamentos devem manter cópia do Relatório Periódico de Farmacovigilância arquivada e encaminhá-la à Anvisa, quando solicitado.
- § 5º Poderá ser solicitado aos detentores de registro de medicamentos, se necessário, Relatórios Periódicos de Farmacovigilância para períodos e prazos diferentes dos citados neste artigo.

Capítulo 6 - Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco

- Art. 11 A Anvisa poderá solicitar por ocasião do registro, ou a qualquer momento, o Plano de Farmacovigilância para as empresas farmacêuticas, com a descrição das ações da rotina ou descrição de ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos.
- Art. 12 Poderá ser exigido por ocasião do registro, ou a qualquer momento, para qualquer medicamento, de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância, um Plano de Minimização de Risco (PMR), no caso de situações de segurança que necessitam de ações adicionais. Nesse Plano a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos.
- §1º O PMR a que se refere este artigo tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas.

Tem também como finalidade a aplicação em situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro;

§2º Além da rotina em farmacovigilância, o PMR deve apresentar uma proposta baseada em métodos farmacoepidemiológicos para a avaliação dos pontos críticos relacionados à segurança do medicamento.

Capítulo 7 - Da inspeção em farmacovigilância

Art. 13 Sempre que houver necessidade de avaliação do cumprimento desta Resolução, os detentores de registro de medicamentos poderão ser submetidos a inspeção em farmacovigilância pelo SNVS.

Art. 14 As inspeções em farmacovigilância terão como objetivo a avaliação dos sistemas de farmacovigilância das empresas farmacêuticas, e poderão ser executadas de forma programada ou esporádica.

Art. 15 As inspeções em farmacovigilância serão baseadas em análise documental, entrevistas, visita presencial institucional, revisão de base de dados e na avaliação do cumprimento das exigências legais.

Art. 16 Além das inspeções em farmacovigilância pelo SNVS, os detentores de registro de medicamentos devem realizar, no mínimo uma vez por ano, uma auto-inspeção em relação às ações de farmacovigilância, mantendo em seu poder o registro da auto-inspeção com a descrição das ações corretivas necessárias.

§1º As empresas devem possuir documento de registro das auto-inspeções realizadas. Os resultados dessas auto-inspeções e suas ações corretivas devem fazer parte de um processo de melhoria.

§2º As empresas devem possuir Procedimentos Operacionais Padrão para a condução de suas auto-inspeções.

§3º As auto-inspeções devem ser registradas em documentos a serem mantidos por no mínimo três anos.

§4º Poderão ser exigidos na inspeção realizada pelo SNVS quaisquer documentos relacionados ao sistema de farmacovigilância da empresa e a esta Resolução.

Capítulo 8 - Dos estudos fase IV, pós-registro

Art. 17 As empresas e instituições responsáveis pela realização de pesquisas clínicas executadas no período pós-registro, consideradas estudos Fase IV, devem encaminhar para a área de pesquisa clínica, pelo sistema eletrônico de notificação do SNVS, as notificações de eventos adversos graves, ocorridas em território nacional, o mais breve possível, em até 15 dias corridos, a partir da data do conhecimento do evento adverso pelo patrocinador do estudo.

Capítulo 9 - Disposições finais

Art. 18 A Anvisa publicará guias técnicos específicos de orientação e complementação desta Resolução, para a correta execução.

Art. 19 Caberá à Gerência de Farmacovigilância/Nuvig, no âmbito de suas competências, a adoção de medidas ou procedimentos para os casos não previstos nesta Resolução.

Art. 20 Sem prejuízo de outras cominações legais, inclusive penais, de que sejam passíveis os responsáveis técnicos e legais, a empresa responderá administrativa e civilmente por infração sanitária resultante da inobservância desta Resolução e demais normas complementares, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977.

Art. 21 Fica estabelecido o prazo de 360 (trezentos e sessenta) dias para os detentores de registro de medicamentos se adequarem a esta Resolução.

Art. 22 Fica estabelecido o prazo de 180 dias a contar da publicação desta Resolução para que a Anvisa disponibilize as ferramentas e sistemas necessários para o cumprimento das determinações previstas nesta Resolução.

Art. 23 Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

Dirceu Raposo de Mello

**Instrução Normativa nº 14, de 27 de
outubro de 2009**



Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº4, de 10.02.2009.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II e nos §§ 1º e 3º do art. 54, e no inciso II do art. 55 do Regimento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, republicada no DOU de 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 20 de outubro de 2009, considerando o art. 18 da Resolução - RDC nº 4, de 10.02.2009, que determina a publicação de guias técnicos específicos de orientação e complementação para sua correta execução; considerando o art. 22 da mesma Resolução - RDC nº 4, de 10.02.2009 que determina a disponibilização, pela ANVISA, das ferramentas e sistemas necessários para o cumprimento das normas de farmacovigilância, resolve:

- Art. 1º Aprovar os seguintes guias de farmacovigilância, nos termos dos Anexos, I, II, III e IV desta Instrução Normativa:
- I. Boas Práticas de Inspeção em Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos
 - II. Relatório Periódico de Farmacovigilância
 - III. Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco
 - IV. Glossário da Resolução RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009
- Art. 2º Os guias referidos no artigo anterior ficarão dispostos no endereço eletrônico da ANVISA.
- Art. 3º Esta Instrução Normativa entra em vigor na data de sua publicação.

Dirceu Brás Aparecido Barbano



**Boas Práticas de Inspeção em
Farmacovigilância para Detentores de
Registro de Medicamentos (BPIF)**

1 Introdução

1.1 Objetivo

Este guia é considerado um documento regulatório e tem por objetivo fornecer orientações práticas para a monitorização do cumprimento das obrigações Regulatórias em Farmacovigilância e Inspeção em Farmacovigilância, bem como preparar os detentores de registro de medicamentos (DRM) e as equipes do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), conforme determinado pela RDC nº 04, de 10 de Fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009).

Seu modelo é referenciado nos documentos *VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – PART I: Guidelines for Marketing Authorisation Holders*, EMEA, e versão de setembro de 2008 e o *GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES FOR THE AMERICAS*. Drafit 9, November 2008. *Pan American Network on Drug regulatory Harmonization. Whorkong Group on Pharmacovigilance*, com adaptações, visando estabelecer uma relação harmônica com critérios internacionais.

1.2 Exigências legais

A RDC 04/2009 prevê, no capítulo 7, do artigo 13 ao 16, inspeções em farmacovigilância. Os DRM serão submetidos à inspeção em farmacovigilância pelo SNVS sempre que houver necessidade de avaliação do cumprimento dessa Resolução. Além disso, as inspeções em farmacovigilância terão como objetivo a avaliação dos sistemas de farmacovigilância das empresas farmacêuticas, e poderão ser executadas de forma programada ou esporádica.

As inspeções em farmacovigilância serão baseadas em análise documental, entrevistas, visita presencial institucional, revisão de base de dados e na avaliação do cumprimento das exigências legais. Poderão ser exigidos quaisquer documentos relacionados ao sistema de farmacovigilância da empresa e a essa Resolução.

Além das inspeções em farmacovigilância pelo SNVS, os detentores de registro de medicamentos devem realizar, no mínimo uma vez por ano, uma auto-inspeção em relação às ações de farmacovigilância, mantendo em seu poder o registro da auto-inspeção com a descrição das ações corretivas necessárias.

As empresas devem possuir documento de registro das auto-inspeções realizadas. Os resultados dessas auto-inspeções e suas ações corretivas devem fazer parte de um processo de melhoria. As empresas devem possuir Procedimentos Operacionais Padrão para a condução de suas auto-inspeções. As auto-inspeções devem ser registradas em documentos a serem mantidos por no mínimo três anos.

De acordo com o capítulo 2, art. 4º, inciso VI, VII e XII, os detentores de registro de medicamentos deverão designar profissional de saúde de nível superior com capacidade técnica para ser responsável pela farmacovigilância de seus produtos e possuir um sistema para o registro sistemático, atualizado e rotineiro das atividades e informações relacionadas às notificações de eventos adversos recebidas. Deve, ainda, entre outras funções, implementar ações de auto-inspeção em farmacovigilância.

De uma forma geral, Boas Práticas em Farmacovigilância são destinadas a garantir:

- Veracidade dos dados coletados visando avaliação de riscos associados aos medicamentos;
- Confidencialidade sobre a identidade das pessoas, produtos e instituições sob processo de vigilância sanitária;
- Uso de critérios uniformes para que os Detentores de Registro de Medicamentos e Autoridades Sanitárias possam avaliar as notificações e promover uma melhor perspectiva de identificação de sinais de segurança.

1.3 Papéis e responsabilidades do Detentor de Registro de Medicamentos (DRM) e do Responsável pela Farmacovigilância (RFV)

Os DRM devem garantir a existência de um sistema de farmacovigilância capaz de cumprir os aspectos legais da RDC N° 04/2009 e ga-

rantir que sejam tomadas ações apropriadas, quando necessário. Todas as informações relevantes sobre o equilíbrio benefício/risco de seus medicamentos deverão ser encaminhadas para a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), de acordo com a legislação vigente.

Cabe aos DRM possuir documento de descrição de seu sistema de farmacovigilância (DDSF) e possuir evidências de que o RFV possua qualificações técnicas para o desenvolvimento de suas funções.

O papel do RFV é muito importante e este documento apresenta uma descrição de suas atribuições e responsabilidades. Além disso, indica o tipo de suporte necessário que o DRM deverá providenciar para a execução da farmacovigilância.

Os DRM deverão indicar um RFV para todas as funções de farmacovigilância de todos os produtos de sua empresa.

O RFV deverá providenciar informações que promovam a possibilidade de contato. Se disponível, informar contato 24 horas por dia, caso exista necessidade por parte das Autoridades Sanitárias.

1.3.1 Responsabilidade do Responsável pela Farmacovigilância (RFV)

O Responsável pela Farmacovigilância (RFV) deverá:

- estabelecer e manter um sistema de farmacovigilância para seu DRM;
- possuir uma visão geral sobre os perfis de segurança e questões relativas a emergências com risco potencial ou real à saúde pública dos produtos do DRM;
- ser o ponto focal do DRM para discussões e contato (24 horas) das Autoridades Sanitárias.

O RFV deverá ser responsável por um sistema que possua estrutura e performance para garantir:

- que todas as informações sobre eventos adversos, notificadas ao DRM e seus representantes de visitação médica, sejam coletadas e processadas;

- que o sistema de farmacovigilância cumpra as diretrizes e orientações regulatórias;
- constante melhoria de seu sistema, por meio de contínua avaliação e auto-inspeção no período pós-registro dos produtos;
- que as solicitações das Autoridades Sanitárias, no tocante a informações para avaliação sobre benefício e risco de seus produtos, sejam providenciadas completamente e prontamente, incluindo a disponibilização de informações sobre o volume de vendas ou prescrições e ainda de estudos.

O sistema de farmacovigilância do DRM não poderá ser desenvolvido sem a observância de todos os aspectos de segurança relevantes de seus produtos. Isso inclui controle de qualidade, garantia da qualidade, execução de Procedimentos Operacionais Padrão (POP), existência de banco de dados, disposições contratuais, dados de cumprimento regulatório (p.ex: qualidade, completude e encaminhamento oportuno dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e Notificações de casos individuais), auditoria interna, auto-inspeção e treinamento de pessoal em relação à farmacovigilância.

1.3.2 Responsabilidades do DRM em relação ao RFV

Os DRM devem dar o suporte adequado para que o RFV desenvolva suas funções. Isso envolve processos de trabalho, recursos materiais e humanos, mecanismos de comunicação e acesso a todas as fontes de informação relevantes para o pleno desenvolvimento das atividades.

Além disso, os DRM devem garantir que existam documentações completas que cubram todos os procedimentos e atividades do RFV. Esses mecanismos devem ser suficientemente adequados para garantir que o RFV possa receber ou buscar todas as informações relevantes. Os DRM devem também implementar mecanismos para que o RFV seja informado de todas as questões emergenciais relativas à segurança dos medicamentos e sobre qualquer outra informação relacionada à avaliação da relação benefício/risco.

Os RFV devem receber suficiente autoridade para:

- implementar alterações no sistema de farmacovigilância para promover, manter e melhorar o cumprimento das exigências regulatórias;
- promover inclusões e sugestões nos Planos de Farmacovigilância e Minimização de Risco;
- contribuir com a preparação de ações regulatórias quando em resposta a questões de segurança (p.ex: restrições urgentes de segurança e produção de informes técnicos, como carta aos profissionais da saúde ou usuário de medicamentos).

Os DRM deverão possuir um plano de contingência para imprevistos relativos à pessoal, falha em software ou hardware relativo aos bancos de dados.

1.3.3 Delegação de atividades em farmacovigilância

Os DRM poderão transferir qualquer ou todas as atividades de farmacovigilância para uma pessoa ou organização, mas a responsabilidade das obrigações legais e sanitárias será sempre do DRM. No caso de delegação de atividades, deverá existir documentação contratual clara e descritiva sobre quais funções serão desenvolvidas por terceiros. Esse contrato deverá conter a possibilidade do SNVS inspecionar suas funções, dependendo da necessidade e especificidade.

No caso de acordos contratuais entre DRM, deverá existir uma definição clara da responsabilidade das questões de farmacovigilância. Entretanto, deverá ser evitada duplicidade de submissões de notificações de casos individuais.

2 Requisitos para um Sistema de Farmacovigilância, Monitorização de seu Cumprimento e Inspeções em Farmacovigilância

2.1 Introdução

Uma identificação e avaliação da segurança dos medicamentos de forma rápida e efetiva depende do acesso a informações – as mais completas possíveis –, tanto para as Autoridades Regulatórias, quanto para os Detentores de Registro de Medicamentos.

Esta seção apresenta as obrigações de cumprimento das exigências regulatórias em farmacovigilância e sua inspeção.

2.1.1 Papéis dos DRM

Os DRM devem garantir que exista um sistema de farmacovigilância apropriado para suas necessidades e que permita tomadas de ação sobre os produtos de suas responsabilidades, quando necessário. Deve também manter continuamente um responsável pela farmacovigilância no Brasil.

2.1.2 Papéis das Autoridades Sanitárias

É função das Autoridades Sanitárias a aplicação do exigido nos dispositivos legais, especialmente a RDC 04/2009.

2.1.3 Documento de Descrição do Sistema de Farmacovigilância (DDSF)

É necessário que todo DRM tenha um documento com descrição detalhada de seu sistema de farmacovigilância e, quando apropriado, um sistema de gerenciamento de risco. Esse documento deve ficar sob sua posse e deve ser encaminhado para as Autoridades Sanitárias sempre que exigido.

2.2 Descrição do Sistema de Farmacovigilância

Os elementos constitutivos do DDSE, que mostra uma visão geral das funcionalidades e elementos-chaves do sistema de farmacovigilância do DRM, estão descritos a seguir:

2.2.1 Localização

O Sistema de farmacovigilância dos DRM deverá estar localizado no Brasil. Mesmo que elementos e processos sejam desenvolvidos em outros países, é necessário que exista a capacidade operativa de monitorizar e identificar problemas relacionados com seus medicamentos em nível nacional. Outro fator importante é a obrigatoriedade de o Responsável pela Farmacovigilância do DRM residir no Brasil.

2.2.2 Elementos

Os elementos a seguir são necessários para o desenvolvimento de um sistema de farmacovigilância dos DRM. Quaisquer outros elementos a serem desenvolvidos deverão ser especificados e acrescentados no documento descritivo.

a) Responsável pela Farmacovigilância

O RFV deverá possuir residência no Brasil. Cada DRM deverá encaminhar seus dados de cadastro para a Vigilância Sanitária do seu Estado, tais como:

- nome completo;
- endereço comercial;
- telefone acessível;

Outras informações, deverão ficar à disposição, caso solicitado, por ex:

- Resumo do *Currículo*, descrevendo informações relevantes sobre suas principais qualificações, treinamentos e experiência em farmacovigilância;

- Resumo das funções e descrição do cargo em Farmacovigilância;
- Descrição do procedimento aplicável em caso de ausência do RFV.

b) Organização

Os DRM deverão apresentar como está organizado seu sistema de farmacovigilância. Todos os elementos constitutivos deverão ser descritos. As parcerias nacionais e internacionais também deverão constar na descrição do sistema, bem como os níveis de relacionamento de cada parte do sistema de farmacovigilância, sem a necessidade de descrição de nomes. Nas situações em que existam parcerias envolvendo algum medicamento em especial, esta deverá ser assinalada.

Esquemas e diagramas de fluxo são importantes para a descrição do processo de trabalho e das fontes de notificação dos eventos adversos. Por isso, devem ser aplicados, sempre que possível para descrever o sistema de farmacovigilância do DRM.

c) Procedimentos documentais

É essencial que os sistemas de farmacovigilância dos DRM sejam claros, possuam procedimentos escritos e sejam executados de forma contínua. A seguir estão alguns tópicos que, geralmente, fazem parte dos procedimentos escritos:

- Atividades do RFV e procedimentos em sua ausência;
- Coleta, processamento (entrada e gerenciamento de dados), controle de qualidade, codificação, classificação, revisão médica e notificação para Autoridades Sanitárias;
- Processo de captura de Notificações de diversas fontes;
- Procedimento de acompanhamento de notificações sem desfecho concluído;
- Processo de detecção de duplicação de notificações;

- Processo de Produção de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância;
- Descrição das atividades de farmacovigilância, incluindo:
 - Detecção de sinal e sua revisão;
 - Avaliação Benefício-Risco;
 - Interação entre questões de segurança e desvios da qualidade
 - Processo de resposta às exigências das Autoridades Sanitárias;
 - Gerenciamento de restrições urgentes por questões de segurança;
 - Processo de lançamento no mercado de novos produtos e suas questões de segurança, por exemplo, execução do Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco;
 - Gerenciamento e uso de banco de dados e outros sistemas eletrônicos;
 - Procedimentos de auto-inspeção (auditorias) de seus sistemas de farmacovigilância;
 - Treinamento;
 - Arquivamento.

Esses elementos deverão ser detalhados em documento escrito e, quando solicitados deverão ser encaminhados em até cinco dias úteis para as Autoridades Sanitárias.

d) Banco de dados

Os principais bancos de dados relacionados à farmacovigilância dos DRM deverão ser listados com uma breve descrição de suas funções. Caso exista a necessidade de transferência de informações para o SNVS entre seus bancos de dados, esse procedimento deverá seguir as orientações regulatórias.

e) Atividades contratuais

O desenvolvimento de atividades contratuais como co-marketing, por exemplo, deverá conter, explicitamente, a

responsabilidade relacionada com as atividades de farmacovigilância de cada parte, especialmente o papel do RFV, bem como as funções de farmacovigilância (p. ex: todo o procedimento relacionado à notificação, ao gerenciamento do banco de dados, à detecção de sinal e ao Relatório Periódico de Farmacovigilância).

f) Treinamento

As equipes envolvidas em farmacovigilância deverão ser apropriadamente treinadas para que suas funções e responsabilidades sejam cumpridas. O treinamento envolve, também, pessoas responsáveis pelo processo de vendas e pesquisa clínica. Uma descrição do sistema de treinamento deverá ser providenciada na documentação técnica do sistema de farmacovigilância.

g) Gerenciamento da qualidade

O Sistema de Farmacovigilância deverá ter como apoio um processo de gestão de sua qualidade. Isso inclui o papel e responsabilidades do DRM, atividades e documentação, controle de qualidade e revisão do sistema e ações corretivas e de prevenção de risco.

h) Documentação de suporte

Os DRM devem assegurar que o sistema de farmacovigilância está implementado e documentado. Os documentos e informações relacionados com o sistema de farmacovigilância deverão ser rastreáveis pelo DRM. Esse procedimento de rastreabilidade poderá ser avaliado em uma inspeção em farmacovigilância.

2.3 Monitorização do Cumprimento de Boas Práticas pelo DRM

A seguir, tem-se orientações de como o monitoramento deve ser realizado pelas Autoridades Sanitárias. Esse contexto de controle diz respeito às atividades que são separadas de uma inspeção, mas que podem funcionar como indicativo ou seguimento de uma inspeção.

Assim, deficiências identificadas durante este processo de vigilância podem levar a uma inspeção de farmacovigilância.

As Autoridades Sanitárias deverão verificar se um sistema de farmacovigilância está em vigor através da análise das notificações de eventos adversos, documentações dos DRM, Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e por meio de inspeções em Farmacovigilância.

2.3.1 Responsável pela Farmacovigilância

Os DRM deverão encaminhar para a Vigilância Sanitária de seu Estado os dados cadastrais e providenciar toda e qualquer atualização de dados.

2.3.2 Alteração na avaliação da relação Benefício/Risco

Uma das principais responsabilidades dos detentores de medicamentos é informar imediatamente às autoridades competentes qualquer alteração no equilíbrio entre os benefícios e riscos de seus produtos. Qualquer falha em fazê-lo pode representar uma ameaça significativa para a saúde pública. Qualquer prova de falha desta comunicação pode implicar em infração sanitária.

2.3.3 Submissão da Notificação de Evento Adverso Grave

O não cumprimento da expedição de notificações, que pode incluir a não-notificação ou o atraso de comunicação (ou seja, 7 ou 15 dias, após seu conhecimento, dependendo da gravidade do evento adverso), e a apresentação de notificação de má qualidade sem justificativa (em especial quando existem indícios de que esta resulta de uma inadequação da empresa quanto ao acompanhamento de casos individuais) são passíveis de infração sanitária.

As Autoridades Sanitárias poderão utilizar alguns métodos para monitorização do cumprimento das normas, de forma prospectiva, sobre as notificações de eventos adversos:

- Monitorização dos eventos adversos graves recebidos pelo DRM, comparados com outras fontes que notificaram tanto para as empresas farmacêuticas quanto para a vigilância sanitária;
- Ausência de notificações, com evidências de sua existência;
- Acompanhamento do tempo entre a recepção, pelo DRM, e apresentação às Autoridades Sanitárias de notificações;
- Monitoramento da qualidade dos relatórios;
- Apresentação de notificações consideradas de má qualidade;
- Acompanhamento das notificações encaminhadas eletronicamente e avaliação dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância, observando discrepâncias e subnotificações;

Na inspeção, poderá haver uma revisão de uma amostra dos relatórios para avaliar a qualidade dos dados, verificando se houve a expedição adequada dos eventos adversos graves e se estão incluídos no Sistema Eletrônico do SNVS, verificando o cumprimento dos procedimentos descritos.

2.3.4 Relatório Periódico de Farmacovigilância

Os Relatórios Periódicos de Farmacovigilância são importantes documentos. Eles oferecem uma oportunidade para a obtenção e manutenção de um registro de medicamento. É por meio deste documento que tanto os DRM quanto a Anvisa avaliam o perfil de segurança. Os DRM utilizam desta abordagem para rever o perfil de segurança de seus produtos e garantir que as bulas sejam atualizadas. Por isso, a importância do cumprimento quanto às exigências regulatórias sobre o RPF.

O não cumprimento pode incluir:

- Não-apresentação: a não-apresentação de um RPF ou a apresentação fora do ciclo correto, não-submissão de RPF diante de novas necessidades, quando necessário;
- Formato fora das especificações regulatórias: Relatório que não esteja em conformidade com a RDC 04/2009, seus guias e outros dispositivos legais;

- A omissão de informações exigidas pelos dispositivos legais e regulatórios;
- Má qualidade dos relatórios: Pobre documentação de eventos adversos ou informação insuficiente para realizar uma avaliação minuciosa dos casos individuais, novos sinais de segurança não avaliados ou uso indevido não destacado;
- Alterações do Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento (DRSM), por exemplo, bulas, desde a apresentação do último RPF, com distorções importantes com relação a esse RPF;

2.3.5 Informação solicitada por Autoridades Sanitárias

Em princípio, toda solicitação de informação feita por uma Autoridade Sanitária a um DRM deve ser respondida o mais breve possível, dentro do prazo estipulado. Sem dúvida, quanto mais urgente for o assunto relacionado com farmacovigilância e seu impacto potencial na saúde pública, mais rápida deverá ser a resposta dada. Caso o DRM não possa atender às exigências das Autoridades Sanitárias dentro do prazo solicitado, deverá ser encaminhada uma solicitação de dilação de prazo, com justificativa, para análise. Entretanto, dependendo da urgência, dados parciais poderão ser encaminhados primeiramente, até que seja obtida toda a informação necessária, a *posteriori*. Caso isso ocorra, deverá estar descrito este tipo de abordagem, com sua devida justificativa para análise da Autoridade Sanitária.

