



EUROPEAN MEDICINES AGENCY

Rui Pedro Gomes Ferreira

# Processo de retirada de substâncias do mercado por razões de segurança entre os anos de 2005 e 2015

Monografia realizada no âmbito da unidade de Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2016



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Rui Pedro Gomes Ferreira

# **Processo de retirada de substâncias do mercado por razões de segurança entre os anos de 2005 e 2015**

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientada pelo Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

**Setembro 2016**



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Rui Pedro Gomes Ferreira, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº de estudante 2011144947, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular.

Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 15 de setembro de 2016.

---

(Rui Pedro Gomes Ferreira)

A Orientadora de Estágio

---

(Dr<sup>a</sup> Maria Helena Costa Neves Correia Amado)

O Estagiário

---

(Rui Pedro Gomes Ferreira)

## **Agradecimentos**

À minha família por todo o esforço e valores transmitidos.

Aos meus amigos pelo apoio incondicional.

Ao Professor Doutor Carlos Miguel Costa Alves pela orientação, disponibilidade e conhecimentos transmitidos.

À Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pela oportunidade e conhecimentos.

A Coimbra, por faltarem as palavras.

Obrigado.

## Índice

Abreviaturas .....	2
Resumo .....	3
<i>Abstract</i> .....	3
1. Notas introdutórias.....	4
2. Materiais e Métodos.....	5
3. Descrição do processo .....	6
4. Discussão de resultados.....	21
5. Conclusão.....	26
6. Bibliografia .....	28

## **Abreviaturas**

**AIM** – Autorização de Introdução no Mercado

**AINE** – Anti-inflamatório não esteroide

**AVC** – Acidente Vascular Cerebral

**BART** – *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*

**CI** – Contraindicação

**CV** – Cardiovascular

**DAOP** – Doença Arterial Obstrutiva Periférica

**EA** – Efeitos adversos

**EMA** – *European Medicines Agency*

**EUA** – Estados Unidos da América

**FV** – Farmacovigilância

**HPS2-THRIVE** – *The Heart Protection Study 2–Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events*

**MMR** – Medidas de minimização de risco

**MNSRM** – Medicamento não sujeito a receita médica

**MSRM** – Medicamento sujeito a receita médica

**PGR** – Plano de Gestão de Risco

**PRAC** – Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância

**PUVA** – Psoraleno + Radiação Ultravioleta A

**RA** – Reação adversa

**RBR** – Relação benefício/risco

**RCM** – Resumo das características do medicamento

**RPS** – Relatório Periódico de Segurança

**SCOUT** – *The Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial*

**STRADIVARIUS** – *Strategy to Reduce Atherosclerosis Development Involving Administration of Rimonabant - the Intravascular Ultrasound Study*

**TAIM** – Titular da Autorização de Introdução no Mercado

## Resumo

A retirada de medicamentos do mercado é um processo que exige ponderação e concertação entre várias entidades, representando a decisão de último recurso quando, num contexto de monitorização de questões de segurança dos medicamentos, não é possível implementar medidas que minimizem ou resolvam essas questões. O objetivo do trabalho é descrever o processo de retirada de substâncias por questões de segurança entre 2005 e 2015. Para isso, e com recurso ao *website* da Agência Europeia do Medicamento, foram consultados todos os documentos disponibilizados e deles recolhidos dados relevantes para a descrição do processo de retirada das 22 substâncias que se inseriram nos critérios de inclusão. Os processos de retirada dos medicamentos demonstram a importância da concertação entre autoridades nacionais e europeias na recolha e gestão de questões de segurança, nomeadamente na implementação de medidas de minimização de risco que permitam manter uma relação benefício/risco benéfica para a substância. Apenas em 7 casos não foi identificada qualquer MMR. Paralelamente, observou-se que em 15 das 22 situações, a reavaliação das substâncias feita pela EMA teve origem em suspensões e/ou pedidos de autoridades reguladoras nacionais.

**Palavras-chave:** retirada, substância, medicamento, segurança, relação benefício/risco

## Abstract

Medicines' market withdrawal requires consideration and coordination between several entities and its decision is only taken as a last resort action when it is not possible to implement measures to minimize or resolve medicines-related safety concerns. The aim of this study is to describe the process of withdrawal of active substances for safety reasons between the years of 2005 and 2015. The website of the European Medicines Agency was consulted to access all the available documents from which the relevant data was collected. Twenty-two substances met the inclusion criteria. The process of withdrawal of medicines from the market demonstrates the importance of close cooperation between national and european competent authorities regarding the collection and management of medicines-related safety concerns, namely the implementation of risk minimization measures to support a positive benefit-risk balance. Only in 7 cases no risk minimization measures have been identified. Simultaneously, it was observed that in 15 of the total 22 cases the re-evaluation taken by the EMA was initiated by the regulatory authorities of the Member States.

**Key words:** withdrawal, substance, medicine, safety, benefit-risk balance



## I. Notas introdutórias

Num tempo em que o avanço tecnológico é tremendo, vão surgindo novos desafios para a área farmacêutica no que à gestão dos medicamentos diz respeito. Com a procura de maiores qualidade, eficácia e segurança surge também um rigor regulamentar cada vez maior, fatores que permitem assegurar maior qualidade de vida aos doentes.

Nesse sentido, as autoridades regulamentares são fundamentais na monitorização de todos os aspetos relacionados com o medicamento, de que é exemplo a segurança. Para a eficácia desta monitorização, é crucial uma interligação entre instituições nacionais e europeias, permitindo montar uma rede global de FV que seja capaz de detetar, avaliar, minimizar e comunicar questões de segurança relacionadas com medicamentos e com a sua efetividade e benefício para a saúde pública.

Todo o processo de avaliação da RBR de uma substância é baseado em critérios puramente científicos e que, pelo seu grau de complexidade, exigem uma concertação entre organismos que se encontram sob a alçada da EMA. O Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) é o organismo responsável pela avaliação da qualidade, eficácia e segurança dos medicamentos que sustentam o benefício da sua utilização<sup>(1)</sup>. O Grupo de coordenação para os procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado (CMDh) é o comité responsável pela coordenação e harmonização de processos que envolvam medicamentos cujo registo foi realizado por reconhecimento mútuo e descentralizado<sup>(2)</sup>. Nesta rede, há ainda o Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) que avalia todos os aspetos relacionados com a gestão do risco dos medicamentos, particularmente tudo o que esteja relacionado com reações adversas, emitindo recomendações sobre atividades de FV e sistemas de gestão de risco<sup>(3)</sup>. Estes comités são responsáveis por, quando solicitados, emitirem opiniões que depois são acolhidas pela EMA e sustentam uma decisão oficial pela Comissão Europeia.

O objetivo deste trabalho é descrever o processo de retirada de substâncias do mercado por razões de segurança entre os anos de 2005 e 2015.

Nos processos daqui em diante descritos, sabendo da decisão concertada entre todos estes organismos, e por uma questão de facilitação do discurso, referir-me-ei à EMA sempre que estiver implicada a ação de qualquer um destes comités.

## 2. Materiais e Métodos

Foi feita uma pesquisa bibliográfica com recurso ao *website* oficial da Agência Europeia do Medicamento onde consultei, para cada substância, todos os documentos com informação relevante, entre os quais comunicados de imprensa, documentos com evolução temporal das alterações à informação do produto ou recomendações do PRAC.

