



João Daniel Luís Silva

Análise dos relatórios de avaliação dos medicamentos retirados do mercado por razões de segurança

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

João Daniel Luís Silva

Análise dos relatórios de avaliação dos medicamentos retirados do mercado por razões de segurança

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

Eu, João Daniel Luís Silva, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2011158851 declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de 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, 14 de setembro de 2016.

O Aluno

(João Daniel Luís Silva)

Resumo

Atualmente a monitorização da segurança dos medicamentos disponíveis no mercado é uma questão de grande importância para as Autoridades Nacionais e Europeia. Como tal, sempre que justificado, a Comissão Europeia, os Estados-Membro ou os próprios titulares de Autorização de Introdução no Mercado podem solicitar à Agência Europeia de Medicamentos uma reavaliação da Relação Benefício-Risco, sendo publicado como resultado um Relatório Público Europeu de Avaliação.

Neste trabalho é analisada a evolução da estrutura e da informação contida nestes relatórios de avaliação, relativos aos medicamentos retirados do mercado por motivos de segurança entre o período de 2010 e 2015, tendo em conta o ano da emissão dos documentos e o artigo pelo qual o *referral* foi despoletado. Para o dextropropoxifeno, sibutramina, benflourex e bufexamac as informações científicas foram publicadas exclusivamente na forma de “Anexo II da opinião do Comité dos Medicamentos de Uso Humano”, posteriormente, passaram a ser emitidos *Assessment Reports*, tanto pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância como foi o caso do Tredaptive, tetrazepam, almitrina e numeta, como pelo Comité dos Medicamentos de Uso Humano casos da rosiglitazona, buflomedil, meprobamato, cetoconazol e Caustinerf/Yranicid. Estes documentos são mais completos que os anteriores, havendo maior complexidade na descrição da informação científica existente e criação de novas seções nos documentos. Para o sitaxentan não está publicado pela Agência nenhum documento onde a avaliação da Relação Benefício-Risco seja feita tendo em conta os problemas de segurança notificados.

Verificou-se que a secção dos *Assessment Reports* que apresentava maior diversidade entre documentos era a “Discussão Científica” tendo então sido realizado um levantamento desta secção com maior profundidade. No tópico da segurança verificou-se que havia maior diversidade de informação em relação ao tópico da eficácia. Os ensaios clínicos, as notificações espontâneas e os estudos pré-clínicos são as fontes de informação que mais frequentemente são referenciadas na discussão da reavaliação da segurança, enquanto na reavaliação da eficácia é suportada na grande maioria das situações pelos dados de ensaios clínicos.

Palavras-chave: *Referral*, *Assessment Report*, Segurança, Relação Benefício-Risco, Retirado.

Abstract

Currently the security of the medical products available in the market is a very important issue to National and European Authorities. When justified a referral with the aim to assess the benefit-risk balance can be started by the European Commission, a Member-State or the MAH's holder. Then, a European Public Assessment Report is published.

In this article is debated the evolution of the structures and the information contained in these documents regarding the medicinal products withdrawn of market from 2010 to 2015 because security issues. Four of the documents are Annex II of the opinion of CHMP and ten are Assessment Reports. In the case of sitaxentan that was withdraw of the market by MAH's holder, there was not any report that has evaluated the benefit-risk balance regarding the security issues.

The Scientific Discussion was the section where was found more differences between documents, so there was made a collection of the data existing in this section with purpose to analyse which data is more or less referenced. The discussion of security was the topic where was noted more differences. However the data of clinic trials is the most referenced both in security and efficacy topics.

Keywords: Referral, Assessment Report, Security, Benefit-Risk Balance, Withdrawn.