2.3.6 Encaminhamento de dados adicionais sobre estudos

Caso existam novos dados, proveniente de estudos pós-registro, indicando sinais de segurança ou mudanças no perfil benefício/risco dos medicamentos, os DRM deverão comunicar à Anvisa, na maior brevidade possível.

2.4 Inspeções em Farmacovigilância

Para avaliar o cumprimento de regulamentos sanitários no âmbito da farmacovigilância, o SNVS poderá executar inspeções em farmacovigilância. As inspeções poderão ser de rotina, para introdução de um novo medicamento no mercado, inspeções esporádicas ou mesmo

emergenciais. Os resultados de uma inspeção serão comunicados aos DRM para encaminhamentos posteriores. Os resultados serão utilizados para ajudar a melhorar o cumprimento das exigências regulatórias sobre os DRM e também pode ser usado como uma base para uma ação coercitiva. A programação e realização dessas inspeções serão impulsionadas por programação de rotina e critérios de análise de risco.

2.4.1 Conduzindo uma inspeção

As inspeções poderão ser conduzidas tanto pela Anvisa quanto pelas autoridades sanitárias estaduais, municipais e do Distrito Federal. Para isso, deverá existir colaboração e cooperação entre as Autoridades Sanitárias para minimizar esforços e não duplicá-los, maximizando sua cobertura.

2.4.2 Inspeções de rotina (Programada)

Inspeções de Rotina são realizadas pela Anvisa e Vigilâncias Sanitárias locais. Em geral, é esperado que uma programação nacional de inspeções satisfaça a necessidade de rotina de inspeções. O foco dessas inspeções é determinar se os DRM possuem um RFV, sistemas e instalações no Brasil para cumprir as suas obrigações sanitárias. Essas inspeções podem ser solicitadas para avaliar um ou mais produtos específicos, sendo utilizados como evidências concretas do funcionamento do sistema de farmacovigilância do DRM.

Os DRM receberão uma comunicação da inspeção programada com a agenda, podendo conter listagem de documentação a ser analisada.

Serão dadas preferências para inspeções baseadas no risco potencial para a saúde pública, a natureza dos produtos, grau de utilização e outros fatores de risco.

2.4.3 Inspeções não programadas

Alguns fatos podem ser utilizados para indicar uma inspeção não programada em farmacovigilância, como, por exemplo:

- DRM não ter sido previamente inspecionado;
- Introdução de um novo medicamento no mercado ou existência de um processo de fusão ou aquisição que possa indicar a necessidade de analisar como será organizado o novo sistema de farmacovigilância do DRM;
- Mudanças significativas do sistema de farmacovigilância do DRM, como por exemplo, novo sistema de base de dados ou subcontratação de atividades.

Esses fatos podem estar relacionados a questões específicas ou preocupações sobre a segurança dos medicamentos, ou ainda por um real descumprimento das exigências. Alguns exemplos são dados abaixo:

- Atrasos na execução ou a incapacidade de realizar as obrigações específicas;
- Incapacidade de monitorar a segurança dos produtos;
- Atrasos na notificação de eventos adversos graves ou notificações sistematicamente incompletas;
- Apresentação de má qualidade ou problemas de falta de dados ou inconsistências nos RPF;
- Não comunicação de mudança significativa na relação benefício/risco de medicamentos;
- Experiências com inspeções anteriores;
- Informações recebidas de outras autoridades sanitárias, inclusive internacionais;
- Baixa adesão às exigências de pedido de informações pelas Autoridades Sanitárias;
- Comunicação de informações sobre farmacovigilância ao público em geral, sem que haja prévia ou concomitante informação à Anvisa.

Apesar dos exemplos acima serem considerados uma preocupação potencial, nem sempre será executada uma inspeção esporádica.

2.4.4 Inspeções em sistemas

São inspeções com o objetivo de revisar os sistemas, pessoal, recursos disponíveis e seu cumprimento com as obrigações re-

gulatorias. Elas poderão ser executadas utilizando um medicamento para testar o sistema. Também poderá ser utilizada essa estratégia nas inspeções de rotina nas não programadas.

2.4.5 Inspeções baseadas em produtos

São inspeções com foco em um medicamento que gerou uma preocupação de segurança.

2.4.6 Inspeções de terceiros

Quaisquer elementos relacionados com as atividades de farmacovigilância do DRM poderão fazer parte de avaliações em inspeções. No caso de outras empresas que fazem parte do sistema de farmacovigilância do DRM, elas poderão ser inspecionadas para confirmar sua capacidade em dar suporte para o alcance das exigências regulatórias do DRM. Cabe lembrar que a responsabilidade final dos processos de farmacovigilância será sempre do DRM.

2.4.7 Inspeções não anunciadas

É de se esperar que a maioria das inspeções sejam anunciadas (comunicadas), antecipadamente, aos DRM. No entanto, em algumas ocasiões, pode ser adequado realizar inspeções sem aviso prévio.

2.4.8 Relato de inspeções e seu acompanhamento

Cada inspeção realizada pelo SNVS deverá resultar em um relatório descritivo e estar disponível para consulta pela Anvisa, quando solicitado. Quando uma inspeção revela uma não-conformidade com as exigências regulatórias, os DRM deverão providenciar um plano de ação de correção. Se necessário, o DRM deverá providenciar evidências do processo de implementação dessas correções. Se houver necessidade de uma re-inspeção, será dado um prazo apropriado ao DRM para corrigir a não-conformidade.

2.4.9 Ação regulatória

O SNVS tem por obrigação legal implementar as legislações sanitárias. A aplicação dos dispositivos regulatórios de sanções dependerão do potencial negativo à saúde pública causada pelo DRM e pelo não cumprimento das exigências, em especial à RDC N° 04/2009.

Poderão ser decorrência da inspeção pelo SNVS, além do disposto na Lei 6437/77, as seguintes ações:

- Orientação: recomendações de como cumprir as exigências;
- Nova Inspeção: para determinar o cumprimento das orientações ou exigências regulatórias;
- Advertência: recomendações formais para os DRM sobre a necessidade de correção ou de cumprimento das exigências regulatórias;
- Restrição urgente por motivo de segurança: suspensão da comercialização, suspensão do uso ou cancelamento do registro de um dado medicamento.

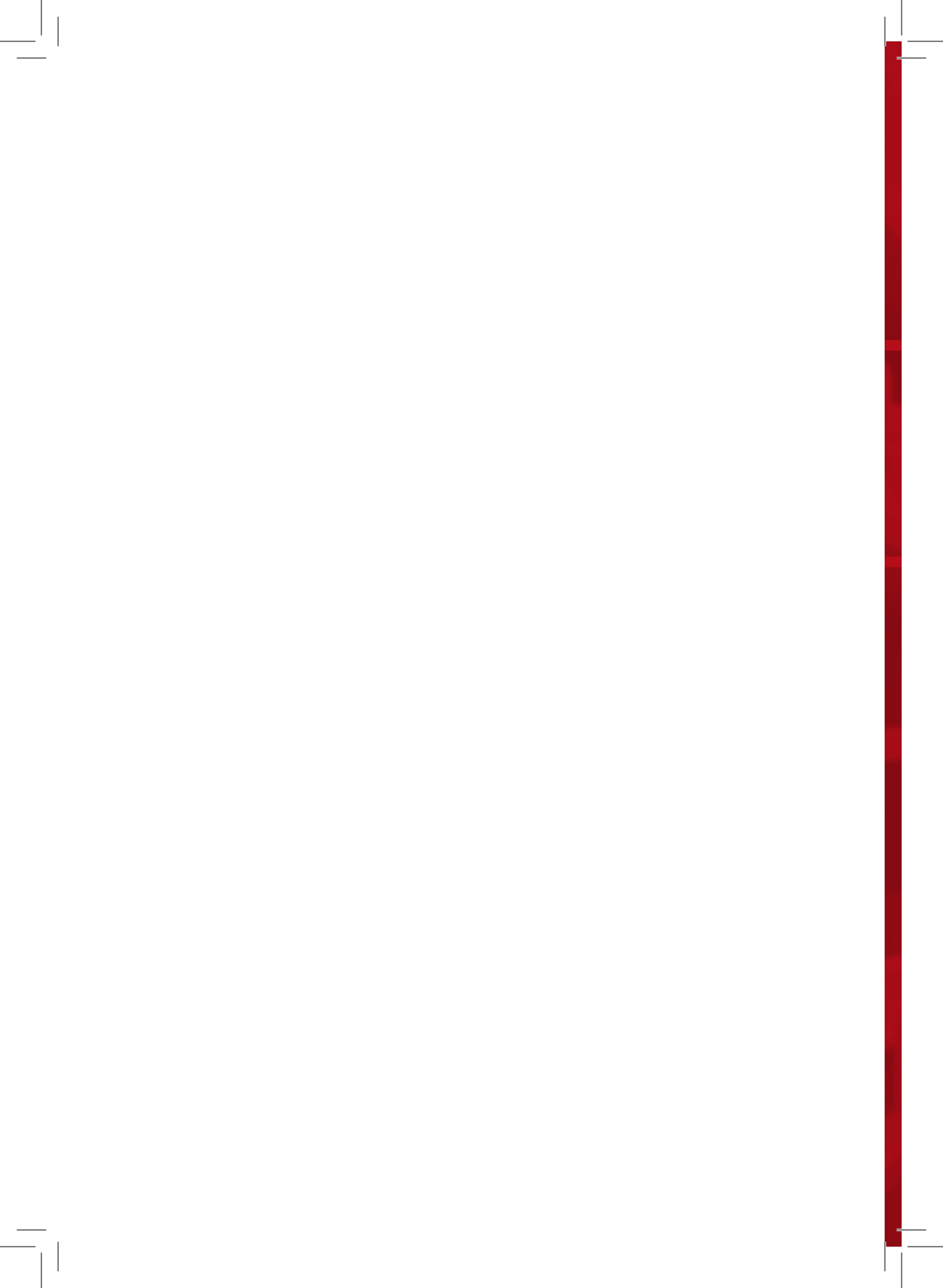
Referências

VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – PART I: Guidelines for Marketing Authorisation Holders. London: EMEA, set. 2008.

GOOD PHARMACOVIGILANCE PRACTICES FOR THE AMERICAS. Draft 9, November 2008. Pan American Network on Drug regulatory Harmonization. Whorkong Group on Pharmacovigilance.



**Relatório Periódico de
Farmacovigilância / RPF**



Parte I: Aspectos gerais

1 Introdução

1.1 Objetivos do guia e dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância

Este guia é considerado um documento regulatório e tem por objetivo fornecer orientações práticas para a preparação de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF) por parte dos detentores de registro de medicamentos, conforme descrito pela RDC nº 04, de 10 de Fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009).

Este documento é referenciado no E2C (R1) do *INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE (ICH, 2005)*, com adaptações, visando estabelecer uma relação harmônica com os relatórios periódicos de segurança internacionais.

O RPF é um documento de responsabilidade de todos os detentores de registro de medicamentos de uso humano e tem por objetivo apresentar periodicamente, à Anvisa, uma atualização dos dados nacionais e internacionais de segurança, com suas respectivas análises do perfil benefício/risco, de forma padronizada e consolidada.

No RPF são tratadas, durante o período coberto pelo relatório, a análise dos relatos de eventos adversos, a revisão dos dados acumulados, a apresentação dos dados de segurança de estudos e de outras informações relevantes de segurança, bem como as atualizações do plano de minimização de risco, quando aplicável.

Faz parte também dos dados do RPF, relatos de inefetividade, principalmente para medicamentos utilizados no tratamento de condições com risco de morte ou outros produtos como contraceptivos e vacinas. Embora esse tipo de evento não necessariamente deva ser incluído nas listagens de casos, tais achados deverão ser discutidos dentro do RPF (vide seção 2.8), quando clinicamente relevante.

Adicionalmente, dados de exposição ou eventos adversos durante a gravidez ou no período de amamentação devem ser discutidos no RPF.

O RPF é também uma importante ferramenta para os detentores de registro de medicamento conduzirem análises sistemáticas regularmente, identificando precocemente problemas e propondo intervenções. Ações efetivas no controle da segurança e efetividade de seus produtos garantirão a permanência de produtos farmacêuticos no mercado e, principalmente, contribuirá com a saúde da população.

Em períodos previamente definidos (Quadro 1), os detentores de registro dos medicamentos no país devem elaborar o RPF com as informações de segurança de seu produto, bem como uma avaliação crítica da relação benefício/risco com base em novas informações ou alterações das informações conhecidas. Essa avaliação deve indicar se existem evidências relacionadas a mudanças no perfil de segurança do medicamento que possam motivar alterações no registro ou na bula.

1.2 Contexto

Os RPF são aplicados a todos os medicamentos sob vigilância sanitária. Entretanto, os novos medicamentos (novas entidades moleculares sintéticas, semi-sintéticas, novas vacinas e biotecnológicos) são de especial interesse para a farmacovigilância, pois, quando um novo produto é submetido à aprovação de registro, a demonstração da sua eficácia e a avaliação da sua segurança são baseadas em estudos com número restrito de pacientes. O número limitado de sujeitos de pesquisa incluídos no ensaio clínico, a exclusão, pelo menos inicialmente, de certos pacientes em risco, ausência de tratamento de longa duração e a impossibilidade de terapias concomitantes, não permitem uma avaliação ideal do perfil de segurança.

A fim de desenvolver um retrato abrangente da segurança clínica, os produtos farmacêuticos devem ser monitorados mais de perto, principalmente nos primeiros anos de comercialização. Por isso, um relatório que acumule as informações de segurança do período, impulsiona o processo de revisão periódica do perfil benefício/risco do medicamento, tanto pela empresa detentora do registro quanto pela Anvisa, tornando-o uma responsabilidade compartilhada.

Nos últimos anos, a notificação de eventos adversos por diferentes fontes, o desenvolvimento de novos métodos de farmacovigilância e a troca mútua de dados sobre a segurança têm contribuído com a detecção oportuna de problemas relacionados com medicamentos.

Em situações de eventos adversos graves, os detentores de registro de medicamentos devem notificar, rapidamente, ao Sistema de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária (SNVS), devido ao fato de que nem todas as informações são analisadas com o mesmo grau de prioridade, apesar do encaminhamento periódico de relatórios consolidados em farmacovigilância.

O RPF favorece uma análise global do produto porque apresenta os relatos mundiais sobre segurança do medicamento, num tempo definido, após a autorização de comercialização. Assim, é utilizado principalmente para:

- Submeter à autoridade regulatória todas as novas informações relevantes de fontes de notificação;
- Relacionar os dados notificados com o volume de uso pelos pacientes (dados de exposição);
- Apresentar resumidamente o *status* da autorização de comercialização em diferentes países e qualquer variação significativa relativa à segurança;
- Criar, periodicamente, a oportunidade de uma avaliação geral da segurança;
- Indicar se mudanças deve ser feitas nas informações do produto de forma a aperfeiçoar o seu uso.

As renovações de registro de medicamentos, geralmente a cada 5 anos, também necessitam de reavaliação da segurança. Por isso, um relatório cumulativo dos dados do período favorece uma visão geral do perfil benefício/risco do medicamento na população usuária. Assim, o RPF é um documento chave para este processo.

1.3 Periodicidade

Como descrito na legislação vigente, a periodicidade para elaboração de RPF de medicamentos novos é a seguinte (Quadro 1):

I - a cada seis meses, nos primeiros dois anos da concessão de registro;

II - nos três anos seguintes ao período do inciso anterior, anualmente, até a primeira renovação;

III – Sempre que solicitado pela ANVISA.

Deve ser submetido à ANVISA o RPF respeitando a periodicidade e o limite de 60 dias após o término do prazo do ponto de fechamento do banco de dados.

Considerando a iniciativa da ANVISA, na área de registro de medicamentos, relacionado ao peticionamento eletrônico, poderá ser encaminhado, o RPF conforme as orientações pertinentes sobre o assunto.

Para produtos registrados anteriormente a esta data de vigência da resolução, a submissão se dará no momento da renovação do produto, ou segundo outras determinações legais.

Poderá ainda ser solicitado aos detentores de registro de medicamentos, se necessário, Relatórios Periódicos de Farmacovigilância para períodos e prazos diferentes dos definidos pela legislação, fora do ciclo de rotina (Quadro 1).

Quadro 1 Periodicidade de elaboração e submissão do Relatório Periódico de Farmacovigilância, para medicamentos novos.

Elaboração do RPF	Tempo de cobertura do RPF	Submissão para Anvisa	Submissão
1	6 meses	6 meses	Sumário executivo
2	6 meses	12 meses	Sumário executivo + RPF do período
3	6 meses	18 meses	Sumário executivo
4	6 meses	24 meses	Sumário executivo + RPF do período
5	12 meses	36 meses	Sumário executivo
6	12 meses	48 meses	Sumário executivo
7	5 anos	5 anos	RPF do período ou o Relatório Integrado (Bridging report) dos últimos 5 anos
8, 9 etc	5 anos	10 anos em diante	Demais renovações – RPF do período ou o Relatório Integrado dos últimos 5 anos
A qualquer momento	Quando solicitado	Quando estipulado pela Anvisa	Dados acumulativos do período solicitado – Relatório Suplementar (addendum report)

1.4 Princípios Gerais

1.4.1 Um RPF por princípio-ativo

Um único relatório deverá conter todos os produtos com mesmo princípio-ativo de um mesmo detentor de registro.

Se possível e relevante, os dados de indicação ou população (por exemplo, crianças x adultos), forma farmacêutica, via de administração ou dosagens específicas, devem ser apresentados em seções separadas do corpo do RPF e os pontos de segurança a serem considerados devem ser tratados adequadamente, porém, sem elaborar um relatório separado. Entretanto, uma visão dos dados combinados deverá ser providenciada.

Para combinações de substâncias que também são registradas individualmente os detentores de registro deverão apresentar um RPF, para a combinação (RDC 136/03).

As combinações fármaco e não-fármaco, deverão ser elaboradas no formato RPF quando existir como registro de medicamentos. Caso exista a necessidade de encaminhar para a ANVISA relatórios em separado para o fármaco (área de far-

macovigilância e medicamentos) do não-fármaco (área de produtos para saúde), uma mesma data final de fechamento dos relatórios deve ser estabelecida, para facilitar a avaliação.

1.4.2 Informações gerais

Todos os dados clínicos ou não clínicos de segurança devem contemplar somente o período do relatório (intervalos dos dados). A exceção se faz às informações do *status* regulatório sobre aprovação de registro ou de renovação, assim como dados graves ou eventos adversos ainda não descritos, que devem ser acumulativas.

O foco principal do relatório deve ser os eventos adversos. Para as notificações espontâneas, a menos que se indicado o contrário pelo profissional de saúde, todos os eventos adversos devem ser assumidas como suspeitas de reações adversas ao medicamento; para estudos clínicos e casos da literatura, somente aqueles avaliados como não relacionados com o medicamento pelo notificador ou pelo fabricante, devem ser excluídos.

O aumento na frequência das notificações de eventos adversos conhecidas tem sido tradicionalmente considerado como informações novas relevantes, podendo gerar sinais de segurança. Embora deva ser dada atenção no RPF para tal aumento nas notificações, nenhum critério quantitativo ou regras são indicados nesse documento.

Uma avaliação deve ser feita em tais situações para determinar se o dado reflete uma mudança significativa na ocorrência de eventos adversos ou no perfil de segurança e se uma explicação pode ser proposta para tal mudança (por exemplo, mudança de população exposta, aumento da duração da exposição).

1.4.3 Medicamentos produzidos ou comercializados por mais de uma empresa

Todos os detentores de registro são responsáveis pela submissão do RPF, mesmo se diferentes empresas comercializam o mesmo produto em um país. Quando empresas estão envolvi-

das em relações contratuais (p.ex., licenciador-licenciado), os arranjos para o compartilhamento devem ser claramente especificados. De forma a garantir que todos os dados relevantes serão regularmente notificados para a ANVISA, as respectivas responsabilidades pelo RPF devem ser também claramente especificadas.

Quando o dado recebido de uma empresa parceira puder contribuir significativamente para a análise da segurança e influenciar em qualquer mudança proposta ou efetuada no relatório da empresa sobre as informações do produto, estes dados devem ser incluídos e discutidos no RPF, mesmo sabendo que tenham sido incluídos no RPF da outra empresa.

1.4.4 Data de nascimento do medicamento (DNM)

Cada medicamento deve ter uma data de nascimento (DNM) para fins de contagem de tempo para elaboração dos RPF. Esta data será a data de registro no Brasil concedida a um detentor de registro único. Cada DNM está atrelada a uma única numeração de registro, equivalente aos nove primeiros dígitos do registro.

A data de início do período para elaboração do RPF será considerada em duas situações:

- Para produtos registrados apenas em território nacional, a data de registro do produto no Brasil será considerada a data de nascimento;
- Para produtos registrados em território nacional que possuam registros anteriores em outros países, o RPF poderá ser elaborado pela soma do Relatório Periódico de Segurança do último período disponível, baseado na *International Birth Date (IBD)*, acrescido por um relatório suplementar, em documento único. Este último terá como data de início a data de primeiro registro no Brasil e conterá os dados de segurança nacional e internacionais em forma de suplemento ao relatório periódico de segurança internacional, seguindo a periodicidade estabelecida na legislação vigente. Entre-

tanto, uma visão dos dados combinados deverá ser providenciada no relatório conjunto.

Para medicamentos novos registrados, mas ainda não disponível para consumo no período de cobertura do RPF, não havendo dados de farmacovigilância, a detentora do registro deverá encaminhar uma declaração negativa no prazo de submissão dos RPFs.

Sincronização do RPF com o PSUR

Quando o IBD não coincidir com a DNM, deverão ser observadas as seguintes situações:

- Quando o período adicional for menor que três meses para um PSUR apresentado semestralmente ou anualmente; ou quando o período adicional for menor que seis meses para um PSUR longa duração (maior que 1 ano), deverá ser apresentado o último PSUR acrescido listagem de casos ou sumários de tabulações que cubram o período adicional, com comentários sobre dados relevantes e novos riscos importantes, se identificados.
- Caso o tempo do período adicional seja maior que três meses para um PSUR semestral ou anual, ou no caso de ser maior que seis meses para um PSUR de longa duração, deverá ser apresentado o último PSUR acrescido de um Relatório Suplementar.

Ponto de fechamento do banco de dados

É a data na qual o banco de dados é fechado para análise (ver Quadro 1), que teve como início na DNM.

Os detentores de registro devem submeter o RPF no prazo máximo de 60 (sessenta) dias corridos após o ponto de fechamento.

Relatório Integrado (RI)

O Relatório Integrado (*bridging report*) é um documento que soma a informação apresentada em dois ou mais RPF para cobrir um período especificado em que um único relatório seja requerido pela agência regulatória (Quadro 1).

O objetivo do relatório integrado é fornecer às autoridades regulatórias uma visão geral dos RPFs. Deve ser feita uma análise consolidada dos RPFs anteriores com base no cruzamento das informações.

O RI deve fornecer um sumário breve que integra dois ou mais RPF (por exemplo, dois relatórios semestrais consecutivos para um relatório anual ou dez relatórios semestrais consecutivos para fazer um relatório de cinco anos).

Geralmente, o RI não deve incluir listagem de casos, uma vez que o sumário de tabulações apresentado deve fornecer informação de segurança suficiente sobre o período.