Os critérios de inclusão para o trabalho foram substâncias retiradas do mercado no período de 2005-2015 por questões de segurança, sendo que 22 substâncias se encontraram dentro deste critério.

Os dados extraídos referentes a cada substância foram: grupo farmacológico e indicação terapêutica; anos de introdução e retirada do mercado; problema de segurança na origem da reavaliação da EMA; procedimento de avaliação; fontes de informação consultadas pela EMA para a sua reavaliação; referência a eficácia limitada; fundamentação invocada pela EMA para a suspensão; medidas de minimização de risco (MMR) implementadas.

Relativamente às MMR, foram consideradas apenas as relacionadas com a reação adversa/problema de segurança que esteve na origem da retirada e que tenham sido efetivamente implementadas antes da decisão de suspensão da comercialização (tenham sido essas medidas implementadas por autoridades nacionais ou europeias).

A recomendação da retirada do mercado emitida pela EMA refere-se à suspensão da comercialização da substância em todo o Espaço Económico Europeu.

### **3. Descrição do processo**

A informação relativa aos processos de retirada das substâncias do mercado encontra-se disponível na tabela I, apresentada a seguir.

A tabela I descreve sucintamente o processo de retirada de cada uma das substâncias. Os fundamentos apresentados pela EMA para a decisão de suspensão da comercialização são aqui apresentados:

### **Veraliprida**

A EMA considerou que, para além da própria eficácia da veraliprida na redução da frequência e intensidade dos afrontamentos ser limitada, as MMR mostraram-se insuficientes para evitar de forma eficaz o surgimento sobretudo de casos de discinésia tardia (possivelmente graves e irreversíveis) e que poderiam ocorrer tanto durante os primeiros 3 meses de tratamento como até persistindo dois anos após o término do mesmo. Outro argumento alegado para a retirada foi o facto de ser difícil prever quais as mulheres que poderiam estar em risco de sofrer estas RAs.<sup>(4)</sup>

### **Clobutinol**

Os ensaios clínicos levados a cabo por um dos principais TAIM de medicamentos contendo clobutinol e que mostraram evidências de prolongamento do intervalo QT tinham sido solicitados pela agência reguladora alemã na sequência da publicação de um caso de um jovem com síndrome de QT longo congénito que desenvolveu síncope e taquicardia ventricular atípica (“Torsades de Pointes”).<sup>(5)</sup>

Após a suspensão no mercado alemão e retirada voluntária, pelo TAIM, no resto do mundo, a RBR da substância foi considerada negativa pela EMA, tendo a autoridade europeia apresentado os seguintes fundamentos para a retirada: MMR a implementar não pareciam potencialmente eficazes; associação clara e dependente da dose entre o uso de clobutinol e prolongamento do intervalo QT; o facto da substância ser tomada na maioria por doentes sobre os quais era normal não haver monitorização da componente cardíaca; benefício da substância era apenas sintomático e para uma patologia que não punha em risco a vida e para a qual havia alternativas mais seguras disponíveis e, por último, o facto de ser MNSRM (estando, por isso, fora de estruturas onde fosse possível ser monitorizado de forma mais eficaz).<sup>(5)</sup>

## **Lumiracoxib 100 mg**

Apesar da maioria das RAs notificadas ter sido para as doses de 200 ou 400 mg, também se obtiveram relatos para a dose de 100 mg (a dosagem aprovada na UE).<sup>(8)</sup>

Após a sua retirada no Reino Unido (e na semana seguinte em mais Estados-membros)<sup>(8)</sup>, a EMA encetou o processo de reavaliação da RBR que teve em conta os seguintes fatores: o facto de se desconhecer qual o intervalo entre os períodos de tratamento e qual a frequência da monitorização dos testes hepáticos que seriam necessários para garantir uma utilização segura; toxicidade dependente da dose e duração (embora ocorressem casos em situações de tratamento curto) que levantavam reservas quanto à utilização “sem indicação” para doses e/ou períodos superiores aos recomendados; por último, a convicção de que as MMR adicionais propostas pelo TAIM não iriam ser suficientes para precaver a hepatotoxicidade, sobretudo para tratamento a curto prazo.<sup>(7)</sup>

## **Carisoprodol**

Na sua avaliação, a EMA teve em consideração o baixo índice terapêutico do carisoprodol e a sua tendência para utilização prolongada (devido à natureza da dor lombar-aguda), o que aumentava consideravelmente o risco de dependência. A juntar a isto, a existência, à altura, de alternativas terapêuticas com melhor perfil de segurança e o facto de a eficácia dos medicamentos que continham carisoprodol estar fracamente documentada (só estavam disponíveis três estudos) levaram a um parecer negativo da RBR e consequente suspensão da comercialização.<sup>(9)</sup>

## **Aprotinina**

A agência reguladora alemã suspendeu a comercialização dos medicamentos contendo aprotinina na sequência de um ensaio clínico (BART) (que procurava estudar o uso da aprotinina na redução da hemorragia pós-operatória em doentes a receber cirurgia cardíaca) - cujos resultados preliminares mostraram mais mortes nos doentes a receber aprotinina quando comparadas com as ocorridas nos que receberam tratamentos antifibrinolíticos alternativos. Em resposta, e após o TAIM ter decidido suspender a comercialização no resto do mundo, a EMA iniciou a reavaliação da RBR, que depois concluiu ser negativa sem que fossem consideradas novas MMR.<sup>(10)</sup>

## **Rimonabant**

De acordo com os dados de um ensaio clínico (SRADIVARIUS) e de um RPS, ambos de 2008, verificou-se que a frequência de RAs psiquiátricas era significativamente superior à obtida em períodos anteriores. Este facto despoletou uma análise da RBR do rimonabant. Nessa análise, a EMA considerou muito relevantes: o aumento da frequência de RAs como depressão, ansiedade e distúrbios do sono; o surgimento da associação (ainda não conhecida) com o aumento da agressividade; os relatos de suicídios em ensaios clínicos e ainda as informações de que os doentes não eram tão aderentes das advertências e contraindicações (nomeadamente em relação à CI com toma simultânea de antidepressivos) como eram do tratamento, levando a que surgissem muitos casos de uso concomitante com antidepressivos. Estes dados, somados às evidências de eficácia apenas moderada e à conclusão de que as MMR não foram eficazes (nem o seriam as novas), fundamentaram a retirada.<sup>(11)</sup>

## **Efalizumab**

Associados ao efalizumab, foram identificados pelo TAIM e reportados à EMA:<sup>(12)</sup>

- 4 casos (3 confirmados e 1 suspeito) de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), em doentes com psoríase em tratamento a longo prazo (superior a 3 anos), sendo que 2 casos confirmados e 1 suspeito se revelaram fatais;<sup>(12)</sup>

- 3 casos de encefalopatia e 5 casos de encefalite.<sup>(12)</sup>

A EMA iniciou um processo de reavaliação, no qual considerou demasiado graves os casos fatais de leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML), acabando por ordenar a retirada da substância do mercado.<sup>(12)</sup>

## **Rosiglitazona**

Aquando da introdução no mercado, era conhecida a associação entre a rosiglitazona e a ocorrência de retenção de fluidos e a um aumento do risco de ocorrência de insuficiência cardíaca. Assim, a sua informação continha as adequadas advertências e contraindicações no caso de insuficiência cardíaca (ou história de), para além de, por exemplo, um dos medicamentos (o primeiro a ser comercializado) ter sido apenas indicado para pessoas nas quais nenhum outro tratamento anti-obesidade tivesse resultado.<sup>(14)</sup>

