

Guia de Farmacovigilância - Anvisa

ANEXO II - Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF)

De acordo com a RESOLUÇÃO - RDC nº 4, DE 10/02/09 (DOU 11/02/09): Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.

e

De acordo com a INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº 14, DE 27/10/09 (DOU 28/10/09): Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº 4, de 10/02/09.

Brasília, Agosto de 2009.

ANEXO II - Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF)

PARTE I: ASPECTOS GERAIS	4
1. Introdução	4
1.1 Objetivos do guia e dos Relatórios Periódicos de Farmacovigilância	4
1.2 Contexto	5
1.3 Periodicidade	5
1.4 Princípios Gerais	6
1.4.1 Um RPF por princípio-ativo	6
1.4.2 Informações gerais	7
1.4.3 Medicamentos produzidos ou comercializados por mais de uma empresa	7
1.4.4 Data de nascimento do medicamento (DNM)	7
1.4.5 Referência de informação sobre segurança	11
1.4.6 Apresentação dos casos individuais	11
1.4.7 Relatório Periódico de Farmacovigilância e o processo de gerenciamento de risco	13
2. Conteúdo de um Relatório Periódico de Farmacovigilância – RPF	13
2.1 Introdução	13
2.2 Status do registro no mundo.	14
2.3 Atualizações das medidas regulatórias ou ações tomadas pelos detentores de registro por motivo de segurança.	14
2.4 Alterações nos documentos de referência sobre segurança do detentor de registro	15
2.5 Grau de exposição dos pacientes	15
2.6 Apresentação do Histórico dos Casos Individuais	16
2.7 Estudos	18
2.8 Outras informações	19
2.9 Avaliação Geral da Segurança	19
2.10 Conclusão	20
3. ANEXOS	21
1. Glossário de termos especiais	21
2. TABELAS	22
PARTE II: CONFECÇÃO DO RELATÓRIO PERIÓDICO DE FARMACOVIGILÂNCIA – RPF	25
Índice Analítico	29
1. Introdução	29
2. Situação de registro e comercialização do produto	29
3. Atualizações das medidas regulatórias ou ações tomadas pelos detentores de registro por motivo de segurança	30
4. Alterações nos documentos de segurança de referência do detentor de registro	31
5. Grau de exposição dos pacientes	31
6. Apresentação do histórico dos casos individuais	33

7. Estudos	38
8. Outras Informações	40
9. Avaliação geral de segurança	41
10. Conclusão	42
11. Referência	43
12. Anexos	43
PARTE III: REFERÊNCIAS	44

Guia de Farmacovigilância - Anvisa

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 petição 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 (<i>Bridging report</i>) 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 – <i>Relatório Suplementar (addendum report)</i>

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 apresentadas 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 farmacovigilância 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 envolvidas 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. Entretanto, 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 da 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 ANVISA.

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, portanto devem-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;

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 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 formas de descrições de sinais clínicos, sintomas ou diagnóstico podem ser apresentadas em listagem de casos (*line listing*): primeiro, o evento da forma originalmente relatada; segundo, quando for diferente, a interpretação médica do detentor de registro (identificada por asterisco ou outros meios indicativos).

Listagem 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 Nº 4/2009. (geralmente o maior interesse são

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 incluídos no RPF.

pelas graves e não-descritas, expedidas em período máximo de 7 a 15 dias), dependendo do tipo de gravidade.

Os detentores de registro devem preparar listagens 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 providenciado contato com o autor para complementação).

A inclusão na listagem 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, produção de um sumário de tabulação ou mesmo uma revisão das narrativas desses dados.

Além da listagem de casos, poderá ser apresentado um sumário de tabulação dos termos para sinais clínicos de EA, sintomas e diagnóstico de todos os pacientes, para fornecer uma visão geral. Estas tabulações devem ser baseadas nos dados da listagem de casos (p.ex. todos os eventos adversas graves e todos os eventos não-graves e não-descritos), mas também devem incluir outras fontes que não foram apresentadas na forma de listagem 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 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 consequências 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 (DD) e Dose Diária Definida (DDD) 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 e com suas narrativas. 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 listagem 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.