A cada confecção de um RI, um novo sumário de tabulações deverá ser extraído do banco de dados. Desta forma, o sumário de tabulações refletirá os dados mais atualizados disponíveis no momento em que são gerados.

A contagem dos casos pode diferir dos sumários de tabulações individuais apresentados anteriormente nos RPFs contemplados neste RI, pois são provenientes de uma base de dados dinâmica, continuamente atualizada.

O formato do RI deve ser idêntico ao do RPF usual, mas o conteúdo deve consistir em destaques sucintos e em uma visão geral dos dados dos RPF anteriores.

O RI pode ser solicitado a qualquer momento pela autoridade regulatória.

Um RI deve conter as seguintes seções:

- Introdução (finalidade);
- Situação mundial de registro (descrição sumária da situação de comercialização nos diversos países, se aplicável);
- Atualização de Ações Regulatórias (sumário de ações realizadas no período);
- Alterações nos documentos de referência sobre segurança do detentor de registro (bula do profissional de saúde e do paciente ou *Company Core Safety Information* – CCSI, o que for aplicável);
- Dados de exposição (estimativas do número de pacientes expostos no período. O método deverá ser claramente citado);
- Casos individuais ou listagem de casos (se solicitado);
- Sumário de tabulações;
- Estudos (sumário de quaisquer estudos sobre eficácia e segurança do medicamento);
- Outras informações (Somente informações importantes sobre segurança devem ser descritas, como, por exemplo, dados de EA obtidas após o ponto de fechamento do RPF);
- Avaliação da Segurança e Conclusões (Menção somente aos pontos não resolvidos e medidas aplicáveis para lidar com o problema de segurança identificado).

Relatório Suplementar (RS)

O Relatório Suplementar é uma atualização do último RPF de um medicamento e cobre um período fora do ciclo regular de confecção e submissão do RPF, ou seja, fora do período definido pela DNM.

Esse relatório pode ser utilizado quando houver necessidade de submissão do RPF, em uma data diferente do ciclo regular, e o último RPF foi confeccionado há mais três meses, para um relatório semestral ou anual, ou mais de seis meses para um relatório de intervalo longo (acima de 1 ano). Esse tempo deve ser calculado a partir do tempo decorrido desde o ponto do fechamento do banco de dados do RPF mais recente.

Um relatório suplementar poderá ser solicitado a qualquer momento pela ANVISA.

O relatório suplementar deve apresentar os dados de segurança recebidos entre o ponto do fechamento do banco de dados do RPF mais recente e a data de fechamento solicitada pela autoridade regulatória. Não é esperado que o relatório suplementar forneça uma análise detalhada dos casos adicionais, visto que estes podem ser incluídos no próximo RPF.

O relatório proposto deve conter novas informações ou alterações apresentadas pelo medicamento desde o último RPF.

Dependendo das circunstâncias e do volume de dados adicionais desde o último relatório programado, o relatório suplementar deve seguir o formato do RPF ou poderá ser apresentado de forma simplificada, contendo no mínimo as seções descritas a seguir:

- Introdução (finalidade);
- Medidas regulatórias significantes tomadas pelos detentores de registro por motivo de segurança.
- Alterações nos documentos de referência sobre segurança do detentor de registro (bula do profissional de saúde e do paciente ou *Company Core Safety Information – CCSI*, o que for aplicável; incluir cópia desses documentos caso sejam diferentes dos apresentados no último RPF);
- Dados de exposição (estimativas do número de pacientes expostos no período. O método deverá ser claramente citado);
- Listagem de casos ou sumário de tabulações;
- Conclusões (breve revisão dos novos casos incluídos e um comentário se eles estão de acordo com o perfil de segurança conhecido do medicamento).

Novas necessidades de submissão de RPF

Para medicamentos que já possuem um RPF de longa duração (5 anos ou mais), a necessidade de relatórios semestrais ou anuais pode se aplicar depois de importantes alterações (adições ou mudanças) no uso clínico aprovado inicialmente para esse produto. Como exemplo, podemos citar:

- Nova indicação clínica;
- Nova aprovação para pacientes de populações especiais, tais como crianças, mulheres grávidas e idosos;

No caso de novos sinais de segurança, em sistema órgãos específicos, poderá ser elaborado um relatório específico de forma voluntária, pelo detentor de registro, ou solicitados pela AN-VISA.

Novas necessidades da submissão do RPF tem por finalidade uma análise dando foco na população recentemente indicada sob o risco. Esse procedimento visa identificar e caracterizar quaisquer diferenças dessa população em relação ao perfil estabelecido de segurança para as populações previamente indicadas. Além disso, pode servir para dar atenção especial ao perfil de segurança, portando deve-se seguir os prazos de medicamentos novos (Tabela 1).

Tempo adicional para submissões

Em circunstâncias excepcionalmente justificáveis, o detentor do registro pode solicitar a autoridade regulatória um prazo adicional de trinta dias para submeter o RPF, exceto para os de renovação de registro. Necessariamente, esse pedido deve ser feito antes do ponto de fechamento do RPF. A autoridade regulatória emitirá sua posição o mais rápido possível.

O embasamento de tal pedido pode incluir (como justificativa):

- Um grande número de casos ocorridos no período do relatório, contanto que não haja nenhuma alteração significativa no perfil de segurança do medicamento;
- Tópicos levantados pela autoridade regulatória anteriores ao RPF, os quais o detentor de registro ainda prepara análises adicionais a serem tratadas no próximo relatório;
- Pontos identificados pelo detentor do registro que necessitam de uma análise adicional relevante.

O detentor de registro deve fazer tal pedido referindo-se somente ao RPF em questão, e não a outros RPF subsequentes.

Via de regra, a autoridade regulatória esperará que os RPF subsequentes sejam submetidos na data apropriada, mantendo, assim, sua periodicidade original.

1.4.5 Referência de informação sobre segurança

Um dos objetivos do RPF é estabelecer qual informação registrada durante o período de monitorização está em consonância com o conhecimento prévio da segurança do medicamento. Isto é importante para indicar quais alterações regulatórias deverão ser feitas. A bula é um documento fundamental nesse processo. Entretanto, ela não deve conter um conteúdo extenso e não deve ser confundida com uma monografia do medicamento, devido ao seu propósito de ser um documento simples para consultas rápidas, acessíveis e orientadoras para os profissionais de saúde e para os usuários.

Alguns detentores de registro de medicamentos possuem seus próprios documentos de base sobre segurança que tem um formato de ficha técnica de segurança. Este documento apresenta dados consolidados sobre a segurança do medicamento. Em alguns países este documento é denominado “*Company Core Safety Information*” (CCSI). Servem para auxiliar na análise se um evento adverso é considerado “listado” ou “não-listado”, com base em todas as informações de registro nacional e internacional.

Assim, os termos “listado” ou “não-listado” se referem ao CCSI ou a ficha técnica de segurança, que são diferentes dos termos “previsível/esperado/descrito” ou “não-previsível/não-esperado/não-descrito”, usados para indicar se os dados de segurança estão ou não contidos na bula nacional. Eles servem como orientação de base aos profissionais de saúde, porque um EA, não descrito na bula, é considerado, então, não-esperado e deve ser notificado, mesmo que seja, conhecidamente, “listado”.

Na ausência de um documento do tipo ficha técnica de segurança ou CCSI, deve ser indicado qual será o Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento (DRSM) utilizado para considerar um EA “listado” ou “não-listado”.

É importante colocar que a citação relacionada com os termos listados do RPF atual deverão ser feitas tomando como referência uma ficha técnica de segurança ou CCSI anterior, sem que exista uma inclusão imediata dos novos achados do período com o documento de referência sobre segurança. A mesma idéia se aplica às novas informações sobre EA relacionados com a previsibilidade e o texto de bula.

As mudanças realizadas nos documentos de segurança (bula ou ficha técnica de segurança) devem ser explicadas nas seções 2.4 Alterações nos documentos de segurança de referência do detentor de registro ou 2.9 (Avaliação Geral de da Segurança).

1.4.6 Apresentação dos casos individuais

Fontes de informação

Geralmente, as fontes a seguir de informação de casos de eventos adversos estão disponíveis para os detentores de registro e devem ser incluídas no RPF:

- a) Notificações diretas aos detentores de registro de medicamentos: Notificações espontâneas dos profissionais de saúde; Notificações espontâneas de não profissionais de saúde ou de consumidores; Estudos clínicos¹ patrocinados pelos detentores de registro de medicamentos ou por uso compassionado;
- b) Literatura;
- c) Sistema de notificação de EA das autoridades regulatórias;
- d) Outras fontes de dados, incluindo notificações de EA permutadas entre parceiros contratuais;

¹ A constituição de um estudo clínico pode nem sempre ser clara, devido ao recente uso, por exemplo, de notificações estimuladas e programas de suporte a pacientes. Em algumas dessas circunstâncias, a distinção entre notificação espontânea, notificação estimulada e um estudo clínico não está bem definida. O detentor do registro deve especificar quais dados relevantes de tais fontes estão inclusos no RPF.

Descrição dos eventos adversos

Sempre que possível, os termos dos eventos adversos do RPF deverão ser provenientes da Terminologia de Reações Adversas a Medicamentos da Organização Mundial da Saúde (WHO-ART) ou dicionários compatíveis.

Entretanto, quando existirem termos não clinicamente apropriados ou significativos, os detentores de registro devem usar o melhor termo alternativo compatível do seu dicionário de EA para garantir a representação mais precisa possível do termo original.

Nessas circunstâncias, os seguintes aspectos devem ser levados em consideração:

- De forma a torná-lo disponível em caso de solicitação, o termo informado pelo notificador, deve estar presente no formulário de origem (documento fonte) e deve ser arquivado, mantendo a versão na língua original e no termo leigo relatado.
- Na ausência de diagnóstico realizado pelo profissional de saúde durante a notificação, uma sugestão de diagnóstico com base no conjunto de sintomas pode ser feita pelo detentor do registro e usada no caso, descrevendo os sinais, sintomas e dados laboratoriais que indicaram o diagnóstico;
- Se o detentor de registro discordar do diagnóstico feito na notificação pelo profissional de saúde, ele pode indicar essa discordância na listagem de casos (veja a abaixo);
- Os detentores de registro devem tentar entender todas as informações fornecidas no caso notificado. Um exemplo são as anormalidades laboratoriais não explicadas/avaliadas pelo notificador, mas descrita em uma dada notificação.
- Relatos de medicamentos de Amostra Grátis.

Entretanto, quando necessário e relevante, duas descrições de sinais, sintomas ou diagnóstico podem ser apresentadas em listagem de casos (*line listing*): primeiro, o evento da forma originalmente relatada; segundo, quando for diferente, a interpreta-

ção médica do detentor de registro (identificada por asterisco ou outros meios indicativos).

Lista de casos e sumário de tabulação

Dependendo do tipo ou da fonte, os casos de eventos adversos a medicamentos de conhecimento dos detentores de registro devem ser apresentados como uma listagem de casos ou sumário de tabulação de casos.

Uma listagem de casos fornece informações chave, mas não necessariamente todos os detalhes usualmente coletados nos casos individuais. No entanto, ela serve para auxiliar as autoridades regulatórias a identificar os casos que elas queiram examinar de forma mais detalhada, solicitando o caso completo para a empresa ou através das notificações caso-a-caso realizadas de acordo com o capítulo 3 da RDC N° 4/2009. (geralmente o maior interesse são pelas graves e não descritas, expedidas em período máximo de 7 a 15 dias).

Os detentores de registro devem preparar listas de casos consistentes e que contenham as notificações recebidas diretamente por eles (vide 1.4.6a), bem como aquelas recebidas das autoridades regulatórias. Os casos publicados na literatura também devem ser incluídos (aqueles bem documentados; caso contrário deverá ser promovido contato com o autor para complementação).

A inclusão na lista de casos de um caso individual de fonte secundária ou terciária, tais como, parceiros contratuais e registros especiais (vide 1.4.6d) pode não ser possível sem a padronização dos dados ou adequação, devido à insuficiência de informação, produzir um sumário de tabulação ou mesmo uma revisão das narrativas desses dados.

Além da lista de casos, poderá ser apresentado um sumário de tabulação dos termos para sinais de EA, sintomas e diagnóstico de todos os pacientes para fornecer uma visão geral. Estas tabulações devem ser baseadas nos dados da lista de casos (p.ex. todos os eventos adversas graves e todos os eventos não graves

e não descritas), mas também devem incluir outras fontes que não foram apresentadas na forma de lista de casos (p.ex: eventos não graves descritos).

1.4.7 Relatório Periódico de Farmacovigilância e o processo de gerenciamento de risco

O Plano de Farmacovigilância (PFV) e Plano de Minimização de Risco (PMR), quando existentes no momento do registro, ou em suas subseqüentes atualizações, deverão ser entregues em conjunto com os RPF, a menos que outros requisitos sejam estabelecidos como condição para a autorização de comercialização. Em geral, questões de segurança devem ser identificadas, nas fases iniciais do desenvolvimento de um novo medicamento, e estas questões devem ser abordadas em um PFV/PMR. Estes documentos podem propor várias ações para melhor lidar com as questões de segurança, como por exemplo: a educação (médicos, pacientes, representantes comerciais etc), utilização de bases de dados de segurança, promoção de estudos específicos, entre outros.

Os PFV e PMR servirão como documentos orientadores e deverá existir uma avaliação geral sumarizada no corpo do RPF. Essa seção servirá para atualizar o revisor sobre o andamento dos planos. Caso existam alterações substanciais nos PFV e PMR, uma nova versão deverá ser encaminhada em forma de documento em separado.

2 Conteúdo de um Relatório Periódico de Farmacovigilância – RPF

A seguir, estão descritas informações e explicações sobre tópicos de conteúdo das partes de um RPF. Esta seção tem por finalidade facilitar o entendimento acerca do relatório e propiciar uma elaboração adequada e harmônica do RPF entre os detentores de registro de medicamentos.

2.1 Introdução

Os detentores de registro devem apresentar brevemente os dados de seus medicamentos na introdução do documento. O RPF, apesar de refletir individualmente um período específico de cobertura, deve ser situado em relação aos relatórios e circunstâncias anteriores.

São feitas referências, não somente em relação ao produto coberto pelo relatório, mas também a aqueles, com o mesmo princípio ativo, que foram excluídos. As exclusões devem ser explicadas. Por exemplo, cobertura em separado de um produto combinado.

Caso se tenha conhecimento de que um RPF de um mesmo produto será submetido por outro detentor de registro de medicamento, e alguns desses dados estão inclusos no relatório (vide 1.4.6), deve ser relatada a possibilidade de duplicação de dados.

Os RPFs contêm informações restritas. Portanto sua página de rosto deve conter uma frase alertando quanto à confidencialidade dos dados.

2.2 Status do registro no mundo

Esta parte do relatório fornece informação cumulativa sobre o produto que deverá ser apresentada como sumário explicativo e detalhada em uma tabela em anexo. Deve ser citado em quais países a decisão regulatória sobre o registro tenha sido feita, relacionando os seguintes pontos:

- Data do registro e subsequente renovação;

- Quaisquer qualificações em torno da autorização, tais como limitações na indicação se relevante para a segurança do produto;
- Indicação de tratamento e populações especiais sobre a cobertura do registro, quando relevante;
- Indeferimento do registro, incluindo explicação, pelas autoridades regulatórias;
- Retirada da submissão de registro por motivo de segurança e eficácia;
- Datas de lançamento, quando conhecidas;
- Nomes comerciais.

A indicação de uso, população tratada (p.ex. crianças x adulto) e forma de dosagem podem ser as mesmas na maioria dos países onde a comercialização do produto foi autorizada. No entanto, se houver importantes diferenças que reflitam em diferentes tipos de exposição do paciente, essas informações devem ser observadas.

A lista dos países que possuem autorização de comercialização do produto deve ser apresentada preferencialmente em ordem cronológica de obtenção do registro.

A Tabela 1 é um exemplo, com dados fictícios para um antibiótico, de como uma tabela pode ser organizada. Nesse caso, o medicamento inicialmente foi desenvolvido como uma forma sólida oral para tratamento de várias infecções.

2.3 Atualizações das medidas regulatórias ou ações tomadas pelos detentores de registro por motivo de segurança

Esta seção deve conter detalhes de ações relacionadas à segurança que foram tomadas durante o período de cobertura do relatório. Ações tomadas entre o ponto de fechamento dos dados (*data lock point*) e a data de submissão do relatório, também deverão ser informadas. A seguir, estão alguns exemplos:

- Suspensão de comercialização;
- Cancelamento de registro;
- Indeferimento da renovação do registro;
- Restrições na distribuição;
- Suspensão dos ensaios clínicos;

- Modificação na posologia;
- Mudança da população alvo ou indicação;
- Mudanças na formulação.

Os motivos relacionados com a segurança que levaram a estas ações devem ser descritos e a documentação anexada quando aplicável; qualquer comunicação com os profissionais de saúde (por exemplo, Carta aos Profissionais de Saúde) como resultado de uma ação regulatória, também deverá ser descrita e a cópia da carta anexada.

2.4 Alterações nos documentos de referência sobre segurança do detentor de registro

Deve-se usar como referência a versão do Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento (DRSM) em vigor no início do período coberto pelo relatório. Este documento deve ser numerado, datado e anexado ao RPF e conter a data da última revisão.

As alterações no DRSM, tais como novas contra-indicações, precauções, advertências, Reações Adversas a Medicamentos ou interações já feitas durante o período coberto pelo relatório, devem ser claramente descritas, com a apresentação das seções modificadas. O DRSM revisado deve ser usado como referência para o próximo relatório e período.

Salvo situações emergenciais, pode-se levar algum tempo para que as alterações pretendidas sejam introduzidas nos materiais de informação. Durante este período, o documento de segurança alterado pode conter mais informações listadas que as informações existentes do produto em muitos países.

Quando existirem diferenças significativas entre o documento de segurança (DRSM) e as informações oficiais de segurança do produto registrado em outros países, um breve comentário deve ser feito pela empresa, descrevendo as diferenças no Brasil e as suas conseqüências para a avaliação de segurança e para as ações propostas ou iniciadas. Estes comentários podem ser feitos na apresentação inicial do RPF ou em anexo.

2.5 Grau de exposição dos pacientes

Sempre que possível, uma estimativa precisa da exposição dos pacientes deve cobrir o mesmo período do relatório. Geralmente, é difícil obter e validar dados precisos de exposição. Por isso, uma estimativa do número de pacientes expostos deve ser providenciada junto ao método utilizado para gerar a estimativa, p. ex: paciente-ano. Uma explicação e uma justificativa devem ser apresentadas se o número de pacientes é impossível de ser estimado ou se o cálculo for insignificante. No seu lugar, outras medidas de exposição, tais como pacientes/dia, número de prescrições ou número de doses podem ser considerados apropriados; o método usado deve ser explicado. Se não for possível ajuste paciente/tempo, esse ajuste pode ser realizado por princípio ativo/volume de vendas.

O conceito de Dose Diária Definida (DDD) e a Dose Diária (DD) podem ser usados para chegar a uma estimativa dos pacientes expostos. Quando possível e relevante, uma análise dos dados do sexo e idade (especialmente, pediátrico versus adulto) deve ser fornecida.

Quando um dos parâmetros do relatório indicar um problema potencial, detalhes por país (com a dose diária recomendada localmente) ou outra segmentação (ex. indicação, forma farmacêutica) devem ser apresentadas, se disponível.

Quando os dados de eventos adversos a medicamentos dos estudos clínicos forem incluídos no RPF, um denominador relevante deve ser fornecido. Para estudos em andamento e estudos cegos, uma estimativa dos pacientes expostos deve ser feita.

Quando os dados de exposição são baseados na informação de um ciclo que não cobre inteiramente o período do RPF, o detentor do registro pode fazer extrapolações com base nos dados disponíveis. Quando esse procedimento é adotado, é necessário indicar claramente quais dados foram usados e porque é válido extrapolar para o RPF do período em questão (por exemplo, vendas estáveis por um longo período ou uso sazonal do produto).

O detentor do registro deve usar um método de cálculo consistente transversalmente aos RPFs do mesmo produto. Caso uma alteração

no método seja adequada, os métodos precedentes e atuais, bem como seus cálculos devem ser mostrados no RPF que introduz a mudança, dando destaque à alteração.

Caso o cálculo de tamanho de exposição inclua o volume de distribuição de Amostras Grátis de Medicamentos, este deve ser informado.

No Relatório Integrado (RI), uma exposição dos pacientes deve ser apresentada com base no período coberto pelo RI.

2.6 Apresentação do Histórico dos Casos Individuais

É impraticável apresentar narrativas individuais de todos os casos relatados durante o período de relatório nesta seção do RPF. Deve-se apresentar uma descrição breve dos critérios utilizados para selecionar casos para apresentação individual.

Esta seção deve conter a descrição e análise dos casos selecionados. Os óbitos deverão ser apresentados em separado. Deve também apresentar as informações novas e relevantes de segurança do medicamento e agrupá-los por relevância médica ou por classificação Sistema-Órgão (SOCs) dos EAs.

2.6.1 Considerações gerais

O acompanhamento dos dados de casos individuais (*follow-up*) pode ser executado subsequente a sua inclusão no RPF. Se tais informações forem relevantes para a interpretação do caso (impacto significativo na descrição do caso ou análise, por exemplo), a nova informação deve ser apresentada no próximo RPF, e a nota de correção ou esclarecimento mencionada na descrição do caso anterior.

Com relação à literatura, os detentores de registro devem monitorar Revistas Científicas, selecionadas pela relevância na área médica ou pelas descrições de casos de eventos adversos, sobre segurança de produtos, ou fazer uso de uma ou mais bases de consulta para identificar artigos relevantes sobre a segurança de seus produtos, especialmente em revistas indexadas. Casos publicados podem também ser recebidos como

notificação espontânea, advir de estudos clínicos patrocinados ou ainda mesmo vir de outras fontes. É necessário ter cuidado para evitar que eles sejam incluídos mais de uma vez nos RPFs. Além disso, independente de qual seja a fonte primária do caso, se houver uma publicação, ela deverá ser mencionada e citada a fonte.

As notificações de não profissionais de saúde que não foram confirmadas por médico, farmacêutico, cirurgião dentista ou enfermeiro, devem ser acrescentadas ao RPF como anexo, sendo descritas em forma de sumário de tabulação. No entanto, essas notificações não são comumente discutidas dentro do próprio RPF, exceto se houver eventos graves que justifiquem sua inclusão, devendo ser apresentada em forma de lista de casos em separado. Quando incluída na análise de dados de segurança (seção 6 ou 9), deve existir uma observação sobre o fato.

2.6.2 Apresentação da listagem de casos

Os seguintes tipos de casos devem ser incluídos na listagem de casos - line listing (Tabela 2).

- Eventos adversos graves e não graves inesperados, de notificações espontâneas voluntário ou solicitadas².
- Todos os eventos graves (atribuíveis ao medicamento tanto pelo investigador como pelo patrocinador), de estudos ou uso compassivo.
- Todos os eventos graves, e não graves inesperados, da literatura;
- Todos os eventos graves das autoridades regulatórias.

Geralmente, eventos adversos não-graves esperados ocorrem em todos os países que comercializam o produto. Portanto, uma planilha de casos de notificações espontâneas não graves de eventos adversos descritos deve ser submetida como anexo ao RPF em formato de sumário de tabulação.

² Programas de suporte ao paciente ou gerenciamento de doenças, pesquisas solicitando dados demográficos de pacientes, pesquisas de satisfação ou qualquer outra situação criada pela empresa onde o paciente possa vir a relatar um evento adverso

As listagens de casos devem incluir cada paciente somente uma vez independente de quantos termos de eventos adversos são notificados por caso. Se existir mais de um evento adverso, eles devem ser todos mencionados, mas o caso deve ser descrito com o evento adverso com termo do evento adverso mais grave, (sinal, sintoma ou diagnóstico), de acordo com a avaliação dos detentores de registro. É possível que um paciente apresente diferentes eventos adversos em diferentes momentos. Tais eventos devem ser citados em diferentes notificações. Nestas circunstâncias, o mesmo paciente deve então ser incluído na listagem mais de uma vez, e deve ter uma referência cruzada quando possível. Os casos devem ser organizados (tabulados) pela mesma Classificação Sistema-Órgão (esquema padrão de classificação SOCs).