Em jeito de compromisso com a EMA no momento da autorização inicial, visando clarificar questões de segurança relacionadas com a substância, o titular da AIM comprometeu-se a realizar dois ensaios clínicos, um sobre os efeitos da rosiglitazona na função CV em diabéticos tipo 2 com insuficiência cardíaca crónica e outro para averiguar a sua mortalidade/morbilidade, e cujos alguns resultados levaram, posteriormente, à introdução de MMR.<sup>(13)</sup> Ao longo do processo de comercialização, foram implementadas as seguintes MMR:<sup>(15)</sup>

- Atualização da informação do RCM sobre o aumento ou possível aumento da incidência de insuficiência cardíaca (evidências obtidas de um dos ensaios clínicos acordados entre TAIM e EMA à altura da introdução) (2005);<sup>(15)</sup>
- Atualização da informação do RCM para incluir informação de eventos CV recolhidos depois da revisão de 42 ensaios clínicos e de 1 estudo observacional (2006);<sup>(15)</sup>
- Adição de CI em doentes com cetoacidose diabética ou pré-coma diabético (2007);<sup>(15)</sup>
- Atualização da informação do RCM, no seguimento de uma reavaliação da EMA, para incluir possível risco de doença isquémica do coração e ainda a adição de CI em doentes com Síndrome Coronário Agudo (2008);<sup>(15)</sup>
- Atualização da informação do RCM e alteração do PGR em resposta a novas evidências de aumento significativo de insuficiência cardíaca, na sequência de um segundo ensaio acordado entre TAIM e EMA, para além de dados de uma meta análise de 42 estudos de curto prazo (2010).<sup>(15)</sup>

Todas estas medidas foram mantendo a RBR da rosiglitazona favorável, permitindo que continuasse a ser comercializada. Os TAIM mostraram sempre pró-atividade na procura da sensibilização para os seus problemas de segurança. No entanto, os novos dados surgidos da publicação de 2 artigos científicos, associando a rosiglitazona a um risco CV aumentado, particularmente no que se referia a enfarte do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva levaram a uma nova reavaliação da sua RBR, que acabou por resultar na sua retirada do mercado.<sup>(13)</sup>

### **Sitaxentano sódico**

Desde a sua introdução que era conhecida a associação a possíveis reações adversas hepatotóxicas, como indica o facto de, por exemplo, ser necessária medição da função

hepática antes do início do tratamento.<sup>(16)</sup> Ao longo do período de comercialização várias medidas foram implementadas para controlar essa questão de segurança, mas o TAIM decidiu retirar voluntariamente a substância do mercado.

### **Benfluorex**

Na sua reavaliação, para além de ter rejeitado novas MMR propostas pelo TAIM, a EMA considerou muito relevante a provável subestimação das notificações espontâneas relacionadas com valvulopatia cardíaca, isto devido à própria natureza assintomática da patologia e ao facto de esta requerer um longo período de exposição ao medicamento para que fosse induzida. Estes fatores, a juntar ao facto de o medicamento ser apenas um adjuvante e não poder ser usado em monoterapia (tendo, por isso, apenas uma relevância e eficácia limitadas), levaram à decisão de retirada.<sup>(19)</sup>

### **Bufexamac**

Os casos reportados que associavam o bufexamac a um risco elevado de reação alérgica de contacto, apresentavam uma agravante: esse risco poderia ser ainda maior em doentes com condições predisponentes – como certas formas de eczema – precisamente situações para as quais a substância era frequentemente prescrita.<sup>(21)</sup>

O bufexamac é como que um "sensibilizador", no sentido em que causa um agravamento das reações com a repetida exposição (mesmo em períodos curtos de tratamento). Como as RAs resultantes do uso de bufexamac eram muito semelhantes aos sintomas da própria patologia, isso podia levar a que fossem confundidos se o tratamento estivesse a falhar. Como consequência, poderia existir, por um lado, o atraso do diagnóstico/tratamento e por outro uma subestimação dos casos que efetivamente ocorressem.<sup>(21)</sup>

Todos estes fatores, a somar ao facto de a EMA considerar que os dados à altura eram limitados e não sustentariam devidamente a eficácia do bufexamac (estudos dos anos 70 e 80 tinham padrões de exigência menores do que os atuais),<sup>(21)</sup> levaram a que a autoridade europeia ordenasse a retirada da substância do mercado sem que tivessem sido tomadas MMR adicionais.<sup>(22)</sup>



## **Dextropropoxifeno**

Durante o seu período de comercialização, foram muitas as preocupações levantadas no que se referia a casos reportados de morte por sobredosagem – tanto de forma acidental (e em condições normais de utilização) como intencional – em doentes a tomar medicamentos que continham dextropropoxifeno e paracetamol em combinação.<sup>(24)</sup>

Após a sua retirada no Reino Unido (que resultou numa redução substancial do número de mortes associadas à substância<sup>(23)</sup>) e Suécia, foi conduzida pela EMA em 2007 uma reavaliação da RBR para a combinação de dextropropoxifeno/paracetamol. No entanto, para um esclarecimento mais rigoroso, a autoridade decidiu, em 2009, alargar essa avaliação também para os medicamentos que só continham dextropropoxifeno.<sup>(24)</sup>

Na sua avaliação, a EMA considerou que a principal preocupação associada à substância era o seu índice terapêutico muito estreito, que frequentemente provocava casos de sobredosagem e consequentes arritmias cardíacas e depressão respiratória, muitas vezes fatais<sup>(23)</sup>. Assim, para além de ter considerado as MMR propostas pelo TAIM insuficientes (porque algumas delas já representavam as diferenças que já existiam entre os estados-membros sobre a informação do produto), a EMA argumentou que os dados disponíveis para tratamento a curto prazo (os disponíveis para longo prazo eram limitados) demonstraram que o dextropropoxifeno (isolado ou em combinação) apresentava apenas uma eficácia limitada quando comparado com analgésicos simples.<sup>(24)</sup>

## **Sibutramina**

A sibutramina foi revista pela EMA ainda em 1999 e 2002. Nessa altura a RBR foi favorável, mas para esclarecer informações, especialmente no que se referia a possíveis RAs cardiovasculares (aumentos da pressão arterial e batimento cardíaco) a EMA solicitou a um dos TAIM que iniciasse um ensaio clínico (SCOUT) para avaliar o impacto do tratamento numa população com excesso de peso e risco de doenças do foro CV. Em 2009, evidências preliminares surgidas desse estudo (iniciado em 2002) levaram à reavaliação da RBR por parte da EMA que culminou na sua retirada do mercado. Um dos argumentos apresentados pela EMA foi o facto de haver dados de estudos que mostravam que a perda de peso com sibutramina era modesta e poderia não se manter após a cessação da terapêutica. Além disso, e mesmo sabendo que a maioria dos doentes incluídos no ensaio não tomaria, em condições normais, sibutramina (dado que era contraindicada em doentes com doença CV),

a autoridade entendeu que esse risco estava inerente a pessoas com excesso de peso ou obesos (população para a qual a substância estava indicada).<sup>(25)</sup>

### **Buflomedil**

Na sua análise, a EMA considerou preocupante o facto das RAs que originaram a suspensão em França terem sido sérias e de estarem associadas sobretudo a casos de sobredosagem em condições normais de utilização (estreita margem terapêutica). Além disso, essas reações tinham ocorrido principalmente em populações idosas e doentes renais, que eram precisamente populações em que a DAOP (a indicação terapêutica do buflomedil) era muito prevalente.<sup>(27)</sup> Todos estes fatores levaram a que a EMA ordenasse a retirada do mercado.