Índice

Lista de Acrónimos	2
Introdução	3
Materiais e Métodos.....	4
Medicamentos retirados entre 2010 e 2015	5
Dextropropoxifeno.....	5
Sibutramina.....	5
Benfluorex.....	6
Bufexamac	6
Rosiglitazona.....	8
Sitaxentan	8
Buflomedil.....	8
Meprobamato	9
Tredaptive	9
Tetrazepam	9
Almitrina	10
Cetoconazol.....	10
Numeta	11
Caustinerf/Yranicid.....	11
Medicamentos de metadona contendo povidona	11
Análise Estrutural dos Documentos Analisados	12
Análise Estrutural tendo em conta a data da retirada do mercado	12
Análise Estrutural tendo em conta o artigo pelo qual o <i>referral</i> foi despoletado	15
Artigo 20	15
Artigo 31	15
Artigo 107.....	15
Retirado voluntariamente pelo titular de AIM.....	16
Análise Estrutural da “Discussão Científica” dos AR	19
Conclusões das análises	22
Conclusão Global	23
Bibliografia	26

Lista de Acrónimos

AC – Autoridade Competente

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

AR – *Assessment Report*

CHMP – *Committee for Medical Products for Human Use*

CMDh – *Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised procedures - Human*

EA – Evento Adverso

EM – Estado-Membro

EMA – *European Medicines Agency*

EPAR – *European Public Assessment Report*

MMR – Medidas de Minimização de Risco

PRAC – *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee*

PSUR – *Periodic Safety Update Report*

RBR – Relação Benefício-Risco

UE – União Europeia

Introdução

A saúde e qualidade de vida das pessoas é hoje em dia cada vez mais uma preocupação global. A melhoria que se tem verificado nestes dois aspetos foi muito influenciada pela melhoria nos hábitos alimentares mas também devido à grande evolução registada na medicina e nas ciências farmacêuticas, tornando possível a existência de uma grande panóplia de medicamentos disponível à população, quer sejam prescritos pelos médicos ou aconselhados pelos farmacêuticos.

Porém a monitorização de eficácia e segurança dos medicamentos tornou-se essencial de modo a garantir que a qualidade dos produtos é constantemente assegurada. Em cada país da União Europeia (UE) existe uma Autoridade Competente (AC) que deve garantir que é feito o registo de todos os problemas que são notificados, estas autoridades nacionais estão em constante comunicação e cooperação com a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e com a Comissão Europeia, tornando possível a existência de um Sistema de Farmacovigilância europeu que detém o histórico de desempenho e segurança global dos medicamentos na UE.⁽¹⁾

A EMA realiza a avaliação dos medicamentos com o auxílio dos seus comités científicos, o Comité dos Medicamentos de Uso Humano (CHMP), responsável por dar a opinião da Agência em todos os casos que envolvam medicamentos de uso humano⁽²⁾, e do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC), criado em julho de 2012, que é responsável pela avaliação e monitorização de problemas de segurança relacionados com medicamentos de uso humano.⁽³⁾ Existe ainda o Grupo de Coordenação para os Procedimentos de Reconhecimento Mútuo e Descentralizado (CMDh), um comité responsável pela coordenação e harmonização de processos, entre Estados-Membros (EM), que envolvam medicamentos cujo registo foi realizado por reconhecimento mútuo e descentralizado.⁽⁴⁾

Para cada medicamento comercializado na UE é submetido um Relatório Periódico de Segurança (PSUR) pelo titular de Autorização de Introdução no Mercado (AIM) à EMA. Um PSUR é um relatório de segurança submetido periodicamente, em intervalos de tempo definidos, onde é realizada a avaliação da Relação Benefício-Risco (RBR) e estão resumidos os dados de todos os estudos realizados com o fármaco em todas as indicações, tanto nas autorizadas como nas não autorizadas.⁽⁵⁾ Estes documentos são avaliados pelos comités científicos da EMA ou pelo CMDh e EM, conforme o caso. Posteriormente é emitido um Relatório Público Europeu de Avaliação (EPAR) pela EMA onde está contida toda a informação científica relevante para a avaliação realizada bem com os respetivos resultados.⁽⁶⁾

Sempre que é levantado um problema relacionado com a segurança ou RBR de um medicamento é desencadeado um *referral*, este procedimento pode ser despoletado pela Comissão

Europeia, por um EM ou pelo próprio titular de AIM. Consoante o tipo e o estado de registo do fármaco na UE ou num determinado EM podem ser despoletados *referrals* segundo diferentes artigos.⁽⁷⁾

Artigo 107 – Sempre que a Comissão Europeia ou um EM considere que há 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.⁽⁷⁾