Os seguintes títulos devem ser incluídos na listagem:

- Número de referência dos casos dos detentores de registro;
- Países nos quais os casos ocorreram;
- Fonte (ex.; ensaio clínico, literatura, notificação espontânea voluntária, notificação espontânea solicitada, autoridade regulatória);
- Idade e sexo;
- Dose diária do medicamento suspeito (e, quando relevante, forma farmacêutica e via);
- Data de início do evento. Caso não esteja disponível, incluir a melhor estimativa do início da terapia. Para um evento adverso conhecido que ocorra depois do fim da terapia, se possível, deve ser estimado o tempo do término da terapia e o início do evento. Esta descrição pode ser apresentada na seção de comentários.
- Datas dos tratamentos. Caso não esteja disponível, a melhor estimativa da duração do tratamento;
- Descrição do evento de acordo com a notificação, e quando necessário de acordo com a interpretação dos detentores de registro. (Ver seção 1.4.6);
- Evolução (desfecho do caso). Por exemplo: recuperado, em recuperação, não recuperado, recuperado com sequela, óbito, ignorado. Este campo não se refere aos critérios usados

para definir um evento adverso grave. A pior evolução deve ser usada para indicar as conseqüências para o paciente.

- Comentários, se relevantes (p. ex: se o detentor de registro discordar da avaliação da causalidade do notificador; medicamentos concomitantes suspeitos de apresentar um papel nos eventos adversos diretamente ou por interação; motivo do uso do medicamento suspeito; resultado da reexposição ou retirada do medicamento, se possível).

Dependendo dos produtos ou das circunstâncias, pode ser útil ou prático ter mais de uma listagem de casos, tais como para diferentes formas farmacêuticas, dosagens ou indicação, se tais diferenças facilitarem a apresentação e interpretação dos dados.

2.6.3 Sumário de tabulação

Um sumário agregado para cada listagem de casos deve geralmente ser apresentado. Estas tabulações contêm normalmente mais termos descritos para os eventos adversos do que o número de pacientes. Seria útil ter tabulações separadas (ou colunas) para eventos graves e para eventos não graves, para eventos descritos e não descritos. Outras segmentações também podem ser adequadas (ex. por fonte de notificação). Veja a tabela 3 para uma amostra de dados apresentada de eventos adversos.

Um sumário de tabulação deve ser fornecido para os eventos não graves, descritas e de notificações espontâneas (veja também 2.6.2.).

Os termos usados nestas tabelas devem normalmente ser aqueles usados pelos detentores de registro para descrever os casos (veja seção 1.4.6).

Exceto para aqueles casos obtidos das autoridades regulatórias, os dados de eventos graves de outras fontes devem normalmente ser apresentados somente como um sumário de tabulação, veja Tabela 2. As tabulações podem ser classificadas por fonte de informação ou país, por exemplo.

Quando o número de casos é muito pequeno, ou a informação inadequada para qualquer tipo de tabulação, uma descrição narrativa dos casos existentes é mais adequada do que uma tabela formal.

Os dados no sumário de tabulação devem ser apresentados com os mesmos intervalos utilizados na listagem de casos que lhes deu origem. No entanto, para eventos adverso graves como não descritos, uma disposição cumulativa (ex. todos os casos notificados na data) deve ser compilada numa tabela ou descritos numa narrativa.

Campo dos comentários

O campo dos comentários deve ser usado somente para informações que ajudem esclarecer os casos individuais.

2.6.4 Análise dos casos individuais pelos detentores de registro

Esta seção pode ser usada para breves comentários sobre os dados relativos aos casos individuais. Uma discussão sobre descobertas relevantes pode ser apresentada (p.ex: sua natureza, significado médico, mecanismo, frequência de notificação etc).

O foco aqui deve ser nos casos individuais e não deve ser confundido com a avaliação geral de segurança (Seção 2.9).

2.7 Estudos

Estudos complementares (não clínicos, clínicos, epidemiológicos) podem produzir informações sobre segurança com impacto potencial nas informações do produto. Devem ser discutidos estudos especialmente planejados ou em progresso, e estudos publicados que estejam relacionados com assuntos de segurança. Entretanto, somente aqueles estudos patrocinados pela companhia (company-sponsored) e estudos de segurança publicados, incluindo estudos de epidemiologia, que produzem descobertas com potencial de impacto na informação de segurança do medicamento devem ser incluídos na discussão dos

resultados finais ou parciais. Logo, o detentor de registro não deve rotineiramente catalogar ou descrever todos os estudos.

2.7.1 Estudos recentemente analisados pelos patrocinadores

Todos os estudos relevantes contendo informações importantes sobre segurança e recentemente analisados durante o período das notificações devem ser descritos, incluindo aqueles das investigações epidemiológicas, toxicológicas e laboratoriais. O desenho e o resultado do estudo devem ser apresentados de forma clara e concisa, observando o padrão usual de análise de dados e a descrição que são aplicadas aos relatórios de estudo clínicos e não clínicos. Cópias do relatório completo devem ser anexadas somente se julgar necessário.

2.7.2 Novos estudos de segurança planejados, iniciados ou em curso durante o período de cobertura do RPF

Novos estudos especificamente planejados ou conduzidos para examinar assuntos de segurança (real ou hipotético) devem ser descritos (e.x.: objetivo, data de início, data de conclusão do projeto, número de sujeitos, resumo do protocolo).

Quando possível e relevante, se um intervalo de análise for parte do estudo planejado, os resultados desse intervalo do estudo em andamento podem ser apresentados. Quando o estudo for finalizado e analisado, os resultados finais devem ser apresentados no RPF subsequente como descrito em 2.7.1.

2.7.3 Estudos de segurança publicados

Notificações da literatura medico-científica, incluindo os resumos relevantes publicados nos congressos, contendo importantes descobertas sobre segurança (positivas ou negativas), devem ser sumarizadas e a referência da publicação fornecida.

2.8 Outras informações

2.8.1 Informações relacionadas com a eficácia

Esta seção é reservada para uma análise dos produtos usados no tratamento de doenças graves ou que ameacem a vida, para as notificações de falta de eficácia clinicamente relevante, que pode representar um dano significativo ao tratamento da população, deve ser descrita e explicada.

2.8.2 Informações pós-fechamento.

Qualquer nova informação entre o ponto de fechamento dos dados (*data lock point*) e a data de conclusão do relatório, deve ser apresentada nesta seção. Exemplos incluem novos casos relevantes ou dados de *follow-up* importantes. Estes novos dados devem levar em conta a evolução geral da segurança (seção 2.9).

2.8.3 Gerenciamento de risco

Quando existir um Plano de Farmacovigilância ou um Plano de Minimização de Risco, estes deverão estar resumidamente descritos nessa seção. O objetivo é dar uma idéia de quais processos e métodos que serão utilizados como ferramentas de minimização dos riscos identificados e como medir seu impacto. Da mesma forma, quando existirem atualizações, estes planos também deverão ser submetidos ao mesmo tempo do RPF corrente.

2.8.4 Relatório de análise do benefício-risco

Um sumário de análise deve ser incluído nesta seção quando foi conduzida, separadamente, uma análise de segurança mais abrangente da relação benefício-risco (p.ex. revisão de todas as indicações).

2.9 Avaliação Geral da Segurança

Uma análise concisa dos dados apresentados, levando em consideração qualquer informação pós-fechamento (seção 2.8.2), e acompanhada pela avaliação dos detentores de registro dos dados relevantes coletados durante o período e a partir da perspectiva da experiência acumulada, deve destacar qualquer nova informação sobre:

- Mudanças nas características dos eventos descritos, ex.: intensidade, desfechos, população alvo;
- Eventos adversos graves não descritos, dentro da perspectiva das notificações acumuladas;
- Eventos adversos não graves não descritos;
- Aumento na frequência das notificações de eventos descritos, incluindo comentários sobre a possibilidade dos dados refletirem uma mudança significativa na ocorrência de eventos adversos;
- O relatório deve indicar explicitamente qualquer nova informação de segurança relacionada aos seguintes pontos:
 - Interação medicamentosa;
 - Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
 - Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos
 - Intoxicações relacionadas a medicamentos, intencional ou acidental, e seu tratamento;
 - Uso abusivo ou erro de medicação;
 - Experiências negativas ou positivas durante a gravidez ou a lactação;
 - Experiências em grupos especiais (e.x crianças, idosos, doenças crônicas);
 - Efeitos nos tratamentos de longa duração.

Em uma análise da segurança do produto onde não existam novas informações sobre um dos pontos acima deverá ser justificada.

Discussões e análises da avaliação geral de segurança do medicamento devem ser organizadas preferencialmente por Classificação Sistema-Órgão (SOC) em vez de descrição ou gravidade do evento. Embora os termos relacionados possam ser encontrados em diferentes SOCs, eles devem ser revistos em conjunto por relevância clínica.

2.10 Conclusão

A conclusão deve:

- Indicar quais dados de segurança não estão de acordo com a experiência prévia acumulada, e com o Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento;
- Especificar e justificar qualquer ação recomendada ou iniciada;
- Alterações dos textos de bula.

3 Anexos

3.1 Glossário de termos especiais

- **Bula (do profissional da saúde e do paciente):** conforme legislação vigente.
- **Company Core Data Sheet (CCDS):** Um documento preparado pelos detentores de registro contendo, além de informações sobre segurança, material relacionado com a indicação, dosagem, farmacologia e outras informações concernentes ao produto.
- **Company Core Safety Information (CCSI):** Todas as informações relevantes contidas no *Company Core Data Sheet* preparada pelos detentores de registro e as quais os detentores de registro solicitaram para serem descritas em todos os países aonde a empresa comercializa o medicamento, exceto quando a autoridade regulatória local exige modificação. É a informação de referência que é usada para determinar se os eventos são descritos ou não descritos no relatório periódico de produtos comercializados, mas não deve ser utilizada para determinar se o evento é esperado ou não.
- **Data de Nascimento Internacional:** A data da primeira autorização de comercialização para novos produtos médicos concedida a qualquer empresa em qualquer país no mundo.
- **Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento – DRSM:** Documento preparado pelo Detentor de Registro com informações de segurança, preferencialmente o CCDS, CCSI e, na sua ausência, a bula do profissional da saúde ou dados consolidados de segurança do relatório técnico.
- **Notificação espontânea:** Uma comunicação não solicitada a empresa, autoridade regulatória, ou a outra organização que descreve um evento adverso no paciente que recebeu um ou mais produtos médicos e que não tem origem de um estudo ou qualquer coleção de dados esquematizada.
- **Periodic Safety Update Report - PSUR:** documento que tem por finalidade atualizar periodicamente as autoridades regulatórias com respeito à segurança de um medicamento após a aprovação do registro.
- **Ponto de fechamento dos dados:** A data designada como data limite para os dados serem inclusos no RPF. É baseada na data do

aniversário internacional e deve usualmente ser em intervalos de seis meses.

- **Evento adverso descrito:** Evento nocivo cuja natureza, intensidade, especificidade, e resultados são consistentes com as informações no DRSM.
- **Evento adverso não descrito:** Evento nocivo cuja natureza, intensidade, especificidade ou resultados não são consistentes com as informações incluídas no DRSM.
- **Relatório Periódico de Farmacovigilância - RPF:** documento que deve ser apresentado às autoridades regulatórias, periodicamente, por todos os detentores de registro de medicamentos regulados pela Anvisa, contendo os dados de segurança locais e internacionais, com suas respectivas análises do perfil benefício/risco, de forma padronizada e consolidada.
- **Sinal de segurança:** informação notificada sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada previamente, de forma incompleta. Normalmente, mais de uma notificação é necessária para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação.

3.2 Tabelas

Tabela 1 Exemplo de Apresentação do Status de Registro no Mundo

País	Data da ação regulatória	Data de Lançamento	Nome(s) Comerciais	Comentários
Suécia	R – 7/90 RR – 10/95	12/90	Bacteroff	- -
Brasil	R – 10/91 R – 1/93	2/92 3/93	Bactoff Bactoff IV	- Forma de dosagem IV
Reino Unido	RR – 3/92	6/92 7/94	Bacgone Bacgone-c (infecções da pele)	Excluído indicação para Idosos > 65
Japão	IR – 12/92	-	-	Re-submissão
França	V – 9/92	-	-	Não relacionado a segurança
Nigéria	R – 5/93 R – 5/93	7/93 1/94	Bactoff Bactoff	- Nova indicação
Etc....				

Abreviaturas para as ações: R = Registrado; RR = Registrado com Restrição; IR = Indeferimento do Registro; V = retirada voluntária do mercado pela empresa; RA = autorização de renovação

Tabela 2 Orientação para apresentação de casos individuais ou sumário de tabulação (veja 2.6.2, 2.6.3 e 2.6.4 para mais explicações)

Fonte	Tipo de caso	Apenas sumário de tabulação	Listagem de caso e sumário de tabulação
1. Notificações direta aos detentores de registro			
– Notificação espontânea de evento adverso*	G NGND NGD**	- - +	+ + -
– Estudos patrocinados por detentores de registro	GA	-	+
2. Literatura	G NGND	- -	+ +
3. Outras Fontes			
– Autoridades regulatórias	G	-	+
– Parceiros contratuais	G	+	-
– Programa de Monitoramento***	G	+	-

* Notificações clinicamente não confirmada devem ser anexadas ao RPF como adendo somente quando solicitadas pelo autoridades regulatórias, como uma planilha de caso e/ou sumário de tabulação.

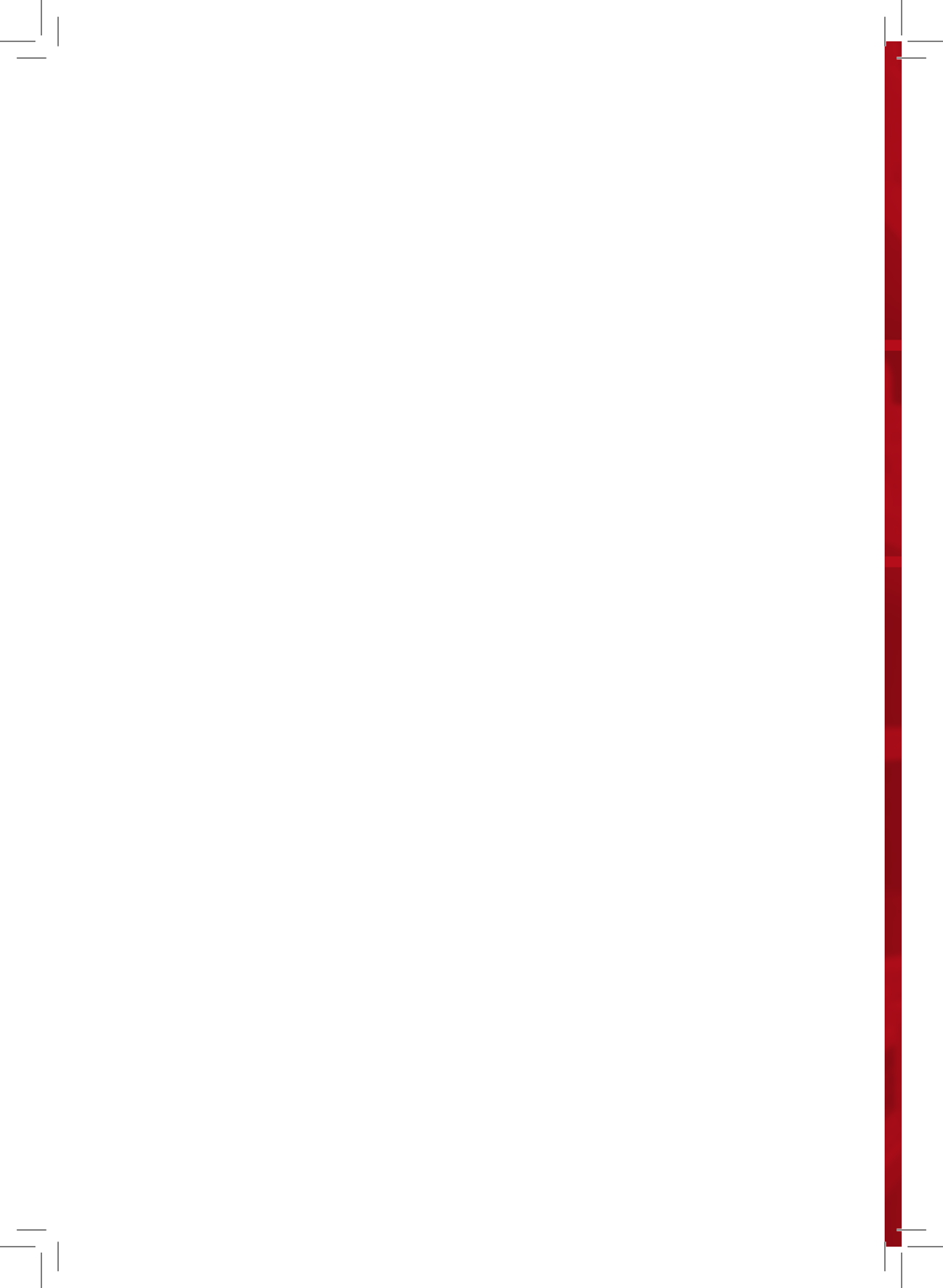
** As planilhas de casos devem ser anexadas ao RPF somente quando solicitado pela autoridade regulatória. G = grave; D = descrita; A = atribuída ao medicamento (pelo investigador ou pelo patrocinador); NG = não grave; ND = não descrita.

*** Registro proveniente de programas ou sistemas de acompanhamento específicos de pacientes em uso de medicamentos.

Tabela 3 (Exemplo de sumário de tabulação) Número de notificações por termos (sinais, sintomas e diagnóstico) das espontâneas (clínicamente confirmados), dos estudos clínicos e da literatura. Casos: todas os eventos graves. (Um * indica um termo inesperado)

Sistema órgão/ termo do EA	Espontânea e Agências Regulatórias	Ensaio clínico	literatura
Sistema Nervoso Central			
Encefalite*	2	0	0
Etc.			
Etc.			
Sub-total			
Sistema Cardiovascular			
Taquicardia ventricular*			
Etc.			
Sub-total			
Etc.			
Total			

Obs: Esta tabela é apenas um exemplo das diferentes possibilidades de apresentação de dados que são descritos pelos detentores de registro.



Parte II: Confecção do Relatório Periódico de Farmacovigilância – RPF

Descreve-se abaixo as instruções detalhadas para a elaboração de um RPF pelos detentores de registro de medicamentos.

O modelo serve como orientação para auxiliar no preenchimento do RPF, constituindo, apenas, uma orientação de preenchimento. Não deve ser redigido de maneira idêntica.

Legenda

1. Em ***negrito itálico***: exemplo e sugestão de texto;
2. Informações em *Itálico duplo sublinhado*: dados que devem ser substituídos de acordo com o preenchimento de cada relatório;
3. 3) Sublinhado: instruções ou orientações de preenchimento

Página de Rosto

Será a primeira folha do relatório e tem como objetivo fornecer as informações para identificação da empresa, da área e responsável pela Farmacovigilância, do medicamento e do período coberto pelo relatório.

As seguintes informações devem ser incluídas na Página de Rosto do documento:

1. Nome do medicamento: *nome comercial e princípio ativo*;
2. Nome e endereço da Empresa: *sede corporativa / matriz*;
3. Contato da Farmacovigilância local: *conforme consta na RDC 04/09 Art. 3º*
 - Nome do responsável pela Farmacovigilância
 - Cargo
 - Departamento
 - Endereço: *endereço do departamento de Farmacovigilância ou outra empresa responsável pela preparação do relatório*
 - Telefone
 - E-mail
4. Período coberto pelo relatório: *data do início e data de fechamento do banco de dados*;
5. Data do relatório: *data da conclusão da confecção do relatório*;
6. Data de registro no Brasil e do primeiro registro internacional (quando aplicável);
7. Número do relatório: *número sequencial utilizado pela empresa para identificação*;
8. Declaração de confidencialidade: *texto informando que o relatório é de uso confidencial às autoridades regulatórias e dos detentores de registro, não sendo permitida a utilização e reprodução para outros fins*.

Exemplo de Página de Rosto

Nome do medicamento: nome comercial e princípio ativo

RELATÓRIO PERIÓDICO DE FARMACOVIGILÂNCIA

Nome e endereço da Empresa

Contato da Farmacovigilância local:

- Nome do responsável pela Farmacovigilância
- Cargo
- Departamento
- Endereço
- Telefone
- E-mail

Período coberto pelo relatório

Data do relatório

Data de registro no Brasil

Data de registro Internacional (quando aplicável)

Número do relatório

[Declaração de Confidencialidade]

Nome da Empresa	Confidencial	Nome do Produto
RPF N°		

Sumário Executivo

O sumário executivo do Relatório Periódico de Farmacovigilância deve fornecer um resumo em Português, das informações mais relevantes do relatório.

A introdução do sumário executivo deverá conter um enunciado simples informando o período de análise coberto pelo Relatório Periódico de Farmacovigilância e devem ser acrescentadas informações sobre o número de países em que o medicamento é comercializado e sobre empresas parceiras, onde existam contratos de comercialização, quando existir.

No desenvolvimento do texto será apresentado um breve histórico do medicamento, indicação terapêutica, as apresentações disponíveis no mercado, a fonte dos relatos, os dados sobre exposição dos pacientes conforme volume do medicamento distribuído no período coberto pelo Relatório, o número de eventos adversos recebidos pela empresa durante o período de revisão do relatório e um resumo dos achados relevantes de segurança.

Sempre que aplicável, devem ser citadas todas as medidas tomadas por razões de segurança pela autoridade regulatória ou pelo detentor de registro, em qualquer país comercializado, no período coberto pelo Relatório. Quando houver, deve ser mencionado um breve relato sobre os estudos clínicos de segurança, incluindo estudos publicados.

O sumário executivo deverá ser encerrado com uma conclusão sobre o perfil de segurança do medicamento, questões emergentes relacionadas à segurança e sinais quando aplicável, informar as medidas propostas para sua adequação, incluindo alterações de texto de bulas

Exemplo de Sumário Executivo

Este documento é o terceiro Relatório Periódico de Farmacovigilância do nome do produto (princípio ativo) cobrindo o período de dd mmm aaaa a dd mmm aaaa.

São incluídos relatos e outros dados obtidos da empresa parceira no acordo de marketing [nome da empresa]. (Quando aplicável)

No Brasil, o produto é aprovado para XX (descrever indicações), nas seguintes apresentações...

O produto é atualmente aprovado em XX [número] países. Nenhuma medida foi tomada pela autoridade regulatória ou pelo detentor de registro por razões de segurança. A bula atual é datada de dd mmm aaaa.

ou

O produto é atualmente aprovado em XX [número] países. A bula atual é a datada de dd mmm aaaa. Durante o período de revisão, a seção “Interação medicamentosa” foi atualizada (aviso sobre a interação com inibidores de recaptção de serotonina), e convulsão foi adicionada à seção “Reações adversas”.

Aproximadamente XX [número] pacientes receberam [nome do produto] em estudos clínicos patrocinados pela nome da empresa. Em relação a dados de venda, a exposição de pacientes foi estimada em aproximadamente XX milhões de pacientes-ano.

XX [número] relatos espontâneos foram recebidos ao todo, XX dos quais eram graves (XX [número] inesperados), e XX [número] eram não graves (XX [número] inesperados). Além destes, houve XX [número] relatos solicitados (XX [número] inesperados).

Nefrite intersticial, arritmia e anemia foram identificados no Relatório Periódico de Farmacovigilância anterior do [nome do produto] como achados de segurança relevantes e devem ser acompanhados mais de perto.

Uma análise cumulativa dos relatos de nefrite intersticial não forneciam evidência de relação causal com [nome do produto]. O produto irá continuar sendo acompanhado mais de perto para relatos adicionais de nefrite intersticial.