### **Meprobamato (administração oral)**

Na sua avaliação, a EMA considerou que a RBR do meprobamato para uso oral era negativa e ordenou a sua retirada do mercado, ainda que gradual (devido aos riscos de sintomas de abstinência graves na sequência de uma interrupção abrupta do tratamento). Os argumentos invocados foram os seguintes: número e seriedade consideráveis de RAs em condições normais de utilização do medicamento (sobretudo em idosos, que eram uma parte considerável dos utilizadores), revelando uma estreita margem terapêutica; o grande potencial para dependência; o facto de os dados disponíveis relativos à eficácia serem limitados e, por último, o facto de as MMR adicionais propostas pelo TAIM não terem sido realistas.<sup>(28)</sup>

### **Tetrazepam**

Na sequência da notificação, em França, de reações cutâneas graves e algumas fatais, a agência reguladora francesa iniciou uma revisão da segurança da substância, onde identificou uma frequência maior destas reações cutâneas quando comparada com outras benzodiazepinas da mesma classe do tetrazepam.<sup>(41)</sup> Exemplos dessas reações foram casos de síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólise epidérmica tóxica (TEN), eritema multiforme e erupção cutânea medicamentosa com síndrome de eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS).<sup>(31)</sup>

Foi então que a agência francesa requereu à EMA uma reavaliação da RBR do tetrazepam. Esta avaliação constatou que, para além de metade das reações notificadas serem patologias da pele – já acima mencionadas, – que eram tanto graves como potencialmente fatais, a imprevisibilidade das mesmas tornava muito complicado de controlar a sua ocorrência, que poderia surgir tanto durante como após o tratamento a curto prazo, e até nas doses recomendadas.<sup>(30)</sup> Considerou ainda que os dados disponíveis sobre a sua efetividade<sup>(31)</sup> e eficácia<sup>(41)</sup> nas situações para as quais estava indicada eram limitados.<sup>(31)</sup>

Assim, e mesmo apesar da frequência das RAs não ser muito acentuada, o facto de ser claramente superior à observada com outras benzodiazepinas,<sup>(31)</sup> fez com que a EMA recomendasse a retirada.

### **Ácido Nicotínico / Laropiprant**

Tendo em conta a sua indicação, a associação de ácido nicotínico/laropiprant dependia essencialmente da vantagem em termos terapêuticos que poderia apresentar em relação à utilização de uma estatina isoladamente. Os dados, ainda que preliminares, surgidos de um ensaio clínico (HPS2-THRIVE) solicitado aquando da introdução (cujo objetivo era avaliar o efeito da associação de ácido nicotínico/laropiprant com estatinas na redução de eventos coronários maiores) mostraram que, em comparação com uma estatina isolada, a toma dessa associação tripla não seria vantajosa.<sup>(42)</sup> Estas informações, a juntar às RA reportadas no ensaio e seu *follow-up*<sup>(43)</sup> desencadearam a reavaliação da EMA, que verificou que o PGR não contemplava nenhuma medida sobre estas RA (sobre as quais se esperava que pudessem ser clarificadas algumas questões precisamente com o estudo pós-comercialização).<sup>(32)</sup>

Por considerar que possíveis MMR adicionais seriam ineficazes, pela falta de relevância em termos de eficácia e pelo perfil de segurança negativo da associação, a EMA decidiu considerar a RBR da negativa.<sup>(32)</sup>

### **Almitrina (administração oral)**

Requerida pela agência reguladora francesa depois de esta ter tido acesso a notificações de RAs (como neuropatia periférica e perda de peso significativa),<sup>(33)</sup> a RBR da almitrina para uso oral foi considerada negativa, isto porque a autoridade europeia considerou que: os dados disponíveis apenas demonstravam eficácia limitada para as

indicações aprovadas; a associação entre a almitrina e as RAs mencionados era clara; foram reportadas RAs mesmo após terem sido implementadas MMR em França<sup>(34)</sup> e ainda pelo facto da substância ter deixado de estar incluída como terapêutica recomendada nas normas orientadoras internacionais para o tratamento da Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC).<sup>(33)</sup>

### **Cetoconazol (administração oral)**

A EMA considerou que, apesar de as lesões hepáticas (como hepatite) serem um risco conhecido dos medicamentos antifúngicos, a incidência e gravidade reportadas eram superiores às de outros antifúngicos disponíveis para a mesma indicação e que poderiam representar uma alternativa mais segura.<sup>(35)</sup> Além disso, foram consideradas muito relevantes as notificações de lesão hepática ocorridas logo no início do tratamento com as doses recomendadas, não tendo sido possível identificar medidas para uma redução adequada deste risco<sup>(44)</sup>. Estes fatores, a juntar aos dados limitados relativos à eficácia do cetoconazol (oral), levaram a autoridade competente europeia a manifestar a sua dúvida quanto ao seu benefício clínico, considerando a sua RBR negativa e ordenando a suspensão da sua comercialização.<sup>(35)</sup>

### **Numeta G13%E (administração intravenosa)**

Dadas as muitas notificações de hipermagnesémia em recém-nascidos identificadas pelo TAIM e reportadas à agência reguladora sueca, esta autoridade requereu uma análise mais cuidada por parte da EMA sobre a RBR dos medicamentos Numeta G13%E<sup>®</sup> e Numeta G16%E<sup>®</sup> (embora não tenham sido notificadas RAs relacionadas com este último nem tenha sido, depois, suspenso). Em simultâneo, houve a retirada voluntária do Numeta G13%E na União Europeia por parte do TAIM, pela preocupação que este manifestava com a possibilidade de surgirem novos casos, dada a vulnerabilidade da população-alvo (por exemplo, pela imaturidade dos seus órgãos) e a dificuldade inerente em identificar-lhe sintomas clínicos de hipermagnesémia. Estas preocupações foram partilhadas pela EMA na sua avaliação, realçando o risco dos casos de hipermagnesémia poderem ser detetados apenas em situações onde já estariam em condições de causar complicações graves, isto devido à já referida dificuldade em identificar os sintomas clínicos naquela população de doentes. A RBR foi considerada negativa para o medicamento Numeta G13%E<sup>®</sup>.<sup>(36)</sup>

## **Pastas de dentes contendo trióxido de arsénio**

Os titulares de AIM de pastas de dentes contendo trióxido de arsénio, numa revisão da literatura, identificaram um potencial genotóxico associado a esta substância. Iniciaram, por isso, ensaios de genotoxicidade, alguns dos quais revelaram resultados positivos. Assim, depois de ainda terem consultado um painel de peritos (que deu um parecer negativo à RBR das pastas), os TAIM informaram a agência reguladora francesa, que por sua vez remeteu a questão para a EMA.<sup>(37)</sup>

Na sua análise, a EMA levantou questões que considerou preocupantes e que não seriam possíveis de excluir: risco global de cancro; perda fetal precoce e ainda impacto na fertilidade. Adicionalmente, e após revisão do *dossier* de suporte integral da AIM, o seu titular colocou também a hipótese de possível passagem sistémica do arsénio, facto que aumentou as preocupações relacionadas com o potencial genotóxico das pastas. Os TAIM ainda propuseram MMR adicionais, que foram consideradas insuficientes pela autoridade europeia.<sup>(37)</sup>