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 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

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

Descrições de casos clínicos de reações adversas 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, especialmente, 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.
- Indicar qualquer alteração do perfil benefício/risco dos medicamentos sob análise.

3. Anexos

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 à 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 incluídos 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.

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 à 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 - Parceiros contratuais - Programa de Monitoramento***	G G G	- + +	+ - -

* Notificações clinicamente não confirmada devem ser anexadas ao RPF como adendo somente quando solicitadas pelas 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
 (cl clinicamente 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 clínicos	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: CONFEÇÃO 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) 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: <ul style="list-style-type: none">- 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 (<u>quando aplicável</u>)
Número do relatório
<u>[Declaração de Confidencialidade]</u>

Nome da Empresa

Confidencial

Nome do Produto

RPF No

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

recaptação 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

(Acrescentar)

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: XXXXXX) 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 seguintes 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[®] 15 mL – 1.151.536 unidades distribuídas*
 - *1.151.536 = 1.151.536 pacientes mês*
- *Produto[®] 30 mL – 841.097 unidades distribuídas*
 - *841.097 x 2 = 1.682.194 pacientes mês*

5.1. Produto1[®]:

*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[®]:

*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 principio 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 Reticulocitose*	Desconhecida	Causalidade: improvável. Apesar da perda de DAJFA DFKJALFJALFJALJFLA

Número de casos neste grupo: 1

10007541 Desordens cardíacas

código da notif.	França	Literatura	34 anos, feminino	1,2 mg	--	Dose única	Parada cardíaca Edema de pulmão Bradicardia Hipertensão Hipotensão Sedação Midriase Complicação de procedimento	Recuperado	Causalidade: relacionada. Em ato anestésico a paciente recebeu BLABJAB ALJBALJBALSJLBJALB
------------------	--------	------------	-------------------	--------	----	------------	--	------------	---

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

	Graves		Não-graves		Total
Tipo de relato	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	
		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	2	2	8	1	24	2
Eventos cardíacos	38	13	5	12	0	0	0	0	0	5	2	1	0
Eventos congênitos, familiares e genéticos	11	5	1	2	1	0	0	0	1	1	0	0	0
Eventos de ouvido e labirinto	14	0	0	0	0	1	0	0	0	6	3	2	2
Eventos endócrinos	20	14	2	1	0	0	0	0	0	3	0	0	0
Eventos oculares	60	11	5	2	2	0	0	0	0	14	6	14	6
Eventos gastrintestinais	159	12	6	5	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	35	56	27	37
Eventos hepatobiliares	26	10	2	10	0	0	0	2	0	0	1	0	1
Eventos do sistema imune	58	5	0	26	4	0	0	3	1	2	3	11	3
Infecções e infestações	50	15	6	1	0	1	0	0	1	13	13	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	22	14	4	3
Neoplasmas benignos, malignos e não especificados	7	7	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	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	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	1	8	5	0	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

Tabela **Erro! Estilo não definido.** 1 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 acompanhamento 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 DSRM.

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.

PARTE III: REFERÊNCIAS

- 1. Clinical Safety Data Management: Periodic Safety Update Reports for Marketed Drugs E2C(R1).** International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. 2005, 29 p. (acessado em 17/05/2009 em <http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA477.pdf>)
- 2. EMEA – Volume 9A of The Rules governing Medicinal Products in the European Union – Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use. Set, 2008**
- 3. Good Pharmacovigilance Practice Guide.** London: Pharmaceutical Press, 2009. 211 p.
- 3. Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic Approaches.** Report of CIOMS Working Group V. 2001.
- 4. PHARMACOVIGILANCE,** 2 ed. Editores **RONALD D. MANN e ELIZABETH B. ANDREWS.** John Wiley & Sons Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, 2007. 688 p.