O número cumulativo de relatos de arritmia não foi significativo em relação ao grande número de pacientes tratados e características da população de pacientes tratados. Arritmia não será mais considerada como um achado de segurança relevante a menos que relatos adicionais exijam uma reavaliação deste assunto.

Análises cumulativas revelaram outras possíveis causas em aproximadamente metade dos relatos de anemia/diminuição de hemoglobina...

Informe brevemente sobre estudos clínicos de segurança, incluindo estudos publicados: somente mencione estudos clínicos de segurança importantes e/ou publicações com informações novas de segurança (ex. Que resultem em mudanças na bula) ou informar que nenhum estudo clínico de segurança foi identificado.

Anemia associada com [nome do produto] terá uma avaliação especial em todos os relatos e sua inclusão na seção “Reações adversas” da bula será considerada.

OBS: Alternativas de conclusão

O produto continuará a ser acompanhado de perto em relação aos relatos de nefrite intersticial. O perfil de segurança do [nome do produto] em relação a todos os outros aspectos permanecem consistentes com a informação fornecida na bula.

ou

Baseado na análise desse RPF, concluímos que não há necessidade de alteração do Documento de Referência de Segurança do Medicamento.

ou

O perfil benefício/risco para o [nome do produto] permanece favorável.

ou

Baseado na análise desse RPF, serão adotadas ações de minimização de risco para nefrite que serão especificadas no Plano de Minimização de Risco.

Índice Analítico

1	Introdução	90
2	Situação de registro e comercialização do produto	90
3	Atualizações das medidas regulatórias ou ações tomadas pelos detentores de registro por motivo de segurança	92
4	Alterações nos documentos de segurança de referência do detentor de registro (Seção fornecida pelo Departamento de Registro/Assuntos Regulatórios)	92
5	Grau de exposição dos pacientes	93
6	Apresentação do histórico dos casos individuais	96
	6.1 Considerações Gerais	96
	6.2 Apresentação da Listagem de Casos	97
	6.3 Sumário da tabulação	99
	6.4 Análise dos casos individuais pelos detentores de registro	101
7	Estudos	102
	7.1 Estudos recentemente analisados pelos patrocinadores	102
	7.2 Novos Estudos de Segurança planejados, iniciados ou em curso durante o período de cobertura do RPF	102
	7.3 Estudos de segurança publicados	103
8	Outras Informações	104
	8.1 Informações relacionadas com a eficácia	104
	8.2 Informações pós-fechamento	104
	8.3 Gerenciamento de risco	105
	8.4 Relatório de análise do benefício-risco	105
9	Avaliação geral de segurança	106
10	Conclusão	107
11	Referência	108
12	Anexos	108
	Referências	109

1 Introdução

Deverá conter um enunciado simples informando o número e período de análise do Relatório Periódico de Farmacovigilância. Quando aplicável, devem ser acrescentadas informações sobre o número de países em que o medicamento é comercializado e sobre empresas parceiras, onde existam contratos de comercialização. Apresentações excluídas também deverão ser informadas, justificando o motivo da exclusão.

No desenvolvimento do texto será apresentado um breve histórico do medicamento, mecanismo de ação, indicação terapêutica, posologia e as apresentações disponíveis no mercado.

Dados dessa seção deverão ser fornecidos pelo Departamento de Registro/Assuntos Regulatórios do detentor de registro do medicamento. Essas informações podem ser apresentadas em forma de texto ou tabela.

Exemplo de Introdução

Esse documento é o terceiro Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF 3) do Produto® (princípio ativo: XXXXXXX) consolidado para autoridades regulatórias no formato detalhado pelas diretrizes da RDC 04/09. Resume os dados de segurança recebidos e processados pela Nome da Empresa referentes a fontes mundiais no período de 01 Jul 2008 a 31 Dez 2008. O relatório atual é complementar ao anterior, RPF 2, do período 01 Jan 2008 a 30 Jun 2008. O próximo relatório do Produto® RPF 4, cobrirá o período de 01 Jan 2009 a 30 Jun 2009. O produto é referido como Nome do Produto ou Princípio ativo no restante do documento.

Mais detalhes sobre o mecanismo de ação, indicações, formas farmacêuticas e instruções de uso estão apresentados no DRSM – Documento de Referência de Segurança do Medicamento (Anexo 1).

2 Situação de registro e comercialização do produto

Devem-se fornecer informações sobre o registro e comercialização do medicamento no Brasil ou em outros países, conforme descrito a seguir:

- Data do registro;

- Quaisquer qualificações em torno da autorização, tais como limitações na indicação e outras informações relevantes;
- Indicação de tratamento e populações especiais sobre a cobertura do registro;
- Indeferimento do registro, incluindo explicação, pelas autoridades regulatórias;
- Retirada da submissão de registro por motivo de segurança e eficácia;
- Datas de lançamento, quando conhecidas;
- Nomes comerciais.

Essas informações podem ser apresentadas em forma de texto ou tabela.

Exemplo:

Produto foi registrado pela primeira vez no Brasil em 24 Out 1969. Está atualmente aprovado em XX [número] países no mundo. Para uma visão completa do status regulatório, referir-se ao Anexo 2. (Quando aplicável)

O produto é indicado para XX e ZZ e não deve ser utilizados por menores de 12 anos e gestantes.

Para a apresentação XX, o registro foi indeferido na data de dd mmm aaaa, no país XX, pelos seguinte motivo. Para uma visão completa do status regulatório, referir-se ao Anexo 2. (Quando aplicável)

A submissão de registro foi retirada pelos seguintes motivos ...

Ou

Não houve retirada da submissão de registro por motivo de segurança e eficácia.

O produto foi lançado em dd mmm aaaa, nos seguintes países...

O princípio-ativo está registrados com os nomes Produto® nos seguintes países...

3 Atualizações das medidas regulatórias ou ações tomadas pelos detentores de registro por motivo de segurança

(Seção fornecida pelo Departamento de Registro/Assuntos Regulatórios do detentor do registro do medicamento)

Esta seção deve incluir detalhes sobre ações relacionadas à segurança que foram tomadas durante o período coberto pelo relatório:

- Suspensão de comercialização;
- Cancelamento de registro;
- Indeferimento da renovação do registro;
- Restrições na distribuição;
- Suspensão dos ensaios clínicos;
- Modificação na posologia;
- Mudança da população alvo ou indicação;
- Mudanças na formulação.

Devem-se descrever os motivos que originaram essas ações e qualquer documentação complementar relacionada deverá estar anexa ao relatório.

As razões relacionadas à segurança que levaram a essas ações devem estar descritas e documentadas nos anexos quando apropriado. Incluir detalhes para ações regulatórias relacionadas à segurança tomadas durante o período coberto por este relatório. Qualquer comunicação a profissionais de saúde (ex. Carta ao Profissionais de Saúde ou à Classe Médica) como resultado de tais ações deve estar descrita como cópia no anexo.

4 Alterações nos documentos de segurança de referência do detentor de registro (Seção fornecida pelo Departamento de Registro/Assuntos Regulatórios)

Esse item deve basear-se nos Documento de Referência de Segurança do medicamento (DRSM) que estão em vigor dentro do período de abrangência desse relatório, devendo ser citado qual o documento usado para avaliação dos eventos adversos listados.

Incluir alterações que foram realizadas no documento acima mencionado referentes à segurança do medicamento.

Quando aplicável, uma comparação entre as diferentes versões do Documento de Referência de Segurança do Medicamento (DRSM) deve ser realizada e incorporada nesse relatório.

As documentações das possíveis alterações realizadas devem ser incluídas como anexo nesse relatório.

Eventuais discussões sobre segurança que não foram totalmente implementadas devem ser citadas como um item durante o período de abrangência desse Relatório Periódico de Farmacovigilância. As ações de implementação devem estar presentes no Relatório Periódico de Farmacovigilância seguinte.

Exemplo:

As Informações de Prescrição/Bula datadas de 26 Jan 2000 (Anexo 1) estão no Documento de Referência sobre Segurança do medicamento (DRSM) para o período coberto por este relatório e são usadas como referência para informações de prescrição em todos os países onde o produto é comercializado, tais como:

O item XX era considerado raro e agora é considerado frequente.

ou

As informações de referência no DSRM não sofreram alterações durante o período coberto pelo relatório.

ou

Não existe diferença significativa entre o CDS e o texto de bula do profissional da saúde.

5 Grau de exposição dos pacientes

Esta seção deve fornecer o número de pacientes expostos ao medicamento durante o período coberto pelo relatório. Uma explicação detalhada do método utilizado para cálculo deverá ser apresentada.

É fundamental que o detentor de registro escolha um dos métodos a seguir, descritos como padrão, para que a série histórica de seus dados contenha a mesma base de comparação.

As seguintes medidas de estimativa de exposição (denominador) poderão ser utilizadas: paciente-dia, paciente-mês, paciente-ano, dose diária definida, dose diária, números de prescrições, número de doses, ou por unidade posológica disponibilizada no mercado, entre outras.

Uma estimativa do número de pacientes expostos durante o período de revisão deve ser providenciada, baseada em dose diária, estimativa de tratamentos no período e dados de vendas. O método utilizado para tais cálculos deve ser descrito.

O cálculo da exposição de pacientes em estudos clínicos deve ser citado de forma separada dos dados de exposição relacionados à distribuição do medicamento no período.

Quando um padrão de relato indicar um problema potencial, detalhes por país e outros tipos de segmentação (ex. Indicação, dose) devem ser apresentados, se disponíveis.

Exemplo 1:

Os dados detalhados do número de unidades distribuídas estão no anexo XX.

Para o cálculo do número de pacientes expostos foi considerado que um frasco com 15 mL tem o volume suficiente para 30 dias quando utilizado na dose recomendada em bula. Portanto, para a apresentação com 15 mL, o número de unidades distribuídas no ano corresponde ao número de pacientes-mês, e este dividido por 12 corresponde ao número de pacientes-ano. Para a apresentação de 30mL, antes de efetuar o cálculo o número de unidades distribuídas deve ser multiplicado por 2, pois o volume da apresentação é suficiente para dois meses de uso.

Por exemplo, o cálculo para o ano de 2008:

- Produto1^o 15 mL – 1.151.536 unidades distribuídas
 - 1.151.536 = 1.151.536 pacientes mês
 - Produto^o 30 mL – 841.097 unidades distribuídas
 - 841.097 x 2 = 1.682.194 pacientes mês
- 5.1. Produto1^o:
 - 2002: 1.151.536 pacientes-mês ou 95.961 pacientes-ano.
 - 2003: 1.082.620 pacientes-mês ou 90.218 pacientes-ano
 - 2004: 1.244.062 pacientes-mês ou 103.671 pacientes-ano
 - 2005: 1.018.051 pacientes-mês ou 84.837 pacientes-ano
- 5.2. Produto1^o:
 - 2002: 1.682.194 pacientes-mês ou 140.182 pacientes-ano.
 - 2003: 1.933.456 pacientes-mês ou 161.120 pacientes-ano
 - 2004: 2.341.254 pacientes-mês ou 195.104 pacientes-ano
 - 2005: 2.205.076 pacientes-mês ou 183.756 pacientes-ano

Exemplo 2:

Os dados detalhados do número de unidades comercializadas estão no anexo II.

Por ser uma medicação de uso contínuo e administrado em dose diária única, foi considerado que o consumo mensal é de uma caixa por paciente independente da apresentação. O número de unidades vendidas ao mês ao número de pacientes-mês, e este dividido por doze corresponde ao número de pacientes expostos em um ano.

- 5.1. Produto² (comprimido - 20 mg):
 - 2003: 159.006 paciente-mês ou 159.006 paciente-ano
 - 2004: 285.085 paciente-mês ou 285.085 paciente-ano
 - 2005: 306.519 pacientes-mês ou 306.519 pacientes-ano
 - 2006: 319.040pacientes-mês ou 319.040 pacientes-ano
 - 2007*: 277.955 pacientes-mês ou 277.955 pacientes-ano
- 5.2. Produto² (comprimido 40 mg):
 - 2003: 59.808 paciente-mês ou 59.808 paciente-ano
 - 2004: 115.565 paciente-mês ou 115.565 paciente-ano
 - 2005: 84.616 pacientes-mês ou 84.616 pacientes-ano
 - 2006: 64.361 pacientes-mês ou 64.361 pacientes-ano
 - 2007*: 13.950 paciente-mês ou 13.950 paciente-ano

Portanto, o número estimado de pacientes expostos durante o período de abrangência deste relatório é de 1.685.905 paciente-ano.

Exemplo 3:

Paciente ano.

Paciente ano= quantidade vendida do produto no período (em mg) ÷ DDDx365

Exemplo 4:

Cálculo baseado no tratamento médio

Pacientes expostos = quantidade vendida do produto no período (em mg) ÷ quantidade em mg de um tratamento médio (tratamento para a população alvo)

OBS: DDD é a dose diária definida e pode ser recolhida do site da OMS. Existe uma DDD para cada princípio ativo.

6 Apresentação do histórico dos casos individuais

6.1 Considerações Gerais

Nesta seção do RPF deverá estar relacionado os dados recebidos pela empresa durante o período coberto pelo relatório. Todos os eventos adversos devem ser codificados.

Exemplo de texto:

Um total de XX [número] de notificações de profissionais de saúde descreve XX eventos adversos recebidos durante o período de vigência do relatório. Destes XX foram notificados XX eventos graves, compreendendo XX não esperados e XX eventos adversos esperados. A somatória dos relatos graves e não graves tabulados podem exceder ao total de casos notificados devido à distribuição dos dados no banco de dados.

Além disso, XX relatos de consumidores descrevem XX eventos adversos recebidos durante o período do relatório. Este relatório envolve XX eventos adversos não esperados, XX eventos adversos graves e XX não graves...

A tabela abaixo apresenta os relatos e os eventos adversos de acordo com a fonte do relato.

Fonte	Número de Notificações	Número de Eventos Adversos
Espontâneos/Autoridade Regulatória	XX	XX
Literatura	XX	XX
Estudos Clínicos	XX	XX
Consumidor	XX	XX

6.2 Apresentação da Listagem de Casos

Neste tópico serão apresentados os casos de reações adversas classificados como graves ou inesperados provenientes de notificação espontânea ou solicitada, relatos identificados em literatura, eventos de estudos ou uso de pacientes (uso compassivo), atribuíveis ao medicamento tanto pelo investigador como pelo patrocinador, bem como os provenientes de autoridades regulatórias.

Descrever o total de notificações e de eventos identificados, detalhando a sua distribuição por sistema órgão.

A listagem dos casos devem ser organizadas por sistema órgão (classificação padrão de órgão por sistema) e conter as seguintes informações:

- Identificação do caso (código atribuído pela empresa);
- País no qual ocorreu o caso ou Estado (quando aplicável);
- Fonte (por exemplo, estudo clínico, literatura, caso espontâneo, autoridade regulatória);
- Idade e sexo;
- Posologia;
- Data de início do evento;
- Datas do tratamento;
- Descrição do evento adverso;
- Desfecho clínico;
- Comentários, se relevantes;
- Causalidade.

Exemplo

No período coberto por este relatório recebemos XX [número] relatos de eventos adversos confirmados por profissional de saúde relacionados ao produto XX.

Nº de referência	País	Fonte	Idade e Sexo	Dose	Data de Início	Duração do tratamento	Descrição da reação	Evolução	Comentário
10005329 Desordens hematológicas e do sistema linfático									
código da notif.	Brasil	Espon+tânea	29 anos, masculino	--	--	~15 dias	Leucopenia	Desconhecida	Causalidade: improvável. Apesar da perda de DAIFA DKJALFJALJALFLA
							Reticulocitose*		
Número de casos neste grupo: 1									
10007541 Desordens cardíacas									
código da notif.	França	Literatura	34 anos, feminino	1,2 mg	--	Dose única	Parada cardíaca	Recuperado	Causalidade: relacionada. Em ato anestésico a paciente recebeu BLABJAB ALJBALBALSJLJALB
							Edema de pulmão		
							Bradicardia		
							Hipertensão		
							Hipotensão		
							Sedação		
							Midriase		
							Complicação de procedimento		
Número de casos neste grupo: 1									
Referências na literatura:									
código da notif.									Referência do artigo.
código da notif.									Referência do artigo.
Observação: o asterisco (*) indica reação não listada.									

6.3 Sumário da tabulação

Elaborar tabelas separadas (ou colunas) para eventos graves e para eventos não graves, para eventos descritos e não descritos. Outras segmentações também podem ser adequadas (ex. por fonte de notificação, por sistema órgão, por tipo de relato).

Exemplo:

Tabela 6.3-1 visão geral dos casos por notificador

Tipo de relato	Graves		Não graves		Total
	Não descritos	Descritos	Não descritos	Descritos	
Espontâneo					
Estudos de segurança pós-comercialização					
Estudos de bioequivalência					
Estudos clínicos					
Total					

Tabela 6.3-2 Distribuição do evento adverso por Sistema Órgão para o evento primário

Sistema Órgão	Total		Relatos espontâneos graves						Relatos solicitados graves e suspeitos						Relatos não graves					
	Não descritos		Descritos		Não descritos		Descritos		Não descritos		Descritos		Não descritos		Descritos		Não descritos		Descritos	
	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS	ProS	Não-ProS
Eventos sanguíneos e de sistema linfático	78	21	3	15	0	0	0	0	2	2	8	1	24	2						
Eventos cardíacos	38	13	5	12	0	0	0	0	0	0	5	2	1	0						
Eventos congênicos, familiares e genéticos	11	5	1	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0	0						
Eventos de ouvido e labirinto	14	0	0	0	0	0	1	0	0	0	6	3	2	2						
Eventos endócrinos	20	14	2	1	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0						
Eventos oculares	60	11	5	2	2	0	0	0	0	0	14	6	14	6						
Eventos gastrintestinais	159	12	6	5	0	0	0	0	1	0	37	31	39	28						
Condições gerais e relacionadas ao local de administração	184	16	7	3	1	0	0	1	1	1	35	56	27	37						
Eventos hepatobiliares	26	10	2	10	0	0	0	2	0	0	1	0	1	0						
Eventos do sistema imune	58	5	0	26	4	0	0	0	3	1	2	3	11	3						
Infeções e infestações	50	15	6	1	0	1	0	0	1	13	13	0	0	0						
Injúrias e complicações relacionadas a procedimentos	133	3	3	5	1	2	0	0	1	15	15	66	22							
Investigações	189	26	9	35	3	0	0	0	1	42	29	29	15							
Eventos metabólicos e nutricionais	245	21	6	142	5	1	0	11	0	10	6	42	1							
Eventos músculo esqueléticos e de tecido conectivo	71	13	2	11	2	0	0	0	0	0	22	14	4	3						
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados	7	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0						
Eventos do sistema nervosa	545	62	20	79	25	1	0	4	13	39	66	104	132							
gestações, puerpério e condições pré-natais	13	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0						
Eventos psiquiátricos	196	44	21	13	13	1	0	0	2	38	46	9	9							
Eventos renais e urinários	27	7	4	0	0	0	0	0	0	8	8	0	0							
Eventos do sistema reprodutivo e de mama	53	3	1	0	0	1	0	0	0	28	20	0	0							
Eventos respiratórios, torácicos e do mediastino	43	9	1	3	2	0	0	0	0	13	15	0	0							
Eventos de pele, subcutâneo e de tecidos	412	18	1	82	7	2	1	6	1	37	20	170	67							
Circunstâncias sociais	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0						
Procedimentos cirúrgicos e médicos	19	12	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0							
Eventos vasculares	24	5	5	0	0	0	0	0	0	1	8	5	0							
Total	2676	362	117	447	66	10	1	30	25	384	361	545	328							

*ProS = Profissional de saúde, do termo em inglês health care professional
 Não-ProS = Não Profissional de saúde

6.4 Análise dos casos individuais pelos detentores de registro

Esta seção poderá ser parte integrante do relatório ou anexada e destina-se a narrativa dos casos individuais inesperados (graves e não graves).

Além destes, incluir todos os casos com desfecho de óbito e também poderá ser aplicado para casos de especial interesse.

Descrever casos relatados por profissionais da saúde ou de outra origem com confirmação médica, incluindo todas as informações relevantes, tais como:

- Fonte e dados demográficos do paciente;
- História médica e do medicamento;
- Medicamento suspeito, datas do uso e da reação;
- Progressão do evento e desfecho;
- Evidências laboratoriais
- Se fatal, detalhes relevantes
- Informação de reexposição, se aplicável
- Avaliação do notificador
- Avaliação médica e comentários sobre o caso pela empresa
- Avaliação de causalidade

Exemplo:

Durante o período contemplado por este relatório foram notificados três casos de óbito por evento cardíaco (casos X, Y e Z vide tabela de listagem de casos). No entanto, não foi considerada relação causal com o produto, pois, dois pacientes apresentavam histórico prévio de síndrome coronariana e diabetes mellitus e o terceiro utilizou uma medicação concomitante.

Caso uma pequena quantidade de relatos não justifique a inclusão de uma tabela, estes poderão ser descritos nesta seção.

7 Estudos

Os dados de estudos estão disponíveis, em algumas empresas, na Área responsável pelas informações Médico-Científicas ou de Pesquisa Clínica.

Devem ser incluídos, em citação de forma sumarizada, todos os estudos concluídos (não clínicos, clínicos, epidemiológicos), que forneçam dados de segurança com impacto potencial nas informações do medicamento no período do relatório.

7.1 Estudos recentemente analisados pelos patrocinadores

Todos os estudos relevantes que contenham informações de segurança importantes e recentemente analisadas durante o período do relatório devem ser descritos, incluindo aqueles de investigações epidemiológicas, toxicológicas ou investigações laboratoriais.

Exemplo:

No ano XX, foi conduzido estudo randomizado duplo-cego para avaliar segurança e eficácia de produto e nenhum achado de segurança foi evidenciado. (Caso contrário, detalhar os achados).

Ou

Tabela1. Estudos encerrados descrevendo informações de segurança importantes

Número do estudo	Título abreviado	No de pacientes	Achados de segurança
XX0000TT	Estudo aberto em pacientes com disfunção renal	200	Nenhum ajuste de dose necessário

7.2 Novos Estudos de Segurança planejados, iniciados ou em curso durante o período de cobertura do RPF

Devem-se descrever os novos estudos, especificamente planejados ou conduzidos para examinar uma questão de segurança, real ou hipotética (por exemplo: objetivo, data de início, data de conclusão prevista, número de indivíduos, resumo do protocolo).

Quando possível e relevante, se uma análise parcial for parte de um plano de estudo, devem-se apresentar os resultados parciais dos estudos em andamento. Quando se concluir e analisar o estudo, devem-se apresentar os resultados finais em um Relatório Periódico de Farmacovigilância subsequente, conforme descrito no item 10.1.

Exemplo:

Devido ao grande número de casos de *anemia* identificados no RPF anterior, está em curso um estudo para avaliar a segurança do produto (Estudo ABC123). Até o presente momento foram incluídos 200 pacientes e não há evidência de risco associado ao produto. (Se não houver estudos planejados, iniciados ou em andamento, informar)

Ou

Tabela 7.2 Novos estudos de segurança

Número do estudo	Título abreviado	No de pacientes	Achados de segurança	Número do estudo
ABC123	Estudo aberto em pacientes cardiopatas	200	Em avaliação	-

7.3 Estudos de segurança publicados

Devem-se resumir os relatos em literatura científica e médica indexada, por exemplo, *MEDLINE*, *EMBASE*, *LILACS*, *Cochrane*, que contenham importantes achados de segurança dentro do período de elaboração do relatório, e deve-se fornecer a(s) referência(s) da publicação. Para fins de inclusão neste item, os relatos devem conter o mesmo princípio ativo e forma farmacêutica do medicamento comercializado pelo detentor de registro.

As publicações médico-científicas contendo informações de segurança do medicamento em questão, indexadas no período coberto pelo relatório devem ser incluídas neste item.