Assim, tendo em conta todos as preocupações acima mencionadas, e tendo conhecimento de que os dados disponíveis sobre a eficácia eram limitados, a EMA emitiu um parecer desfavorável para a RBR das pastas que continham arsénio.<sup>(37)</sup>

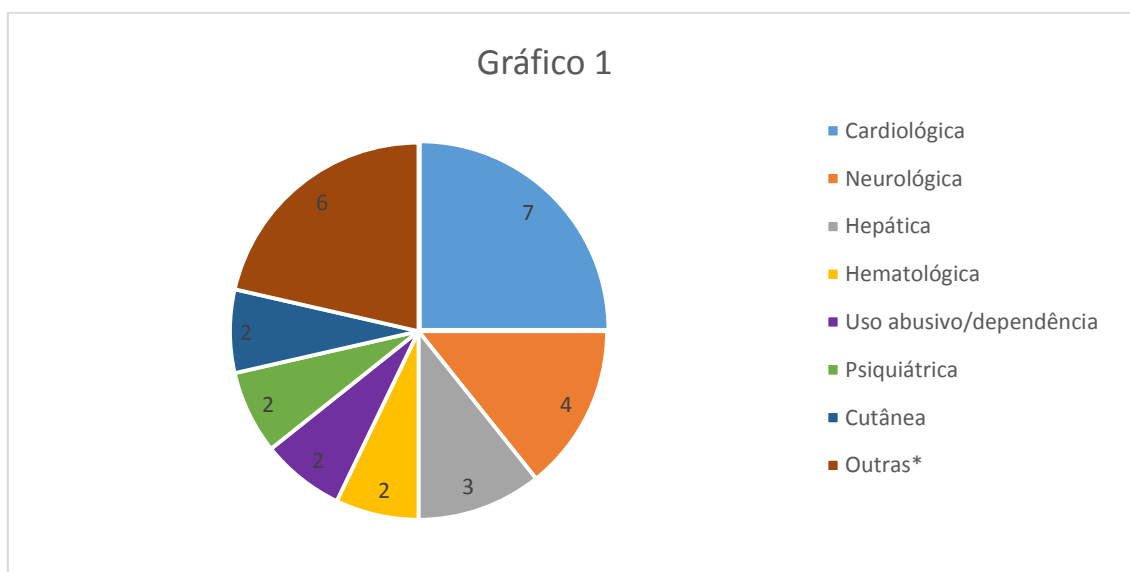
## **Metadona - soluções contendo povidona (PVP) de elevado peso molecular (K90)**

Apesar da informação do medicamento desta solução oral de metadona já incluir uma indicação clara de que não deveria ser injetada, surgiram RAs relacionadas com a sua má utilização por toxicodependentes ou ex-toxicodependentes de drogas injetáveis, o que levou a que a EMA iniciasse uma análise da utilização da substância. Na sua avaliação, durante a qual foram rejeitadas MMR propostas pelos TAIM, a EMA ainda ponderou a administração supervisionada de todas as doses, mas logo considerou uma medida difícil de incorporar de forma consistente na prática diária da TSO (terapêutica de substituição de opióides), e que conduziria a uma grave falta de adesão ao tratamento. Embora tivesse sido reconhecida a sua eficácia na TSO, a sua (incorreta) administração por injeção era uma forte possibilidade, ainda para mais quando a solução estava indicada precisamente para um grupo de doentes com características de não adesão.<sup>(40)</sup>

#### 4. Discussão de resultados

O propósito do trabalho foi descrever de forma sucinta o processo de retirada do mercado de 22 substâncias por questões de segurança. Da **tabela I**, que contém informação resumida relativa a esses processos, podem sair extraídos os seguintes dados:

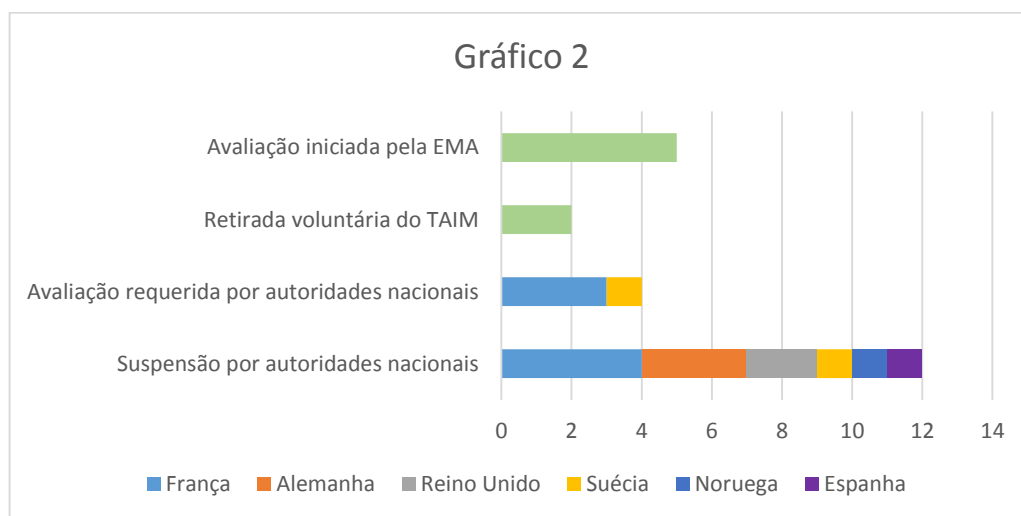
##### I. Natureza da reação adversa que originou a reavaliação da RBR da substância



\* Soma das RAs: de natureza respiratória e genotóxica, deficiência psicomotora, hipermagnesemia, perda de peso, fratura.

De acordo com o Gráfico 1, verifica-se que as reações adversas cardiológicas se apresentaram como as mais frequentes (envolvidas em 7 reavaliações), seguidas das neurológicas e hepáticas, responsáveis por 4 e 3 situações, respetivamente.

## 2. Evento que desencadeou a reavaliação por parte da EMA e sua frequência



O gráfico demonstra qual a origem do processo de reavaliação da RBR das substâncias retiradas.

O mais frequente foi “Suspensão por autoridades nacionais”, que se refere à suspensão da AIM ocorrida, em primeira instância, por decisão de autoridades competentes nacionais (de 6 estados-membros diferentes).

Este evento foi responsável por 11 casos de reavaliação (a soma é 12 porque no caso concreto de uma substância, a suspensão foi simultânea em 2 países), o que equivale a 50% do total dos casos. De referir que destes 11 casos, em 3 deles a suspensão pela autoridade nacional teve como base informações provenientes de ensaios clínicos pós-comercialização.

O segundo evento mais frequente, com 5 situações, foi “Avaliação iniciada pela EMA”, que diz respeito aos processos que se iniciaram por iniciativa dessa autoridade. De referir que destes, 3 foram provocados por dados surgidos de ensaios clínicos pós-comercialização realizados pelo TAIM na sequência de um compromisso com a EMA.

Os ensaios clínicos pós-comercialização representam uma forte influência: os seus dados são responsáveis por 3 suspensões desencadeadas por autoridades nacionais, a somar aos 3 casos em que os seus dados levaram a EMA a iniciar ela própria um processo de reavaliação. No total, foram 6 os casos em que foram decisivos para a posterior retirada das substâncias do mercado.