Com relação à literatura, os *DRMs* devem monitorar os periódicos científicos e médicos padrões, reconhecidos quanto a informações de

segurança sobre seus medicamentos e/ou fazer uso de um ou mais serviços de busca/resumo de literatura para essa finalidade.

Conforme a quantidade de estudos poderão ser descritos ou relacionados no formato de tabela, seguindo as normas de citação da Associação Brasileira de Normas Técnicas - ABNT ou Vancouver.

Exemplo:

Segundos os autores X, Y e Z, foi encontrada uma relação entre o uso do medicamento XX e a incidência de anemia na população XXX. (Caso não haja publicação com achados relevantes, informar..). (citar referência)

8 Outras Informações

8.1 Informações relacionadas com a eficácia

Deve-se descrever e explicar o relato da falta de eficácia, a qual possa representar algum risco para a população tratada, quando o produto é usado no tratamento de doenças graves ou que ameacem a vida.

Exemplo:

Do total de notificações foram identificados XX relatos de suspeita de inefetividade terapêutica, porém não houve comprovação...

ou

Após investigação realizada pela garantia da qualidade foi detectado que o lote continha alterações de teor do princípio-ativo...

8.2 Informações pós-fechamento

Apresentam-se nesta seção quaisquer informações novas importantes recebidas após o último dia do período coberto pelo relatório e a data do relatório, referentes a casos novos significativos ou dados de acom-

panhamento importantes. Esses novos dados devem ser levados em conta na Avaliação Geral de Segurança (Seção 12).

Exemplo:

Após o fechamento do banco de dados contemplado neste relatório, foi recebida a notificação de uma reação adversa grave relacionada ao produto. (Informar detalhes preliminares do caso e a avaliação inicial de causalidade).

8.3 Gerenciamento de risco

Sumarizar o Plano de Farmacovigilância ou um Plano de Minimização de Risco, quando houver. O objetivo é relacionar processos e métodos que serão utilizados como ferramentas de minimização dos riscos identificados e como medir seu impacto. Da mesma forma, quando existirem atualizações, estes planos também deverão ser submetidos ao mesmo tempo do RPF corrente.

8.4 Relatório de análise do benefício-risco

Um sumário de análise deve ser incluído nesta seção quando foi conduzida, separadamente, uma análise de segurança mais abrangente da relação benefício-risco (p.ex. revisão de todas as indicações).

Exemplo:

Avaliação realizada confirma que o Produto[®] permanece como um medicamento eficaz e seguro para o tratamento das doenças indicadas, quando administrado conforme recomendado. Por essa razão, nenhuma análise de benefício-risco foi planejada.

ou

Durante o período de revisão, foram reportados casos de nefrite em diabéticos usado para a indicação XXX, o que pode representar um risco para a população tratada, indicando desequilíbrio para a relação benefício-risco. Por isso, estão sendo tomadas as seguintes medidas: (descrever)

9 Avaliação geral de segurança

Descrever como foram escolhidos os casos mais importantes para serem discutidos nas seções anteriores.

Adicionar uma análise e conclusão com respeito aos casos evoluídos para óbito, ameaça à vida e demais casos graves não descritos, aos não graves não descritos e aos graves descritos; na ocorrência ou não de mudança em sua frequência, natureza, severidade ou qualquer outra característica do perfil de segurança.

Subdivisões podem ser criadas para áreas de interesse, como por exemplo, Classificação Sistema-Órgão (SOC), sub-populações, posologia e indicações.

Análise concisa dos dados coletados durante o período do relatório, incluindo as informações posteriores ao fechamento do relatório.

Tais dados devem conter quaisquer novas informações, abordando as seguintes questões:

- Interação medicamentosa;
- Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos
- Intoxicações relacionadas a medicamentos, intencional ou acidental, e seu tratamento;
- Uso abusivo ou erro de medicação;
- Experiências negativas ou positivas durante a gravidez ou a lactação;
- Experiências em grupos especiais (e.x crianças, idosos, doenças crônicas);
- Efeitos nos tratamentos de longa duração.

A falta significativa de novas informações deve ser mencionada para cada um dos pontos descritos anteriormente.

Esta seção deverá apresentar medidas propostas pelo DRM para manter ou reestabelecer o perfil benefício/risco positivo, incluindo as alterações de texto de bula (isto não isenta o DRM de seguir outros dispositivos).

Exemplo:

Arritmias, nefrite intersticial e anemia foram identificados no RPF anterior para [nome do produto] como achados de segurança relevantes requerendo controle.

Arritmia

Arritmias foram relatados durante o período de revisão deste relatório, em um total de 7 casos, 4 deles com uma explicação alternativa para os eventos relatados. O número acumulado de relatos de arritmia (27, incluindo 11 graves) não é digno de nota tendo em vista o número de pacientes tratados e as características da população recebendo tratamento ...

Nefrite intersticial

XXXXXXXXXX

Anemia

XXXXXXXXXX

10 Conclusão

Nesse item mostrar a relação entre os achados da população estudada e os eventos observados nesse período.

Comentar se os achados estão previstos em comparação com aos documentos de segurança ou não, assim como as possíveis ações que foram ou serão realizadas, justificando-as.

Indicar quando os resultados das ações corretivas poderão ser observados na prática.

Exemplo:

Três achados de segurança foram identificados no RPF anterior, sendo eles: nefrite intersticial, arritmia e anemia. Baseado nos dados recebidos durante o período de cobertura deste relatório [nome do produto] continua sendo monitorado para casos futuros de nefrite intersticial. As arritmias não são mais consideradas como achado relevante a menos que relatos futuros requeiram reavaliação para esse item. Anemia está sujeira a avaliação especial para todos os casos relatados e será considerada como inclusão no DSRM.

Nenhum outro achado de segurança foi identificado. Os dados de segurança continuam de acordo com a experiência prévia acumulada e de acordo com a informação de segurança apresentada no DSRM.

De acordo com o número total de eventos adversos recebidos e a estimativa de pacientes expostos, verificou-se tratar de um produto seguro.

11 Referência

Incluir todas as referências utilizadas para elaborar este relatório.

12 Anexos

Os documentos contidos neste anexo serão apenas aqueles previstos neste guia que necessitam de um esclarecimento adicional, uma orientação, ou para aumentar a flexibilidade da leitura do corpo do documento além do que é percebido nas seções centrais. Para facilitar o uso desse anexo, os números de seções e de parágrafos devem corresponder, exatamente, ao número presente nas seções do guia.

Exemplo:

Anexo 1 Core Data Sheet

Anexar à última versão do DRSM.

Anexo 2 Status das aprovações/registros mundiais

Uma tabela deve ser preparada para apresentação de informação acumulada, como descrito no item 2. Detalhes por país devem ser descritos em ordem cronológica por submissão regulatória.

Anexo 3 Listagem de casos

Separar as listagens de casos, as quais devem ser apresentadas por origem do relato como descrito no item 6.1.

Anexo 4 Sumário de tabulações (dados acumulados)

Um resumo de tabulações (dados acumulados) deve apresentar termos preferíveis de acordo com o dicionário médico para todos os relatos. Estes dados deverão ser separados, de acordo com sua origem, ou seja, estudos clínicos, espontâneos, solicitados e literatura que foram incluídos no banco de dados até o momento do fechamento do banco.

Exemplo:

Foram recebidos XX [número] relatos espontâneos graves não descritos e XX [número] relatos graves não descritos provenientes de estudos clínicos.

Referências

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Clinical safety data management: periodic safety update reports for market drugs: E2C(R1)*, 2005. 29 p. Disponível em: <<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA477.pdf>>. Acesso em 17 maio 2009

VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – PART I: Guidelines for Marketing Authorisation Holders. London: EMEA, set. 2008.

GOOD Pharmacovigilance Practice Guide. London: Pharmaceutical Press, 2009. 211 p.

CURRENT Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report os CIOMS Working Group V. Geneva: CIOMS, 2001.

MANN, Ronald D.; ANDREWS, Elizabeth B. (Edit.).
Pharmacovigilance. 2. ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2007.
688 p.

Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco – PFV/PMR



Este guia está dividido em duas partes:

- Parte I: Aspectos Gerais
- Parte II: Estrutura para elaboração do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco.

Foram utilizadas as seguintes referências, como documentos de base para sua estruturação: ICH E2E, Vol. 9 A EMEA, Risk MAP – FDA.

Parte I: Aspectos Gerais

Um sistema de gerenciamento de risco pode ser definido como uma série de intervenções e atividades de Farmacovigilância com o objetivo de identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados a medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade dessas intervenções.

Os Planos de Farmacovigilância (PFV) e de Minimização de Risco (PMR) com as especificações de segurança correspondentes compõem um sistema de gerenciamento de risco dos detentores de registro de medicamentos (DRM). São os documentos de gerenciamento de risco por medicamento e devem ser apresentados às Autoridades Regulatórias. Caso seja necessário, esses documentos podem ser integrados, conforme previsto no Capítulo 6 da RDC N° 04/2009.

A aplicação do Plano de Farmacovigilância será requerida nas seguintes situações:

- Para todas as novas entidades moleculares sintéticas, semi-sintéticas, novas vacinas e medicamentos biotecnológicos;
- Alterações significativas no registro (ex.: ampliação de uso), a menos que a Autoridade Regulatória considere desnecessário;
- Quando um dano inesperado for identificado;
- Quando solicitado pela Autoridade Regulatória.

Caso as medidas propostas no Plano de Farmacovigilância (PFV) não sejam suficientes para lidar com os riscos identificados, potenciais ou desconhecidos, torna-se necessária a elaboração de um Plano de Minimização de Risco (PMR) complementar às ações descritas no Plano de Farmacovigilância.

1 Introdução

O foco principal deste guia é a preparação do Plano de Farmacovigilância e do Plano de Minimização de Risco, trazendo especificações de segurança que possam ser apresentadas, principalmente, no momento do pedido de registro, mas podendo ser utilizado, a qualquer momento, no período de comercialização.

O desenvolvimento, a implementação e a avaliação de uma sistemática de gerenciamento de risco de um medicamento fazem parte do esforço da farmacovigilância na promoção de um equilíbrio satisfatório entre os benefícios e os riscos, dentro das condições especificadas de uso do produto.

O conhecimento relativo ao perfil de segurança de um medicamento pode ser alterado durante o tempo, devido à expansão do seu uso em termos de características dos pacientes e pelo número de pacientes expostos.

A relação entre benefício e risco de um medicamento pode ser aprimorada por meio da redução dos riscos aos pacientes pela implementação de medidas eficazes de farmacovigilância que permitam a retro-alimentação de informações provenientes de condições reais de uso pelos pacientes, de forma oportuna.

Segundo previsto no Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF), o acompanhamento dos planos será realizado pela seção 1.4.7 no RPF, seguindo os prazos estabelecidos para o RPF. Caso exista uma alteração substancial dos PFV e PMR, deverá ser encaminhada uma nova versão dos planos.

Este guia descreve um método para sumarizar a identificação de riscos importantes de um novo medicamento, riscos potenciais significantes e informações críticas anteriormente desconhecidas no momento do registro, incluindo as populações que ficarão potencialmente sob risco e situações, onde o produto é susceptível de ser usado e que não foram estudadas no período pré-registro. Propõe-se, assim, uma estrutura de um Plano de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco.

1.1 Objetivo

Este guia é considerado um documento regulatório e tem por objetivo fornecer orientações práticas para a preparação do PFV e do PMR e a elaboração das especificações de segurança correspondentes, por parte dos detentores de registro de medicamentos, em especial para

os medicamentos novos, conforme descrito pela RDC nº 04, de 10 de Fevereiro de 2009 (DOU 11/02/2009).

1.2 Exigência legal

No Art. 11. da RDC 04/2009, está prevista a possibilidade de solicitação pela Anvisa, por ocasião do registro, ou a qualquer momento, do Plano de Farmacovigilância para as empresas farmacêuticas, com a descrição das ações de rotina ou descrição de ações adicionais propostas para a vigilância dos medicamentos. De forma adicional, o Art. 12 descreve que também poderá ser exigido, para qualquer medicamento, um Plano de Minimização de Risco (PMR), no caso de situações de segurança que necessitem de ações adicionais às de rotina.

1.3 Do desenvolvimento dos Planos

1.3.1 Especificações de segurança

Os PFV e PMR deverão apresentar uma seção inicial denominada Especificações de Segurança. Essa seção é um sumário do perfil de segurança conhecido do produto e inclui dados de exposição de estudos clínicos e de uso pós-comercialização. Quaisquer considerações de segurança são discutidas nessa seção, já que são um risco potencial, bem como outros aspectos relacionados ao uso do produto, como mau uso, abuso e uso *off label*. Uma consideração importante a respeito das especificações de segurança é a seção de epidemiologia que deve apresentar informações da população que provavelmente será exposta ao produto (população-alvo) e as co-morbidades relevantes dessa população.

1.3.2 Plano de Farmacovigilância

O Plano de Farmacovigilância é normalmente elaborado especificamente para um produto e detalha as medidas de farmacovigilância relacionadas aos riscos potenciais e identificados na especificação de segurança. Este plano deve descrever de maneira detalhada as atividades de farmacovigilância rotineiras (por exemplo, detecção de sinal) realizadas pelo DRM para o produto especificado.

O PFV deve documentar para cada risco identificado ou potencial, uma medida específica a ser usada para monitorar o risco, bem como coletar futuras informações, em adição aos estudos planejados com o objetivo de aumentar o conhecimento da segurança do produto. Essas medidas podem incluir atividades de rotina de farmacovigilância, como também estudos farmacoepidemiológicos, estudos clínicos e, até mesmo pré-clínicos, quando aplicáveis.

Os produtos para os quais não surjam preocupações especiais, a farmacovigilância de rotina, ver anexo 1, deve ser suficiente para o monitoramento da segurança pós-registro, sem a necessidade de medidas adicionais (por exemplo, estudos de segurança), sendo apenas necessária a apresentação de um Plano de Farmacovigilância. Entretanto, para os produtos com riscos identificados importantes, riscos potenciais significativos ou informações críticas anteriormente desconhecidas, medidas adicionais elaboradas para tratar dessas preocupações devem ser consideradas em um Plano de Minimização de Risco.

A seção sobre PMR deve fornecer uma descrição das medidas necessárias para minimizar cada risco identificado ou potencial mencionado nas especificações de segurança. Medidas específicas de minimização de risco não são necessariamente obrigatórias para um produto. No entanto, se tais medidas não são previstas ou consideradas, uma justificativa deve ser fornecida para assegurar que as medidas mencionadas no PFV são suficientes para manejar qualquer risco identificado ou potencial levantado anteriormente.

1.3.3 Plano de Minimização de Risco

O PMR tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos identificados no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações anteriormente estudadas. Tem também como finalidade a aplicação em situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro.

Além da rotina em farmacovigilância, o PMR deve apresentar uma proposta baseada em métodos farmacoepidemiológicos quando existir a necessidade de avaliação de pontos críticos relacionados com a segurança do medicamento. Outros métodos poderão ser utilizados no PMR, tais como: material informativo e de educação; restrição de uso (hospitalar x ambulatorial); controle de dispensação (retenção de receita); exigência de consentimento informado; programas de acesso restrito e registro de pacientes. Os DRM deverão justificar o método proposto para a execução de seu PMR. Nesse Plano a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos.

Parte II: Estrutura Modelo para confecção do Plano de Farmacovigilância e Minimização de Risco

Descreve-se abaixo as instruções detalhadas para a elaboração de um PFV/PMR pelos detentores de registro de medicamentos.

O modelo serve como orientação para auxiliar no preenchimento do PFV/PMR, constituindo, apenas, uma orientação de preenchimento. Não deve ser redigido de maneira idêntica.

Destaca-se que a legenda adotada foi a seguinte:

9. Informações em Itálico duplo sublinhado: dados que devem ser substituídos de acordo com o preenchimento de cada Plano.

Exemplo: Na página de rosto, o dado relativo ao “Nome e sobrenome, iniciais” deve ser substituído pelos dados da empresa. _

10. Informações em Itálico: instruções ou orientações de preenchimento do campo.

Exemplo: Na página de rosto, o campo “Nome do medicamento: princípio ativo” tem a seguinte orientação: “não use nome comercial, apenas nome genérico”

Página de Rosto

Será a primeira folha do Plano e tem como objetivo fornecer as informações para identificação da empresa, da área responsável pela Farmacovigilância, do medicamento e do período constante no documento.

As seguintes informações devem ser incluídas na Página de Rosto do documento:

1. Nome do medicamento: nome comercial e princípio ativo
2. Nome e endereço da Empresa: sede corporativa ou outra empresa responsável pela preparação do Plano
3. Contato da Farmacovigilância local:
 - Nome do responsável pela Farmacovigilância (Conforme consta na RDC 04/2009 Art. 3)

- Cargo
 - Departamento
 - Endereço
 - Telefone
 - E-mail
4. Data de fechamento do banco de dados.
 5. Data do documento: *data da conclusão da elaboração do documento.*
 6. Número do documento: *ordem seqüencial.*
 7. Declaração de confidencialidade: *texto informando que o documento é de uso confidencial às autoridades regulatórias e dos detentores de registro, não sendo permitida a utilização e reprodução para outros fins.*

Exemplo de Página de Rosto:

Nome do medicamento: princípio ativo
(*não use nome comercial, apenas nome genérico*)

PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA
E
PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO

Autor(es):	<i>Nome e sobrenome, iniciais</i>
Tipo de documento:	<i>Plano de Gerenciamento de Risco</i>
Data de fechamento do banco de dados:	<i>dd/mmm/aaaa</i>
No Do documento	<i>XXX</i>
Data do documento:	<i>dd/mmm/aaaa</i>

Declaração de Confidencialidade

Índice Analítico

1	Plano de Farmacovigilância (PFV)	123
1.1	Especificação de Segurança	123
1.2	Dados Não Clínicos	123
1.3	Dados Clínicos	124
1.3.1	Limitações do Banco de Dados de Segurança em Humanos	124
1.3.2	Populações não estudadas na Fase Pré-Registro	125
1.3.3	Experiência no Período Pós-Registro	126
1.3.4	Eventos Adversos	126
1.3.5	Interações Identificadas e Potenciais, Incluindo Interações Alimento-Medicamento e Interações Medicamento-Medicamento	127
1.3.6	Epidemiologia	128
1.3.7	Efeitos da Classe Farmacológica	129
1.3.8	Informações Adicionais	129
1.4	Resumo	130
2	Tópicos do Plano de Farmacovigilância	131
2.1	Práticas de Farmacovigilância de Rotina	131
2.2	Plano de Ação quanto a preocupações relacionadas com a Segurança	132
2.3	Resumo do Plano de Farmacovigilância	134
2.4	Avaliação da Necessidade da elaboração do Plano de Minimização de Risco	134
3	Plano de Minimização de Risco (PMR)	135
3.1	Atividade de Minimização de Risco	135
3.2	Efetividade das atividades de Minimização de Risco	135
3.3	Plano de Minimização de Riscos para Preocupações de Segurança	135
	Referências	137
	ANEXOS	138
	Anexo 1 - Métodos em Farmacovigilância	138
	Anexo 2 - Glossário	147
	Anexo 3 – Abreviações	149

1 Plano de Farmacovigilância (PFV)

1.1 Especificação de Segurança

As questões de segurança pós-registro são preocupações fundamentais da indústria responsável pelo desenvolvimento de novos medicamentos. Desde o período inicial dos ensaios clínicos, a empresa deverá ter uma preocupação com estas questões. Ao final desse período, a empresa terá uma visão geral da segurança do medicamento, desenvolvendo um documento de base denominado Especificação de Segurança. O Plano de Farmacovigilância é uma decorrência do conhecimento obtido durante o período de desenvolvimento pré-registro, e concretizado por meio da Especificação de Segurança.

A Especificação de Segurança deve ser um resumo dos riscos importantes identificados de um medicamento, os riscos potenciais importantes e as informações críticas anteriormente desconhecidas. Também deve tratar das populações potencialmente em risco (quando o produto for provavelmente utilizado), e questões de segurança existentes que garantam uma investigação adicional para refinar o entendimento do perfil de risco-benefício durante o período pós-registro. Esta Especificação de Segurança é indicada para ajudar a indústria e os reguladores a identificar quaisquer necessidades de coleta de dados específicos e também para facilitar a elaboração do Plano de Farmacovigilância. A Especificação de Segurança será inicialmente elaborada durante a fase pré-comercialização e, no momento do pedido de registro, ela deve refletir o status das questões que foram acompanhadas durante o desenvolvimento do produto.

1.2 Dados Não Clínicos

Esta seção deve apresentar achados de segurança não observados durante os estudos clínicos ou de significância desconhecida, por exemplo:

- Toxicidade (incluindo toxicidade de doses repetidas, toxicidade reprodutiva, toxicidade fetal, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, genotoxicidade, carcinogenicidade etc.);

- Farmacologia geral (cardiovascular, incluindo prolongamento de intervalo QT; sistema nervoso etc.);
- Interações medicamentosas;
- Outras informações ou dados relacionados à toxicidade.

Se o produto é indicado para uso em populações especiais, deve-se considerar se há necessidade de dados não clínicos específicos.

Exemplo:

Farmacologia de segurança geral: cardiovascular (incluindo prolongamento do intervalo QT), sistema nervoso, metabolismo polimórfico, etc.

Mecanismos para interação medicamentosa

Outros dados ou informações relacionados com toxicidade

Tabela 1.1 Problemas de Segurança com Informações Inadequadas/Desconhecidas

Problema de segurança (a partir de estudos não-clínicos)	Relevância para uso humano
Toxicidade de dose repetida	
Toxicidade reprodutiva	Deve-se incluir um resumo dos achados importantes (incluindo resultados negativos) caso se pretenda que a droga seja usada em mulheres com potencial reprodutivo
Toxicidade desenvolvimentar	
Etc.	

Fonte: XX

Especifique a necessidade de dados não-clínicos adicionais caso o produto deva ser usado em populações especiais (por exemplo, idosos, mulheres grávidas e crianças).

1.3 Dados Clínicos

1.3.1 Limitações do banco de dados de segurança em humanos

Devem ser explicitamente discutidas, limitações do banco de dados de segurança (por exemplo, relacionadas ao tamanho da

população em estudo, critérios de inclusão/exclusão do estudo) bem como suas implicações, no que se refere à previsão da segurança do produto no mercado. Deve-se fazer referência específica às populações com provável exposição durante o uso indicado ou esperado do produto na prática clínica.

Exemplo:

Tabela 1.2.a Estudo Clínico de Exposição por Duração

Indicação		
Duração da exposição	Indivíduos	Indivíduos-tempo
Pelo menos 1 mês		
Pelo menos 3 meses		
Etc....		

Fonte: XX

Tabela 1.2.b Estudo Clínico de Exposição por Dose

Indicação		
Dose da exposição	Indivíduos	Indivíduos-tempo
Nível de dose 1		
Nível de dose 2		
Etc....		

Fonte: XX

Tabela 1.2.c Exposição Pós-Comercialização por Grupo Etário e Sexo

Grupo Etário	Indicação			
	Indivíduos		Exposição (por exemplo, pacotes ou indivíduos-tempo)	
	Homens	Mulheres	Homens	Mulheres
Grupo etário 1				
Grupo etário 2				
Etc.				

Fonte: XX

escreva a fonte de informações no anexo do PLANO DE SEGURANÇA

1.3.2 Populações não estudadas na fase pré-registro

A especificação deve apresentar quais populações não foram estudadas ou só foram estudadas em um grau limitado na fase

pré-registro. As implicações relacionadas à segurança do produto no mercado devem ser explicitamente discutidas. Devem ser incluídas as seguintes populações (entre outras):

- Crianças;
- Idosos;
- Gestantes ou lactantes;
- Pacientes com co-morbidade relevante, como distúrbios hepáticos ou renais;
- Pacientes com doença de intensidade diferente daquela estudada nos estudos clínicos;
- Subpopulações com polimorfismo genético conhecido e relevante;
- Pacientes de diferentes origens raciais ou étnicas.