### 3. Procedimento de avaliação

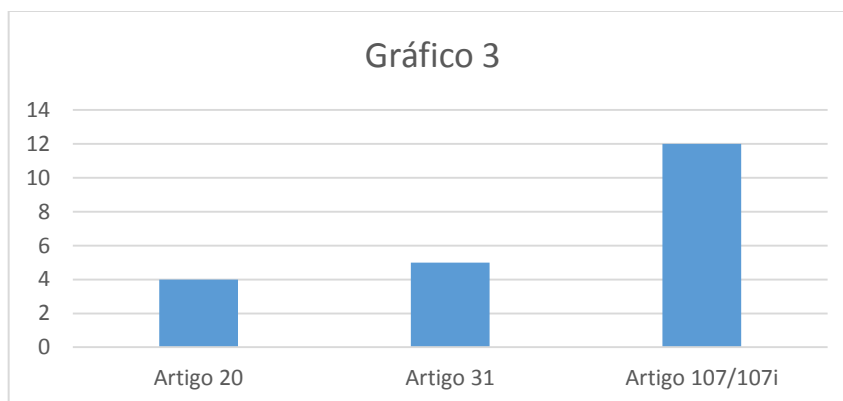
Os processos de avaliação realizados pela EMA que decorrem do conhecimento de preocupações relacionadas com substâncias comercializadas surgem muitas vezes no âmbito de um *referral*, procedimento que pode ser desencadeado tanto pela Comissão Europeia como por qualquer Estado-Membro ou até titular de AIM. Os *referrals* podem ser despoletados segundo artigos diferentes, que se distinguem pelo seguinte:<sup>(45)</sup>

- Artigo 107 – Quando Comissão Europeia ou um Estado-Membro consideram a necessidade de ser tomada uma ação urgente. É aplicado em casos em que há possibilidade de suspensão ou revogação da AIM de um medicamento, proibição de fornecimento ou mudanças *major* na AIM como retirada de indicações, redução da dose recomendada ou novas contraindicações. Após julho de 2012, data da criação do PRAC, passou a ser denominado 107i.<sup>(45)</sup>

- Artigo 20 – Desencadeado em casos de problemas de segurança, eficácia e qualidade relacionados com medicamentos aprovados centralmente.<sup>(45)</sup>

- Artigo 31 – Iniciado em casos em que o interesse da Comunidade está envolvido, após problemas de qualidade, segurança ou eficácia, não havendo necessidade de tomar medidas urgentes. Aplica-se a medicamentos aprovados nacionalmente, por reconhecimento mútuo e descentralizado.<sup>(46)</sup>

A frequência de cada um dos artigos consta no seguinte gráfico:

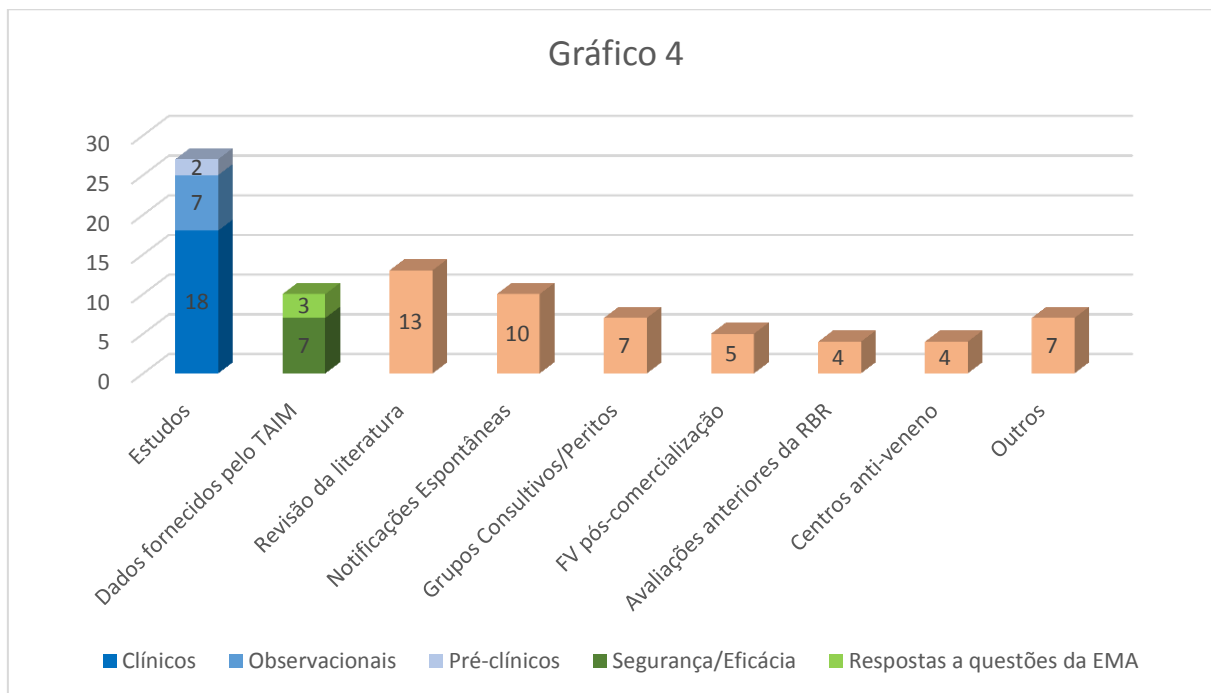


No gráfico 3 estão contempladas 21 situações, isto porque o procedimento de retirada da substância sitaxentano sódico não teve *referral* associado.

O mais frequente é o artigo 107/107i, com 12 casos. Os artigos 31 e 20 foram responsáveis por 5 e 4 procedimentos, respetivamente.



#### 4. Fontes de informação consultadas pela EMA na sua reavaliação e sua frequência



Da avaliação realizada pela EMA conclui-se se a RBR de um medicamento justifica a sua permanência no mercado. Para fundamentar essa análise, a autoridade europeia procura recolher o máximo de informação servindo-se de diversas fontes. Dos casos apresentados, e com base no gráfico em cima, verificamos que foram 27 as situações em que foram recolhidos dados de estudos longitudinais comparativos (18 a partir de ensaios clínicos, 7 de estudos observacionais e 2 de estudos pré-clínicos), que juntamente com os dados extraídos de revisões da literatura (13), fornecidos pelo TAIM (10) e de notificações espontâneas (10) se apresentam como as fontes de informação mais frequentemente consultadas pela EMA.

#### 5. Referência a eficácia limitada

A EMA, na fundamentação que apresenta para suspender a comercialização das substâncias, faz referência a uma eficácia limitada em 15 das 22 substâncias, o que representa sensivelmente 68%.

## 6. Retirada voluntária do TAIM

Das 22 situações, foram encontradas 5 em que a suspensão da comercialização da substância no mercado europeu foi decisão voluntária do TAIM, sendo que:

-2 delas já estão contempladas no gráfico 2 (porque foram, nesses casos, a razão direta que levou à reavaliação por parte da EMA);

-3 foram suspensões voluntárias, mas que foram decididas depois de pareceres negativos/suspensões no plano nacional, não tendo sido a causa direta do início da reavaliação realizada pela EMA.

## 7. Medidas de minimização de risco

Antes da retirada do mercado dos medicamentos avaliados neste trabalho, e durante o seu período de comercialização, foram implementadas MMR para 15 medicamentos. Não foi possível identificar qualquer medida implementada para 7 medicamentos antes da sua retirada do mercado.