Tabela 1.2.2 Populações Não-Estudadas na Fase Pré-Autorização

Número do estudo	Número de pacientes expostos a esse produto no estudo	Faixa etária	Crítérios de exclusão para o estudo
Estudo 1			
Estudo 2			
Etc.			

Fonte: XX

1.3.3 Experiência no período pós-registro

As atualizações relacionadas com a Especificação de Segurança deverão ser feitas de acordo com o padrão real de exposição, quando comparado com as previsões das recomendações do Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento - DRSM. Novas preocupações de segurança devem ser mencionadas, em particular nas populações não estudadas previamente. As ações regulatórias executadas em relação à segurança também deverão ser mencionadas.

1.3.4 Eventos Adversos

Esta seção deve listar os riscos importantes identificados e potenciais que exijam caracterização ou avaliação adicional. As informações clínicas de segurança devem ter suas referências identificadas no documento para orientar o revisor.

Tabela 1.2.4 Risco Identificado Importante: XX (deve ser elaborada para cada risco identificado importante)

Item	Detalhes
Risco identificado	Use os termos do MedDRA ou Who-Art.
Seriedade/ resultados	Se estiver disponível, tabule a distribuição (por exemplo, % de casos fatais, % de recuperados com/sem tratamento/sequelas, % de não-recuperados, % de hospitalizados, etc.).
Frequência com intervalos de confiança	Forneça frequência relativa e excessiva (em placebo ou comparador), como taxas de incidência e risco de incidência para populações: 1) apenas população do estudo cego e randomizado 2) todas as populações de estudo clínico (incluindo extensão aberta) 3) estudos epidemiológicos estratificados por indicação Quando houver diferenças evidentes em taxas entre populações, isso deve ser discutido.
Incidência/ prevalência básicas	Consulte a Epidemiologia.
Grupos ou fatores de risco	Descreva os dados de uso, dose, tempo e suscetibilidade ou outros fatores, quando forem disponíveis. Pode-se fornecer uma função de risco cumulativa (curvas de tempo até o evento).
Mecanismos potenciais	
Evitabilidade	Forneça dados sobre previsibilidade ou evitabilidade do evento adverso.
Impacto potencial de saúde pública do problema de segurança	Descreva ou enumere, se possível, usando, por exemplo, números exigidos para o dano e/ou número esperado de pacientes afetados, hospitalizações ou fatalidades na população prevista de usuários.
Ação regulatória empreendida	Inclua país e tipo de ação. Por exemplo, houve alguma requisição de uma Autoridade de Saúde para esse risco ser acrescentado no rótulo? Há algum aviso de caixa preta devido a esse risco?
Fonte de evidências	Identifique e referencie cruzadamente com dados de apoio no dossiê ou dados de anexo ou estudos clínicos pós-comercialização, estudos de segurança, estudos farmacoevidenciológicos, RPF, outros relatórios de segurança, etc. Deve ser fornecido por autor.

1.3.5 Interações identificadas e potenciais, incluindo interações alimento-medicação e interações medicamento-medicação

As interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas identificadas e potenciais devem ser discutidas. Para cada uma, a evi-

dência que apoia a interação e o possível mecanismo devem ser resumidos. Os riscos potenciais à saúde devem ser discutidos para as diferentes indicações e populações.

As seguintes informações devem ser fornecidas para cada interação. Repita a tabela conforme exigido para interações adicionais.

Tabela 1.2.5 Interações Identificadas e Potenciais

Substância interagente	Detalhes
Efeito da interação (incluindo termos do <i>MedDRA/WhoArt</i> se for apropriado)	Proporcione a descrição médica do efeito da interação (por exemplo, neuropatia periférica)
Mecanismo possível	
Risco de saúde potencial	
Discussão	

Fonte: XX

1.3.6 Epidemiologia

Os dados epidemiológicos das doenças cobertas pelas indicações do medicamento devem ser apresentados. Devem incluir a incidência, prevalência, mortalidade e co-morbidade relevantes, e levar em consideração, sempre que possível, a estratificação por idade, sexo e raça/etnia. As diferenças na epidemiologia em regiões geográficas distintas devem ser apresentadas, quando disponíveis.

Tabela 1.2.6.a Epidemiologia da População-Alvo

Indicação/população-alvo	
Incidência da indicação-alvo	Observe se é conhecida uma variação específica interpaíses
Prevalência de indicação-alvo	
Mortalidade na indicação-alvo	
Risco de saúde potencial	Observe se é conhecida uma variação específica interpaíses
Discussão	Forneça a distribuição de idade-sexo

Fonte: XX

Tabela 1.2.6.b Co-morbidade da População-Alvo, por Indicação

	Incidência	Prevalência	Mortalidade	Principais medicações coprescritas
Indicação 1				
<Co-morbidade 1> na população-alvo				
<Co-morbidade 2> na população-alvo				
Etc ...				

Fonte: XX

1.3.7 Efeitos da classe farmacológica

A Especificação de Segurança deve identificar os riscos considerados comuns à classe farmacológica.

Tabela 1.2.7 Efeitos da Classe Farmacológica

Risco	Frequência do evento adverso a um medicamento em estudos clínicos	Frequência observada com outros produtos na mesma classe farmacológica (fonte de dados/material de referência)	Comentário
Risco 1		Exemplo: Produto A, 35% Produto B, 5% Produto C, 0,5% Fonte: Vervloet D, Durham S, 1998	
Etc...			

1.3.8 Informações adicionais

Outras informações relacionadas com questões potenciais de segurança poderão compor a Especificação de Segurança, tais como:

- superdose;
- transmissão por agentes infecciosos;
- uso indevido;
- uso não aprovado (*off-label*);

- uso não aprovado para população pediátrica.

1.4 Resumo

Ao final da Especificação de Segurança, deve ser fornecido um resumo de:

- Riscos identificados importantes;
- Riscos potenciais importantes;
- Informações importantes anteriormente desconhecidas.

Recomenda-se que os detentores de registro resumam individualmente as questões específicas de segurança em andamento no plano, incluindo tanto dados não clínicos quanto clínicos pertinentes.

Tabela 1.3 Problemas de Segurança em Andamento

Riscos identificados importantes	Liste aqui
Riscos potenciais importantes	Liste aqui
Informações críticas anteriormente desconhecidas	Liste aqui

2 Tópicos do Plano de Farmacovigilância

Esta seção tem como objetivo orientar a elaboração de um plano de farmacovigilância.

2.1 Práticas de Farmacovigilância de Rotina

A farmacovigilância de rotina deve ser conduzida para todos os medicamentos, não importando se medidas adicionais são ou não apropriadas como parte de um Plano de Farmacovigilância. Esta farmacovigilância de rotina deve incluir:

- Sistemas e processos que garantam que as informações a respeito de todas as reações adversas suspeitas relatadas aos funcionários da empresa sejam coletadas e listadas de forma acessível;
- A preparação dos relatórios para as autoridades regulatórias;
- Relatos imediatos de reação adversa a medicamentos;
- Relatórios Periódicos de Farmacovigilância (RPF).
- Monitoramento contínuo do perfil de segurança dos produtos registrados, incluindo detecção de sinal, avaliação da segurança, atualização de bula e comunicação com a autoridade regulatória;
- Outras exigências regulatórias.

Exemplo:

Use o texto fornecido abaixo, como sugestão, e adapte-o à realidade de sua empresa.

A lista seguinte apresenta exemplos de ferramentas da “Nome da Empresa” para realizar atividades rotineiras de farmacovigilância:

- Um banco de dados eletrônico global validado para retenção permanente e recuperação de todos os relatos espontâneos (SRs) de eventos adversos e todos os eventos adversos graves (SAEs) de estudos clínicos fases 1-4 e estudos pós-comercialização (por exemplo, registros, estudos de segurança).

- Uma ferramenta de pesquisa de dados e um gerador de hipóteses validados para identificar sinais de segurança potenciais baseados em critérios e metodologias pré-definidos.
- Um sistema eletrônico global validado para manter e proporcionar acesso aos Procedimentos Operacionais Padrão de farmacovigilância.
- Etc ...

A lista seguinte apresenta exemplos de atividades da “Nome da Empresa” para realizar a farmacovigilância rotineira:

- Revisão diária de casos únicos de SRs e SAEs sérios/não-listados avaliados como sérios/esperados/relacionados.
- Revisão semanal de listagens para todas as outras categorias de SE/SAE.
- Preparação de relatórios para autoridades de saúde, incluindo Relatórios Periódicos de Farmacovigilância. Relatórios de Segurança Anuais e resumos de segurança equivalentes exigidos pelas autoridades de saúde individuais.
- Monitoramento próximo dos riscos potenciais e identificados importantes no RPF para caracterizar adicionalmente o risco (análise de frequência, gravidade, especificidade ou detecção de fatores de risco).
- *Monitoramento contínuo e gerenciamento do perfil de segurança de produtos investigacionais e comercializados, incluindo detecção de sinais, avaliação de riscos de segurança, atualizações de rotulagem, avaliação da necessidade para medidas de minimização de riscos e comunicação com autoridades de saúde, conforme apropriado.*
- Etc ...

2.2 Plano de Ação quanto a preocupações relacionadas com a Segurança

O Plano para cada preocupação de segurança importante deve ser apresentado e justificado de acordo com a estrutura a seguir:

- Preocupações de segurança;
- Medidas propostas;
- Objetivo das medidas propostas;
- Justificativa para as medidas propostas;

- Monitoramento, pelo DRM, quanto à preocupação de segurança e as medidas propostas;
- Marcos para avaliação e relato;

Tabela 2.2 Plano de Ação Detalhado para Problemas de Segurança

Problema de Segurança 1	Detalhes
Ação(ões) proposta(s)	<p>Farmacovigilância rotineira, incluindo análise cumulativa em RPF. Liste as ações adicionais propostas, usando terminologia clara e precisa. Se você estiver propondo acompanhamento direcionado de determinados casos, especifique:</p> <ul style="list-style-type: none"> – casos pós-comercialização e/ou de estudo clínico, – apenas casos sérios ou todos os casos, – apenas casos não-listados ou todos os casos. <p>Considere como você implementará essas atividades. Quem realizará qual ação e como isso será feito?</p>
Objetivo da(s) ação(ões) proposta(s)	<p>Descreva o objetivo de cada ação, por exemplo, um acompanhamento direcionado voltado para identificar e/ou caracterizar o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Características clínicas dos eventos (padrão de anormalidades laboratoriais, gravidade, resultados, novos tipos de eventos raros, porém sérios) – Tipos de pacientes em risco (fatores demográficos) – Fatores de risco (fatores dentro do histórico médico) – Características de exposição (dose, duração, co-medicações) – Mostre o texto a ser modificado, se for exigido: a farmacovigilância rotineira objetiva monitorar de maneira próxima, avaliar e caracterizar adicionalmente os sintomas desse risco.
Fundamento da(s) ação(ões) proposta(s)	<p>Mencione por que a “Nome da Empresa” acredita que as ações propostas são apropriadas.</p>
Detalhe medidas adicionais que podem ser adotadas com base nos resultados dessa ação e nos critérios de decisão para iniciar tais medidas	<p>Descreva as possíveis consequências dos resultados do estudo, se for aplicável</p> <p>Amostre o texto a ser modificado, se for necessário:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Caso surjam novos dados de segurança, fornecendo evidências de aumento de gravidade, especificidade ou frequência de risco, à Autoridade regulatória, Plano de Farmacovigilância/Minimização de Riscos será revisado e atualizado. Além disso, a seção Reações Adversas do DRSM e a Brochura do Investigador serão atualizadas e comunicadas. <p>Caso novas informações levem a uma alteração no equilíbrio de riscos e benefícios dessa droga, as Autoridades de Saúde serão notificadas imediatamente.</p>

Problema de Segurança 1	Detalhes
Marcos para avaliação e relatório para a Autoridade Regulatória, incluindo justificativa para escolha de marcos	Mencione quando você avaliará a efetividade das atividades e relatará os resultados à Autoridade Regulatória. Justifique a escolha dos cronogramas. Amostre o texto a ser modificado, se for necessário: – Envia-se RPFs às Autoridades de Saúde de acordo com as exigências locais de periodicidade. Para estudos conforme declarado na tabela de resumo 5-2.
Código do estudo e títulos de protocolos (anexe os protocolos de estudo completos e forneça referência cruzada com a localização no Anexo 5)	Escreva aqui

2.3 Resumo do Plano de Farmacovigilância

Ao final dessa seção, deverá existir um resumo do PFV apresentado.

Na tabela abaixo, apresente uma lista de ações a serem concluídas (em andamento e planejadas) com marcos e cronogramas.

Tabela 2.3 Ações Notáveis e Marcos

Ações	Marcos	Marcos/data	Status do estudo
Ação 1			
Ação 2			

2.4 Avaliação da Necessidade da elaboração do Plano de Minimização de Risco

Esta seção deverá conter uma discussão sobre a necessidade ou não de um PMR, adicional ao PFV, sobre as preocupações de segurança.

Uma revisão sobre questões potenciais ou reais, relativas a erros de medicação, superdose, uso pediátrico, uso *off label*, transmissão de agentes infecciosos, uso indevido, entre outros, deverá ser abordada.

3 Plano de Minimização de Risco (PMR)

Com o Plano de Farmacovigilância estabelecido, deve-se avaliar a necessidade ou não de um Plano de Minimização de Risco.

O Plano de Minimização de Risco (PMR) deve ser desenvolvido de forma adicional ao Plano de Farmacovigilância em situações de segurança que necessitem de ações adicionais. Nesse plano, a empresa deverá explicar como irá avaliar a efetividade de suas ações para minimizar os riscos de seus produtos.

O PMR a que se refere este artigo tem por finalidade o gerenciamento de novos riscos no período pós-registro ou mesmo o acompanhamento de riscos conhecidos em populações já estudadas. Tem também como finalidade a aplicação em situações em que o produto terá um provável uso que não foi estudado adequadamente no período pré-registro.

3.1 Atividade de Minimização de Risco

As atividades de Minimização de Risco podem compreender ações que visam o fornecimento de informações sobre o produto e ações relacionadas ao controle do uso do medicamento.

3.2 Efetividade das atividades de Minimização de Risco

Para todo plano de minimização de risco devem ser desenvolvidas metodologias para avaliação da efetividade das atividades propostas. Os indicadores de efetividade estão relacionados às ações tomadas, portanto, serão específicos para cada plano.

3.3 Plano de Minimização de Riscos para Preocupações de Segurança

O plano de minimização de riscos detalha as atividades propostas para reduzir os riscos associados com preocupações de segurança individuais. Quando se escreve um plano, devem-se listar as preocupações de segurança, discutidas na Especificação de Segurança e propor medidas adicionais de minimização de riscos. No caso de cada atividade adicional proposta de minimização de riscos, descrever também, em detalhes, como será medida sua efetividade na redução de riscos.

As atividades de minimização de riscos devem ter objetivos definidos, que resultem em processos ou comportamentos específicos. Uma preocupação de segurança individual pode ter mais de uma ação de minimização de riscos ligada a um objetivo.

Exemplos de ações:

- Carta para o profissional de saúde;
- Registro do paciente e distribuição restrita;
- Um plano para um teratígeno conhecido poderia ter o objetivo de evitar gravidez durante o uso do medicamento. Uma atividade de minimização de riscos pode enfatizar a necessidade de contracepção efetiva na rotulagem, bulas e materiais educacionais, com uma recomendação de que os pacientes devem apresentar um teste de gravidez negativo antes de cada prescrição;
- Materiais educacionais para pacientes com informações sobre os riscos do medicamento;
- Limitar os tamanhos de embalagem ao suprimento de medicamentos para um mês de tratamento.

Tabela 3 Plano de Minimização de Riscos para Problema de Segurança

Item	Detalhes
Atividades rotineiras de minimização de riscos (ou seja, informações do produto, rotulagem e embalagem)	Forneça uma descrição curta do que será colocado no DRSM, rotulagem, etc. para minimizar riscos (por exemplo, advertência na Seção DRSM de que "deve-se ter cuidado em pacientes com insuficiência cardíaca, etc.")
Atividade adicional de minimização de riscos 1 (por exemplo, material educacional ou programas de treinamento para prescritores, farmacêuticos e pacientes, programas de acesso restrito)	Escreva aqui o nome da atividade
Objetivo das atividades propostas	Escreva aqui
Fundamento para as atividades propostas	Escreva aqui
Ação proposta	Escreva aqui
Critérios a serem usados para verificar o sucesso das atividades de minimização propostas (monitoramento)	Descreva os planos para monitorar periodicamente a efetividade da atividade e identificar atividades com mau desempenho ou inefetivas tão logo quanto possível após a implementação Escreva aqui
Período de revisão proposto	Escreva aqui
Etc ...	Escreva aqui o nome da atividade

Referências

VOLUME 9A of The Rules Governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use – PART I: Guidelines for Marketing Authorisation Holders. London: EMEA, set. 2008.

INTERNATIONAL CONFERENCE ON HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR REGISTRATION OF PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. *Pharmacovigilance Planning E2E*, 2005. 29 p. Disponível em: <http://www.ich.org/MediaServer.jserv?@_ID=1195&@_MODE=GLB>. Acesso em 17 maio 2009

FDA's Guidance on Pharmacovigilance Practices and Pharmacoepidemiological Assessment – Risk Minimization Action Plan (Risk MAP). Silver Spring, MD: FDA, May 2005.

Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches. Report of CIOMS Working Group V. 2001.

MANN, Ronald D.; ANDREWS, Elizabeth B. (Edit.). *Pharmacovigilance*. 2. ed. Chichester: John Wiley & Sons Ltd, 2007. 688 p.

GOOD Pharmacovigilance Practice Guide. London: Pharmaceutical Press, 2009. 211 p.

Anexos

Anexo A – Métodos em Farmacovigilância

Vigilância Passiva

Notificação Voluntária

Notificação voluntária é toda e qualquer suspeita de reação adversa a um determinado medicamento que são, espontaneamente, transmitidas pelos profissionais de saúde para as empresas farmacêuticas ou centros de farmacovigilância.

A notificação voluntária pode trazer informações sobre risco relativo a grupos, fatores e questões clínicas relacionadas com o conhecimento das reações adversas graves. Potencialmente, pode “cobrir” toda a população usuária de medicamentos, todos os medicamentos comercializados, pacientes ambulatoriais e hospitalares, ter a possibilidade de análise pelo paciente. É considerado um método não intervencionista como gerador de hipóteses de sinais e de baixo custo. É o método preferível para se iniciar um sistema de farmacovigilância, independente se for local, regional, nacional ou internacional.

Entretanto, existem limitações na análise dos dados das notificações voluntárias, principalmente na comparação dos dados entre os diversos medicamentos comercializados. Uma das maiores limitações é decorrente da subnotificação, acompanhada da dificuldade para detectar reações retardadas; número de pacientes expostos desconhecido; apresentação de vieses e o fato de não testar hipóteses de relacionamento causal.

Além disso, o método de notificação voluntária apresenta taxas de notificação variáveis ao longo do tempo em virtude de fatores como a gravidade da reação, o tempo de comercialização do medicamento, apelos promocionais, desenvolvimento e promoção do sistema de notificação e a publicidade de uma reação específica.

As notificações apenas representam taxas de notificação e não incidências das reações adversas.

Apesar das grandes limitações, a notificação voluntária é de fácil implementação e é um dos métodos mais tradicionais da farmacovigilância.

Algumas técnicas vêm sendo desenvolvidas, para analisar os dados provenientes das notificações voluntárias como, por exemplo, as séries de casos.

Série de Casos

As séries de casos são bastante úteis para gerar hipóteses e podem também evidenciar uma associação entre um medicamento e uma suspeita de reação adversa.

Existem certas reações adversas que são, sabidamente, associadas ao uso de medicamentos, tais como a anafilaxia, a anemia aplástica, a necrólise epidérmica tóxica e a Síndrome de Stevens-Johnson (podem ser denominadas reações de especial interesse). Assim, quando notificações de suspeitas de reações adversas são encaminhadas a um serviço de farmacovigilância, deve ser realizado um levantamento de casos já notificados no banco de dados e avaliação das características mais comuns e, ainda, acompanhar o desfecho do caso, por meio de monitorização (*follow-up*). Deve ser realizada uma série de casos utilizando, por exemplo, uma ordenação por subconjuntos chave, tais como: origem (Instituição/Estado); indicação do uso do medicamento (CID 10); Reação adversa; Fabricante/apresentações farmacêuticas; lotes de fabricação; doses (baixa, média, alta); duração do tratamento/uso do medicamento suspeito; Período de ocorrência da reação (semanas epidemiológicas ou meses do ano); Faixa etária dos pacientes; outras características pertinentes aos casos.

Na realização da série de casos, devem-se ter os seguintes critérios em mente: excluir as notificações duplicadas (ou seja, as notificações sobre uma mesma reação, com o mesmo medicamento de um dado paciente, em um mesmo período de tempo); se existir a causalidade aplicada em todos os casos, excluir as notificações cuja causalidade da reação em questão não esteja relacionada com o medicamento; ordenar em subconjuntos chaves, conforme descrito acima; verificar a descrição da literatura quanto à relação Medicamento – RAM quanto às questões de frequência de aparecimento, existência do envolvimen-

to de apenas uma marca, dose, faixa etária ou outras especificidades; verificar a necessidade de coleta de mais notificação e consulta aos fabricantes, observando se foram notificados o par Medicamento – RAM no período retrospectivo de um ano; verificar a possibilidade de variações ao longo de diferentes períodos.

Notificação Intensificada

Consiste na utilização de métodos que estimulem e facilitem a notificação pelos profissionais de saúde em situações específicas. Alguns desses métodos podem incluir notificações *on-line* em sistemas específicos. Embora esses métodos possam oferecer aumento no número de notificações, eles não estão livres de limitações próprias do método passivo de vigilância, especialmente relacionado com os vieses de seleção e aferição.

Vigilância Ativa

É um método que busca determinar, precisamente, o número de suspeitas de reações adversas, por meio de um processo contínuo e pré-organizado. Um exemplo da vigilância ativa é a monitorização de pacientes tratados com um determinado medicamento, por meio de um programa de gerenciamento de risco. Pacientes que recebem esse medicamento via prescrição médica podem responder a um simples formulário e dar permissão para um contato posterior.

Em geral, esse procedimento é mais viável de ser executado por um processo de vigilância ativa do que passiva. Esse método também permite executar uma vigilância, não somente por meio de um medicamento de interesse, mas também, por reações adversas ou subgrupos da população (i.e, mulheres grávidas, neonatos, idosos, pacientes com insuficiência renal ou insuficiência hepática etc) que poderão fazer parte de um programa de monitorização.

Instituições Sentinela

Uma vigilância ativa pode ser realizada por revisão de prontuários médicos ou entrevistas com pacientes ou médicos, em uma amostragem da rede sentinela, para garantir uma completa e adequada coleta de dados sobre uma reação adversa de interesse. As instituições selecio-

nadas podem prover informações, tais como, dados de um subgrupo de pacientes, que não está disponível pelo sistema de vigilância passiva. Além disso, informações sobre o uso do medicamento, como o potencial de abuso, por exemplo, pode ser um alvo de avaliação. Porém, existem limitações, como o processo de execução da coleta de informações, seleção das instituições sentinela, poucos pacientes na amostragem e aumento de custo. Esse método é mais eficiente para medicamentos utilizados em hospitais, atenção domiciliar, centros de hemodiálise etc, considerando o uso com grande frequência de medicamentos específicos que podem disponibilizar uma infra-estrutura dedicada à notificação. É possível utilizar a detecção automática de valores anormais de laboratório clínico de instituições selecionadas, fornecendo um eficiente sistema de vigilância ativa. A monitorização intensiva por instituições sentinela pode ser também útil para identificação de risco entre os pacientes que recebem medicamentos órfãos, entre outros exemplos.

Monitorização de Eventos Relacionados com a Prescrição de Medicamentos

É um método de farmacovigilância ativa onde os pacientes são identificados por meio de dados provenientes de prescrição eletrônica ou banco de dados de seguros de saúde. Um questionário de monitorização pode ser encaminhado a cada médico prescritor ou paciente, em intervalos específicos, para se obter informações como: dados demográficos do paciente; indicação para o tratamento; duração da terapia (incluindo datas de início); dose, eventos clínicos; razões para a descontinuação. Existem limitações, como a baixa taxa de retorno dos questionários e a ampla natureza dos dados coletados que pode obscurecer importantes sinais. Além disso, a manutenção da confidencialidade do paciente pode ser uma preocupação. A principal vantagem é a possibilidade de se obter um grande número de dados provenientes de médicos e pacientes. Tanto o Reino Unido, Nova Zelândia e Japão^{(27;}⁵⁵⁾ vêm utilizando esse método para gerar hipóteses sob a denominação de PEM (*Prescription Event Monitoring*). Uma outra designação do PEM é a supervisão de acontecimentos ligados à prescrição.

Registros

Um registro é uma lista de pacientes que apresentam uma mesma característica. Essa característica pode ser uma doença (registro de doença) ou um registro de exposição específica (medicamento). Ambos os tipos de registro, que somente se diferenciam pelo tipo de dados do paciente de interesse, permitem coletar informações usando questionários padronizados em um modelo prospectivo. Esse método é comumente denominado em inglês de “*Record-Linkage*”. Estes registros podem ser úteis para a realização de estudos do tipo caso-controle, coorte e qualquer outro método epidemiológico. Podem ajudar a coletar dados sobre a exposição aos medicamentos e outros fatores associados com a condição clínica dos pacientes. Esta abordagem pode ser útil para amplificação de um sinal, particularmente, para os desfechos raros. É um método rápido, muitas vezes de baixo custo, mas possui a desvantagem de poder apresentar dados incorretos.

Estudos observacionais comparativos

São métodos clássicos na epidemiologia e representam um componente chave na avaliação de uma suspeita de reação adversa. Abaixo, estão descritos, sucintamente, os principais tipos.

Estudos transversais

Nessa modalidade de investigação “causa” e “efeito” são detectados simultaneamente, e os dados de uma população de pacientes são coletados em um mesmo ponto no tempo (ou intervalo de tempo), independentemente da exposição ou estado da doença. A principal desvantagem do estudo transversal é que a relação temporal entre a exposição e o desfecho não pode ser diretamente verificada. Esses estudos são melhor utilizados para examinar a prevalência de uma doença, em um dado tempo, ou examinar tendências quando dados de uma série temporal são coletados. Esses estudos podem também ser usados para examinar a associação entre a exposição e desfechos em análises ecológicas, onde a unidade de observação é um conjunto de indivíduos. A melhor aplicação dos estudos transversais ocorre quando a exposição não se altera ao longo do tempo.

Estudos caso-controle

No estudo caso-controle são identificados os casos de uma doença (ou reação adversa) e os controles ou pacientes sem a doença ou reação de interesse. Os indivíduos são selecionados de fontes de população em que surgiram os casos. Os controles devem ser selecionados de uma forma que a prevalência da exposição entre eles represente a prevalência da exposição na população fonte. O estado de exposição dos dois grupos é então comparado usando o *odds ratio* (OR), que é uma estimativa do risco relativo (RR) de uma doença nos dois grupos. Pode-se usar um banco de dados já existente ou coletar dados, especificamente, para o propósito do estudo. Se existir a necessidade de buscar informações sobre segurança em populações especiais, os casos e controles podem ser estratificados de acordo com a população de interesse (mulheres grávidas, neonatos, idosos ou quaisquer condições clínicas específicas). Para as reações adversas raras, grandes bancos de dados populacionais podem úteis e eficientes. Os estudos de caso-controle são úteis para investigar quando existe uma associação entre um medicamento (ou medicamentos) e uma reação adversa rara, bem como para identificar fatores de risco para uma dada reação adversa. Se todos os casos de interesse (ou uma fração dos casos bem definida) na área de captação forem coletados e a fração dos controles de uma fonte de população for bem conhecida, é possível calcular a taxa de incidência.

Estudos de coorte

Em um estudo de Coorte, uma população sob o risco de uma doença ou uma reação adversa é acompanhada, ao longo do tempo, buscando identificar a doença ou a reação. A informação do estado da exposição é conhecida por meio de uma monitorização no período para cada paciente. Um paciente pode ser exposto a um medicamento em um dado período de tempo, durante a monitorização, mas não exposto em um outro período no tempo. Desde que a população exposta durante a monitorização seja conhecida, as taxas de incidências podem ser calculadas. Os estudos de coorte são úteis quando existe a necessidade de conhecer as taxas de incidência de uma reação adversa. Entretanto, é difícil recrutar um número suficiente de pacientes expostos a um dado medicamento ou um estudo, quando o desfecho é raro. Da mesma forma que os estudos de caso-controle, os estudos de coorte podem ser realizados pela seleção de informações provenientes de grandes bancos de dados ou por meio de

coleta específica para o estudo. Além disso, os estudos de coorte podem ser usados para examinar questões de segurança em populações especiais (mulheres grávidas, neonatos, idosos).

Investigação clínica alvo

Quando riscos significantes são identificados por um ensaio clínico pré-registro, a realização de estudos clínicos adicionais pode ser necessária para avaliar o mecanismo de ação de reações adversas. Em alguns exemplos, estudos de farmacodinâmica e farmacocinética podem ser conduzidos para determinar se uma informação sobre uma dose em particular pode promover um aumento do risco de reações adversas aos pacientes. Testes embasados em genética (farmacogenética) podem, também, trazer indícios sobre que grupos de pacientes apresentam maior risco de desenvolverem reações adversas. Além disso, por meio do conhecimento das propriedades farmacológicas e do uso esperado na prática geral, estudos específicos conduzidos para investigar o potencial de interações fármaco-fármaco ou alimento-fármaco podem ser utilizados. Esses estudos podem incluir populações para estudos farmacocinéticos e de monitorização terapêutica dos níveis plasmáticos em pacientes⁽¹⁸⁾ e em voluntários sadios.

Esses estudos podem ser utilizados para determinar e quantificar a magnitude do risco ou do benefício em subpopulações especiais, que não foram adequadamente avaliadas no período de ensaios clínicos pré-registro. Uma limitação desse método é que as medidas de desfecho podem ser muito simplificadas, o que pode levar a um impacto na qualidade e na utilidade definitiva do ensaio. Além disso, grandes ensaios clínicos demandam recursos intensivos. Essa abordagem vem aproximando, nas agências regulatórias de medicamento, os trabalhos desenvolvidos nas áreas de farmacovigilância e pesquisa clínica.

Estudos descritivos

Os estudos descritivos são um componente importante para a farmacovigilância, embora não sirvam para a detecção ou verificação de associação entre uma reação adversa com um dado medicamento. Esses estudos são, primariamente, usados para obter a taxa de base de um desfecho ou estabelecer a prevalência do uso dos medicamentos em uma população específica.

História natural da doença

A epidemiologia, originalmente, tem como foco a história natural da doença, incluindo as características de pacientes e a distribuição da doença em populações selecionadas, bem como a estimativa da incidência ou prevalência de desfechos potenciais de interesse. Esses desfechos de interesse são incorporados na descrição de um padrão de tratamento de doenças ou reação adversa. Esses estudos examinam aspectos específicos de uma reação adversa, bem como a taxa de incidência de base ou os fatores de risco para uma reação adversa específica. Um estudo epidemiológico pode ser conduzido, por exemplo, usando os registros de doenças para conhecer a frequência que uma reação de interesse que pode ocorrer em um subgrupo específico, bem como as doenças concomitantes. Uma das medidas de avaliação é o cálculo do Risco Atribuível a um dado desfecho, que busca identificar se existe uma taxa de risco adicional entre os expostos (um RAM de interesse), comparados com os não expostos, utilizando, para isso, a determinação de uma taxa de base na população, para o dado desfecho.

Estudos de utilização de medicamentos

Os estudos de utilização de medicamentos descrevem como um medicamento é comercializado, prescrito e usado, e, ainda, como esses fatores influenciam nos desfechos clínicos, sociais e econômicos. Esses estudos fornecem dados de uma população específica e podem ser usados para determinar se um produto está sendo usado nessas populações. Os estudos de utilização de medicamentos também podem ser utilizados para fornecer dados de denominador para cálculo de taxas relacionadas com as reações adversas a medicamentos. Geralmente, são utilizados os métodos da Dose Diária (DD) e da Dose Diária Definida (DDD). Outra utilidade dos estudos de utilização de medicamentos é na descrição dos efeitos de uma medida regulatória e na atenção da mídia, quanto ao uso de um dado medicamento, a fim de determinar a relação entre o uso recomendado e a prática atual. Os estudos de utilização de medicamentos podem auxiliar na detecção de potencial de abuso pela avaliação das doses tomadas ou se existe evidência de prescrição indevidamente repetida. Uma limitação importante desses estudos pode incluir a perda dos dados sobre os desfechos clínicos ou da informação da indicação de uso de um medicamento.

Anexo B – Glossário

- **Alteração Significativa da Indicação:** Quando a população-alvo difere da autorizada anteriormente. Isso inclui (mas não se limita a) uma nova área de doença, um novo grupo etário (por exemplo, indicação pediátrica).
- **Atividade de Minimização de Riscos Adicional:** Uma atividade de minimização de riscos não-rotineira que é estabelecida para reduzir a probabilidade de um evento adverso ocorrer ou minimizar sua gravidade, caso ocorra. Treinamento sobre a administração de um medicamento ou material educacional adicional constituem exemplos.
- **Atividades de Minimização de Riscos Rotineiras:** Atividades desenvolvidas para avisar e informar sobre um evento adverso, com o objetivo de reduzir a probabilidade de sua ocorrência. Diferentes métodos poderão ser aplicados.
- **Farmacovigilância Rotineira:** Atividades para todos os medicamentos dos detentores de registro e que fazem parte do Plano de Farmacovigilância. Não se incluem aqui as ações adicionais para um medicamento em especial. As atividades de farmacovigilância rotineira devem incluir, entre outros:
 - Sistemas e processos que garantam que todos os eventos adversos sejam coletados e notificados por parte dos empregados das empresas farmacêuticas;
 - Preparação regular de Relatórios Periódicos de Farmacovigilância e submissão de eventos adversos às Autoridades Sanitárias;
 - Monitorização contínua do perfil de segurança dos medicamentos aprovados, incluindo detecção de sinal, sua avaliação, atualização de bulas e atualização de informações regulatórias.
- **Informações Críticas Anteriormente Desconhecidas:** informações sobre a segurança de um medicamento que não estão disponíveis no momento do registro e que representam uma limitação dos dados de segurança.
- **Minimização de Riscos:** Conjunto de atividades usadas para reduzir a probabilidade de uma reação adversa ocorrer ou de sua gravidade caso ocorra.

- **População-Alvo:** Pacientes que podem ser tratados pelo medicamento, de acordo com a(s) indicação(ões) e contraindicação(ões) previstas em bula.
- **Preocupação de Segurança:** Um risco identificado, risco potencial importante ou informações críticas anteriormente desconhecidas que poderiam impactar no equilíbrio benefício/risco do produto ou ter implicações para a saúde pública
- **Risco Identificado:** uma ocorrência desfavorável para a qual há evidências adequadas de uma associação com o medicamento. Os exemplos de riscos identificados incluem:
 - Uma reação adversa demonstrada adequadamente em estudos não-clínicos e confirmada por dados clínicos;
 - Uma reação adversa observada em estudos clínicos bem desenvolvidos ou em estudos epidemiológicos para os quais a magnitude da diferença do medicamento teste em relação ao grupo comparador (placebo, substância ativa ou grupo não-exposto) sugere uma relação causal;
 - Uma reação adversa sugerida por muitos relatos espontâneos bem documentados em que a causalidade é fortemente sustentada pela relação temporal e pela plausibilidade biológica, tais como reações anafiláticas ou reações no local de aplicação.
- **Risco Potencial:** ocorrência desfavorável em que há uma suspeita de associação do risco com um medicamento de interesse. Entretanto, essa associação ainda não foi confirmada. Os exemplos de riscos potenciais incluem:
 - Problemas de segurança não-clínicos que não foram observados ou resolvidos em estudos clínicos;
 - Eventos adversos observados em estudos clínicos ou epidemiológicos para os quais a magnitude da diferença, em comparação com o grupo comparador (placebo ou substância ativa ou grupo não-exposto), no parâmetro de interesse levanta suspeita, mas não suficientemente forte para sugerir uma relação causal.
 - Um sinal que surge a partir de um sistema de notificação voluntária de eventos adversos.
 - Um evento associado com outros produtos da mesma classe ou que se espera ocorrer devido às propriedades do medicamento.
- **Sistema de Gerenciamento de Riscos:** conjunto de atividades e intervenções planejadas de farmacovigilância para identificar, caracterizar, evitar ou minimizar riscos relativos ao uso de medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade dessas intervenções.

Anexo C – Abreviações

- **DRM:** Detentor do Registro do medicamento
- **DRSM:** Documento de Referência sobre Segurança do Medicamento
- **PFV:** Planos de Farmacovigilância
- **PMR:** Plano de Minimização de Risco
- **RPF:** Relatório Periódico de Farmacovigilância

Glossário

- **ABUSO DE MEDICAMENTOS:** uso excessivo intencional de um ou mais medicamentos que pode ser persistente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais.
- **AÇÕES CORRETIVAS:** são as ações sistemáticas adotadas pelo detentor de registro para correção de uma não conformidade após a sua detecção.
- **AUTO-INSPEÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA:** é a Inspeção em Farmacovigilância realizada pelo detentor de registro de medicamento.
- **AVALIAÇÃO DA CAUSALIDADE:** compreende a avaliação da probabilidade de que um evento adverso seja conseqüência do uso do medicamento, quando se refere a um caso individual.
- **BRIDGE:** termo utilizado em informática para designar um dispositivo que une duas ou mais redes que usam protocolos distintos. Esta ferramenta pode ser utilizada para fazer a correspondência entre as terminologias de reação adversa da Organização Mundial da Saúde (WHO-ART) e Conferência Internacional de Harmonização - ICH (MedDRA).
- **CID:** Código Internacional de Doenças da OMS – Organização Mundial de Saúde.
- **CONFIDENCIALIDADE:** manutenção da privacidade dos pacientes, profissionais de saúde e instituições, incluindo identidades pessoais e todas as informações médicas pessoais.
- **DESFECHO CLÍNICO:** condição clínica final do usuário de medicamento após manifestação do evento adverso. Exemplos: óbito, não recuperado, recuperado com seqüela, em recuperação, recuperado, ignorado.
- **DETENTOR DE REGISTRO:** abrange quaisquer responsáveis pelos medicamentos de uso humano regulado pela ANVISA.
- **EFICÁCIA DO MEDICAMENTO:** É a capacidade de um medicamento de produzir os efeitos benéficos pretendidos em um indivíduo de uma determinada população, em condições ideais de uso.
- **ERRO DE MEDICAÇÃO:** qualquer evento evitável que pode causar ou levar a um uso inapropriado de medicamentos ou causar dano a um pa-

ciente, enquanto a medicação está sob o controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores. Esse evento pode estar relacionado com a prática profissional, os produtos para a saúde, procedimentos e sistemas, incluindo prescrição, orientações verbais, rotulagem, embalagem e nomenclatura de produtos industrializados e manipulados, dispensação, distribuição, administração, educação, monitorização e uso.

- **ESTUDOS FASE IV:** Estudos fase IV são todos os estudos executados após o registro de um medicamento e relacionados com as indicações terapêuticas aprovadas. Tais estudos, geralmente, não são necessários para o registro, mas são importantes para aperfeiçoar o uso dos medicamentos. Eles podem ser de qualquer tipo, mas devem possuir objetivos científicos válidos. Em geral, incluem os estudos de interações medicamentosas, dose-resposta, estudos de segurança, estudos desenhados para avaliar mortalidade, morbidade ou estudos epidemiológicos. A vigilância de rotina, por exemplo, notificação voluntária, não é considerada estudo Fase IV.
- **EVENTO ADVERSO:** Qualquer ocorrência médica desfavorável, que pode ocorrer durante o tratamento com um medicamento, mas que não possui, necessariamente, relação causal com esse tratamento
 - Para efeito dessa norma considera-se evento adverso:
 - Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;
 - Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
 - Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
 - Interações medicamentosas;
 - Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
 - Intoxicações relacionadas a medicamentos;
 - Uso abusivo de medicamentos;
 - Erros de medicação, potenciais e reais.
- **EVENTO ADVERSO GRAVE:** são consideradas graves as situações apresentadas a seguir:
 - **Óbito.**
 - **Ameaça à vida:** Há risco de morte no momento do evento.
 - **Hospitalização ou prolongamento de hospitalização já existente:** Hospitalização é um atendimento hospitalar com necessidade de internação. Também inclui um prolongamento da internação devido a um evento adverso.

- **Incapacidade significativa ou persistente:** É uma interrupção substancial da habilidade de uma pessoa conduzir as funções de sua vida normal.
- **Anomalia congênita.**
- **Qualquer suspeita de transmissão de agente infeccioso por meio de um medicamento**
- **Evento clinicamente significativo:** É qualquer evento decorrente do uso de medicamentos que necessitam intervenção médica, a fim de se evitar óbito, risco à vida, incapacidade significativa ou hospitalização.
- **EVENTO (ADVERSO) NÃO GRAVE:** qualquer outro evento que não esteja incluído nos critérios de evento adverso grave.
- **FARMACOVIGILÂNCIA:** atividades relativas à detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou outros problemas relacionados a medicamentos.
- **GERENCIAMENTO DE RISCO:** compreende uma série de atividades e intervenções em farmacovigilância designadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos relacionados ao uso de medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade de tais intervenções.
- **GESTOR DO SISTEMA ELETRÔNICO:** pessoa responsável do detentor de registro de medicamentos pelas senhas de acesso do Sistema de Informação Eletrônico da ANVISA.
- **INEFETIVIDADE TERAPÊUTICA:** ausência ou a redução da resposta terapêutica esperada de um medicamento, sob as condições de uso prescritas ou indicadas em bula
- **INSPEÇÃO EM FARMACOVIGILÂNCIA:** conjunto de medidas realizadas pelo SNVS com o objetivo de verificar, a qualquer momento, a implementação e execução das atividades de farmacovigilância, com base na legislação sanitária vigente. Tais medidas consistem em análises documentais, realização de entrevistas, visitas presenciais, revisões da base de dados, entre outras.
- **INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA:** resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação do medicamento com outros medicamentos. Também pode decorrer da interação do me-

dicamento com alimentos, substâncias químicas ou doenças. Os resultados de exames laboratoriais podem ter sua confiabilidade afetada por sua interação com medicamentos. A interação medicamentosa pode resultar em um aumento ou diminuição da efetividade terapêutica ou ainda no aparecimento de novos efeitos adversos.

- **INTOXICAÇÃO MEDICAMENTOSA:** resposta nociva decorrente do uso, intencional ou não, de um medicamento em doses superiores àquelas usualmente empregadas para profilaxia, diagnóstico, tratamento ou para modificação de funções fisiológicas.
- **MEDICAMENTOS NOVOS:** para fins desta resolução, medicamentos novos referem-se a novas entidades moleculares sintéticas, novas vacinas e biotecnológicos. O medicamento é considerado novo durante os primeiros 5 anos de registro no país.
- **MedDRA:** dicionário médico para as atividades regulatórias desenvolvido pela *International Conference on Harmonization – ICH*, pertencente a *International Federation of Pharmaceutical Manufactures and Associations – IFPMA*.
- **NOTIFICAÇÃO:** É o ato de informar a ocorrência de evento adverso a medicamento para os detentores de registro, autoridades sanitárias ou outras organizações.
- **NOTIFICAÇÃO DE SEGUIMENTO:** Notificação de acompanhamento de um evento adverso previamente notificado, contendo dados adicionais, clínicos ou de exames complementares, a fim de melhor elucidar a relação de causalidade entre o efeito descrito e o medicamento suspeito.
- **PERFIL DE SEGURANÇA E EFICÁCIA:** Avaliação detalhada dos benefícios em relação aos riscos, podendo estar relacionada à segurança, eficácia, qualidade do medicamento, bem como seu uso racional.
- **PLANO DE FARMACOVIGILÂNCIA:** consiste em um plano que deve ser baseado na Especificação de Segurança do produto e que deve propor ações que direcionem os interesses de segurança identificados para um determinado medicamento. Discussões preliminares entre as autoridades sanitárias e os detentores do registro do medicamento são recomendadas para identificar a necessidade de realização de atividades adicionais de

farmacovigilância. É importante notar que apenas uma proporção dos riscos é comumente prevista e o Plano de Farmacovigilância deve ser usado para complementar, e não substituir os métodos normalmente utilizados para a detecção de sinais de segurança.

- **PLANO DE MINIMIZAÇÃO DE RISCO:** documento que descreve as atividades e intervenções em farmacovigilância desenhadas para identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar riscos relacionados a medicamentos, incluindo a avaliação da efetividade destas intervenções.
- **PREVISIBILIDADE:** corresponde à possibilidade de ocorrência de suspeita de reação adversa que seja esperada/descrita (previsível) ou não (imprevisível), de acordo com as informações constantes na bula. Alguns autores denominam “expectativa”.
- **PROCEDIMENTO OPERACIONAL PADRÃO:** descrição pormenorizada de técnicas e operações a serem utilizadas nas atividades abrangidas por este Regulamento.
- **REAÇÃO ADVERSA A MEDICAMENTO:** É qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no homem para profilaxia, diagnóstico, terapia da doença ou para a modificação de funções fisiológicas.
- **RELATÓRIO PERIÓDICO DE FARMACOVIGILÂNCIA:** documento sobre a segurança de um medicamento regulado pela ANVISA, que deve ser submetido pelo detentor de registro, periodicamente à autoridade regulatória do país, a fim de avaliar o perfil da relação benefício/risco.
- **REGISTRO DE MEDICAMENTO** - Instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde, no uso de sua atribuição específica, determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade destes produtos, para sua introdução no mercado e sua comercialização ou consumo.
- **RESPONSÁVEL PELA FARMACOVIGILÂNCIA:** profissional de saúde de nível superior designado oficialmente pelo detentor de registro que possua qualificações, treinamentos e experiência compatíveis com o exercício da função.

- **SINAL DE SEGURANÇA:** informação sobre possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo que tal relação é desconhecida ou foi documentada de forma incompleta anteriormente. Normalmente, é necessária a existência de mais de uma notificação para que seja gerado um sinal, mas, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação, pode ser gerado um sinal com apenas uma única notificação. Também pode ser incluída como sinal uma reação adversa conhecida, para a qual houve mudança do padrão de intensidade ou frequência. A identificação de um sinal demanda uma explicação adicional, vigilância contínua ou aplicação de processo de investigação.
- **SISTEMA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA:** constituído pelo Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), Centros de Vigilância Sanitária Estaduais, do Distrito Federal e Municipais (Visas), os Laboratórios Centrais de Saúde Pública (LACENS), o Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), em relação às ações de vigilância sanitária.
- **SUMÁRIO EXECUTIVO:** conjunto de informações que resume os principais itens do Relatório Periódico de Farmacovigilância e dá destaque aos principais achados de segurança e ações adotadas do período.
- **USO NÃO APROVADO DE MEDICAMENTOS:** Abrange o uso *off label* e o uso de medicamentos *não registrados*.
- **USO OFF LABEL:** compreende o uso em situações divergentes da bula de um medicamento registrado na ANVISA. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.
- **USO DE MEDICAMENTOS NÃO REGISTRADOS:** incluem aqueles medicamentos cuja formulação foi modificada, os utilizados anteriormente à concessão do registro ou importados sem registro na ANVISA.
- **WHOART:** Terminologia de Reações Adversas da Organização Mundial da Saúde.