## 5. Conclusão

A autorização de comercialização de determinado medicamento é dada após uma rigorosa e ponderada avaliação da sua relação benefício/risco. Algumas substâncias são comercializadas mesmo sabendo-se que a ela estão associadas questões de segurança relevantes, mas que ainda assim não suplantam os seus benefícios para certa indicação e população-alvo.

Os resultados do gráfico 1 mostram que, relativamente à suspensão das 22 substâncias incluídas neste trabalho, as RAs que mais frequentemente estiverem na sua origem são de natureza cardiológica, neurológica e hepatotóxica. Estes dados são concordantes com dados publicados na literatura internacional, nomeadamente numa revisão sistemática envolvendo 462 medicamentos retirados do mercado entre os anos 1953 e 2013,<sup>(47)</sup> revelando que o padrão de RAs responsáveis por reavaliações e suspensões de comercialização de medicamentos se mantem coerente com o tempo.

Relativamente aos dados apresentados pelo gráfico 2, o facto de 11 dos casos que levaram à análise da EMA terem sido despoletados primeiro pela suspensão da comercialização por uma autoridade competente nacional, reforça a importância da existência de uma concertação entre autoridades nacionais e a EMA, que se pretende que seja cada vez mais próxima para que a farmacovigilância de todas as substâncias seja feita com eficácia. No mesmo sentido, as 4 situações em que as avaliações da EMA foram requeridas por autoridades nacionais (ainda que sem suspensão), fortalecem esta ideia. Somadas, as intervenções das autoridades nacionais foram decisivas em 15 das 22 situações de suspensão da comercialização.

Ainda sobre o gráfico 2, as 6 situações em que a reavaliação (e conseqüente suspensão) foi decisivamente influenciada pelas evidências surgidas de ensaios clínicos pós-comercialização, mostram a relevância de uma rigorosa vigilância pós-comercialização, principalmente em medicamentos que, à altura da sua introdução, se saiba tratar-se de medicamentos com riscos relevantes associados. Uma das grandes vantagens destes estudos é que, ao contrário dos pré-clínicos e clínicos pré-comercialização, permitem que sejam mais especificamente direccionados para clarificar questões de segurança (nomeadamente RAs) que não foram possíveis de esclarecer antes.

Avaliando os procedimentos que estiveram na base dos processos de avaliação das substâncias (Gráfico 3), podemos observar que, dos 21 casos em que houve um *referral*, 12 foram desencadeados com base nos artigos 107/107i, o que, segundo a sua definição, implica que essas situações de segurança (cerca de 57%) tenham sido consideradas de carácter urgente.

Do gráfico 4 observamos que as evidências provenientes de estudos (clínicos, observacionais ou outros, pré ou pós comercialização), juntamente com as notificações espontâneas, continuam a figurar como fontes de informação fidedignas e muito importantes para que seja detetada e gerida informação relacionada com a segurança de medicamentos comercializados. As 10 situações em que os TAIM contribuem para a avaliação e providenciam dados relevantes (sejam eles referentes a EAs / eficácia das substâncias ou na sequência de questões endereçadas pela EMA), reforçam o papel importante que estas têm tanto na deteção de questões de segurança como depois no seu esclarecimento, participando ativamente e em conjunto com as autoridades reguladoras na defesa da saúde pública. É ainda de salientar o número de casos (7) em que a EMA recorreu a pareceres de grupos científicos consultivos, comités ou peritos, mostrando que em algumas situações, a complexidade que as avaliações da RBR acarretam, justificam o recurso a opiniões de profissionais especializados.

Dos 22 medicamentos contemplados, apenas em 7 não foram implementadas MMR com vista à resolução de questões de segurança, o que revela um padrão na tentativa de monitorizar, de forma consistente, todo o período de comercialização das substâncias. Esta monitorização resulta frequentemente em avaliações do seu balanço benefício/risco e em medidas com o objetivo de resolver as questões de segurança, tentando evitar que seja tomada, em último recurso, a decisão de suspensão da comercialização.

Como comprova a própria retirada das substâncias do mercado, essas MMR foram insuficientes.

## 6. Bibliografía

1. **European Medicines Agency. CHMP: Overview** [Internet]. [cited 2016 Sep 1]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a)
2. **Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human. Heads of Medicines Agencies: CMDh** [Internet]. [cited 2016 Sep 1]. Available from:  
<http://www.hma.eu/cmdh.html>
3. **European Medicines Agency. PRAC: Overview** [Internet]. [cited 2016 Sep 1]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/general/general\\_content\\_000538.jsp&mid=WC0b01ac058058cb19](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000538.jsp&mid=WC0b01ac058058cb19)
4. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Agreal - Article 31 referral - Annex I, II** [Internet]. 2007 [cited 2016 Jul 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Agreal\\_31/WC500011916.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Agreal_31/WC500011916.pdf)
5. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Clobutinol - Article 107 procedures - Annex II** [Internet]. 2007 [cited 2016 Jul 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/clobutinol\\_107/WC500012242.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/clobutinol_107/WC500012242.pdf)
6. **European Medicines Agency. Questions and answers on the recommendation to withdraw the marketing authorisations for Clobutinol-containing medicines** [Internet]. 2007 [cited 2016 Jul 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/clobutinol\\_107/WC500094236.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/clobutinol_107/WC500094236.pdf)
7. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Lumiracoxib - Article 107 procedures - Annex II** [Internet]. 2007 [cited 2016 Jul 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/lumiracoxib\\_107/WC500012563.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/lumiracoxib_107/WC500012563.pdf)
8. **European Medicines Agency. Questions and answers on the recommendation to withdraw the marketing authorisations for lumiracoxib-containing medicines** [Internet]. 2007 [cited 2016 Jul 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/lumiracoxib\\_107/WC500094235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/lumiracoxib_107/WC500094235.pdf)
9. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Carisoprodol - Article 107 procedures - Annex II** [Internet]. 2007 [cited 2016 Jul 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/carisoprodol\\_107/WC500012425.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/carisoprodol_107/WC500012425.pdf)
10. **European Medicines Agency. Questions and answers on the European Medicines Agency recommendation to suspend the marketing authorisations for aprotinin-containing medicines** [Internet]. 2007 [cited 2016 Jul 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/aprotinin\\_107/WC500012550.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/aprotinin_107/WC500012550.pdf)
11. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Acomplia-H-C-666-A20-12 : EPAR - Assessment Report - Variation** [Internet]. 2009 [cited 2016 Jul 16]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000666/WC500021280.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000666/WC500021280.pdf)
12. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Raptiva-H-542-A20-28-SC : EPAR - Scientific Conclusion** [Internet]. 2009 [cited 2016 Jul 17]. Available from:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Conclusion/human/000542/WC500057854.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000542/WC500057854.pdf)

13. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Avandia-H-C-268-A20-75: EPAR - Assessment Report** [Internet]. 2010 [cited 2016 Jul 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000268/WC500100757.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000268/WC500100757.pdf)
14. **European Medicines Agency. Questions and answers on the suspension of rosiglitazone-containing medicines (Avandia, Avandamet and Avaglim)** [Internet]. 2010 [cited 2016 Jul 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2010/09/WC500097003.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/09/WC500097003.pdf)
15. **European Medicines Agency. Avandia : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation** [Internet]. 2009 [cited 2016 Jul 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000268/WC500029110.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000268/WC500029110.pdf)
16. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Thelin : EPAR - Scientific Discussion** [Internet]. 2006 [cited 2016 Jul 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000679/WC500037904.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000679/WC500037904.pdf)
17. **European Medicines Agency. Thelin (sitaxentan) to be withdrawn due to cases of unpredictable serious liver injury** [Internet]. 2010 [cited 2016 Jul 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2010/12/WC500099707.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/12/WC500099707.pdf)
18. **European Medicines Agency. Thelin : EPAR - Procedural steps taken and scientific information after authorisation** [Internet]. 2011 [cited 2016 Jul 17]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Procedural\\_steps\\_taken\\_and\\_scientific\\_information\\_after\\_authorisation/human/000679/WC500037906.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000679/WC500037906.pdf)
19. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Benfluorex - Article 107 referral - Annex II** [Internet]. 2011 [cited 2016 Jul 23]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Benfluorex\\_107/WC500109589.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Benfluorex_107/WC500109589.pdf)
20. **European Medicines Agency. Questions and answers on the withdrawal of medicines containing benfluorex** [Internet]. 2010 [cited 2016 Jul 23]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Benfluorex\\_107/WC500094237.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Benfluorex_107/WC500094237.pdf)
21. **European Medicines Agency. Questions and answers on the revocation of the marketing authorisations for medicines containing Bufexamac - Outcome of a procedure under Article 107 of Directive 2001/83/EC** [Internet]. 2010 [cited 2016 Jul 23]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Bufexamac\\_107/WC500089665.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bufexamac_107/WC500089665.pdf)
22. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Bufexamac - Article 107 referral - Annex I, II** [Internet]. 2011 [cited 2016 Jul 23]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Bufexamac\\_107/WC500117497.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bufexamac_107/WC500117497.pdf)
23. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Dextropropoxyphene and Paracetamol - Solution for Injection - Article 31 - Annex I, II, III** [Internet]. 2010 [cited 2016 Jul 23]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/dextropropoxyphene\\_31/WC500098166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/dextropropoxyphene_31/WC500098166.pdf)
24. **European Medicines Agency. Questions and answers on the withdrawal of the marketing authorisations for medicines containing dextropropoxyphene - Initial.** 2009.

25. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Sibutramine - Article 107 procedure - Annex I, II, III** [Internet]. 2010 [cited 2016 Jul 23]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Sibutramine\\_107/WC500096607.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500096607.pdf)
26. **European Medicines Agency. Questions and answers on the suspension of buflomedil-containing medicines** [Internet]. 2012 [cited 2016 Jul 23]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Buflomedil\\_107/WC500117791.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Buflomedil_107/WC500117791.pdf)
27. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Buflomedil - Article 107 referral - Annex II** [Internet]. 2012 [cited 2016 Jul 24]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Buflomedil\\_107/WC500128576.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Buflomedil_107/WC500128576.pdf)
28. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Meprobamate - Article 107 referral - Annex II** [Internet]. 2012 [cited 2016 Jul 24]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/meprobamate\\_107/WC500128289.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/meprobamate_107/WC500128289.pdf)
29. **European Medicines Agency. Questions and answers on the suspension of the marketing authorisations for oral meprobamate-containing medicines** [Internet]. 2012 [cited 2016 Jul 24]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/meprobamate\\_107/WC500120737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/meprobamate_107/WC500120737.pdf)
30. **European Medicines Agency. Tetracepam-containing medicines suspended across the EU** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 24]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Tetracepam\\_containing\\_medicinal\\_products/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500146678.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetracepam_containing_medicinal_products/Position_provided_by_CMDh/WC500146678.pdf)
31. **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Tetracepam-containing medicines Article-107i procedure - PRAC recommends suspension of tetracepam-containing medicines: Questions and answers** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 24]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Tetracepam\\_containing\\_medicinal\\_products/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500142020.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetracepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500142020.pdf)
32. **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Tredaptive-H-C-889-A20-37 : EPAR - Assessment Report - Article 20** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Assessment\\_Report\\_-\\_Variation/human/000889/WC500143412.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000889/WC500143412.pdf)
33. **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Almitrine Article-31 referral - PRAC recommends withdrawal of oral almitrine-containing medicines: Questions and answers** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Almitrine/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500143489.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Almitrine/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500143489.pdf)
34. **Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human. Almitrine Article-31 referral - Annex II** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Almitrine/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500144132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Almitrine/Position_provided_by_CMDh/WC500144132.pdf)
35. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Ketoconazole Article-31 referral - Annex II** [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Ketoconazole-containing\\_medicines/WC500168372.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ketoconazole-containing_medicines/WC500168372.pdf)
36. **Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human. Numeta Article-107i procedure - Annex II** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 31]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Numeta\\_107i/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500150697.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Numeta_107i/Position_provided_by_CMDh/WC500150697.pdf)

37. **Committee for Medicinal Products for Human Use. Caustinerf arsenical and Yranicid arsenical Article-31 referral - Annex II** [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 31]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Caustinerf-Yranicid/WC500170900.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Caustinerf-Yranicid/WC500170900.pdf)
38. **European Medicines Agency. European Medicines Agency recommends revoking authorisations of Caustinerf arsenical and Yranicid arsenical used in dental procedures** [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 31]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Caustinerf-Yranicid/WC500165672.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Caustinerf-Yranicid/WC500165672.pdf)
39. **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Methadone Article-107i procedure - PRAC recommends suspension and reformulation of oral methadone solutions containing high molecular weight povidone** [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 31]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Methadone/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500169751.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methadone/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500169751.pdf)
40. **Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human. Methadone Article-107i procedure - Annex II** [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 31]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Methadone/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500170691.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methadone/Position_provided_by_CMDh/WC500170691.pdf)
41. **Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human. Tetrazepam-containing medicines - Article-107i procedure - Annex II** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 24]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Tetrazepam\\_containing\\_medicinal\\_products/Position\\_provided\\_by\\_CMDh/WC500143150.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tetrazepam_containing_medicinal_products/Position_provided_by_CMDh/WC500143150.pdf)
42. **Pharmacovigilance Risk Assessment Committee. Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn Article-20 procedure - PRAC considers that benefit-risk balance of Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn (laropirant / nicotinic acid) is negative: Questions and answers** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Tredaptive\\_20/Recommendation\\_provided\\_by\\_Pharmacovigilance\\_Risk\\_Assessment\\_Committee/WC500137124.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tredaptive_20/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500137124.pdf)
43. **European Medicines Agency. Tredaptive, Pelzont and Trevaclyn suspended across the EU** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Tredaptive\\_20/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500156745.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Tredaptive_20/European_Commission_final_decision/WC500156745.pdf)
44. **European Medicines Agency. Ketoconazole Article-31 referral - European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole** [Internet]. 2013 [cited 2016 Jul 30]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Ketoconazole-containing\\_medicines/WC500146616.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ketoconazole-containing_medicines/WC500146616.pdf)
45. **European Medicines Agency. European Medicines Agency - Human regulatory - Referral procedures** [Internet]. [cited 2016 Sep 7]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000150.jsp&mid=Wc0b01ac05800240d0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=Wc0b01ac05800240d0)
46. Anabela Marçal, Helena Matos VS. **European Medicines Agency - Referral procedures** [Internet]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Presentation/2013/01/WC500137853.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137853.pdf)
47. Onakpoya IJ, Heneghan CJ, Aronson JK. **Post-marketing withdrawal of 462 medicinal products because of adverse drug reactions: a systematic review of the world literature.** BMC Med. 2016;14:10.