Artigo 20 – Despoletado em casos de problemas de segurança, eficácia e qualidade exclusivo em medicamentos aprovados centralmente.⁽⁷⁾

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.⁽⁸⁾

O objetivo do trabalho é analisar a evolução da informação contida nos relatórios de avaliação RBR emitidos pela EMA, relativos aos medicamentos retirados do mercado no período entre 2010 e 2015, realizando a comparação das suas estruturas tendo em conta a ordem cronológica pela qual foram emitidos e o tipo de artigo pelo qual o respetivo procedimento de reavaliação da segurança (*referral*) foi desencadeado. Os documentos envolvidos são os “Anexo II da opinião do CHMP” e os *Assessment Reports* (AR) emitidos pelo PRAC ou CHMP. No caso dos AR realizou ainda a comparação da informação contida na seção “Discussão Científica” devido ao facto de ser a seção com maiores diferenças entre os vários documentos.

Materiais e Métodos

Para a realização desta monografia foi necessário recolher os documentos de avaliação da RBR, para tal entrou-se no sítio *on-line* da EMA e no separador “*Find Medicine*”, “*Human Medicines*”, “*Referrals*”, “*Browse by topic*”, “*Safety issues*”. Adicionou-se na pesquisa os medicamentos para os quais já tinha sido dada: a recomendação do PRAC, a opinião do CHMP, a posição do CMDh e a decisão final da Comissão Europeia. Da listagem de medicamentos disponível, o primeiro critério de inclusão foi a seleção daqueles cuja retirada tivesse ocorrido entre 2010 e 2015.

Realizou-se, ainda no sítio *on-line* da EMA, a pesquisa no separador “*News and Events*”, “*News and press release archive*”, no qual foi encontrada a informação da retirada do sitaxentan (Thelin[®]). Como se tratou de um medicamento retirado voluntariamente pelo titular de AIM não foi despoletado nenhum *referral*.

Para todos os casos, após entrar na página de cada fármaco, encontra-se a listagem de documentos associados. O segundo critério foi a seleção do documento mais completo e recente. Nos casos do dextropropoxifeno, sibutramina, benflourex e bufexamac o documento disponível era o “Anexo II da opinião do CHMP” e, para os restantes, o AR adotado pelo CHMP ou PRAC, conforme o comité para o qual o *referral* foi direcionado. No caso do sitaxentan só se encontra disponível o *Variation Assessment Report* adotado pelo CHMP aquando da avaliação da RBR num caso de proposta de nova indicação terapêutica, documento que não é indicado na realização deste trabalho.

Medicamentos retirados entre 2010 e 2015

Dextropropoxifeno

Trata-se de um medicamento usado no tratamento sintomático da dor e era autorizado em diversos EM com indicações que variavam de dor moderada a grave, suave a moderada e dores agudas e crónicas de diferentes origens.⁽⁹⁾

A Comissão Europeia, com base em casos fatais reportados, divergência das revisões de segurança e ações regulatórias previamente tomadas em diversos EM, iniciou um *referral* sob o artigo 31 com o objetivo de avaliar a toma de medicamentos de dextropropoxifeno e paracetamol. Após considerar a toxicidade deste fármaco dada a sua estreita margem terapêutica, os efeitos no sistema cardio-respiratório e falta de informação do seu uso em monoterapia, a Comissão alargou o âmbito da investigação também para o uso de dextropropoxifeno isolado.⁽⁹⁾

O processo foi encaminhado para o CHMP que, após efetuar a revisão dos dados disponíveis, recomendou a retirada da AIM para os medicamentos contendo este fármaco.⁽⁹⁾

Foi disponibilizado publicamente, a 19 de outubro de 2010, o “Anexo II da opinião do CHMP” contendo as conclusões científicas que levaram a esta tomada de decisão.⁽¹⁰⁾

Sibutramina

A sibutramina é uma substância usada oralmente como adjuvante no tratamento da obesidade, em programas de perda ou manutenção de peso em associação com uma dieta hipocalórica e com a prática de exercício físico.⁽¹¹⁾

Foi autorizada na UE em janeiro de 1999 mas rapidamente, em março de 2002, foi levantado um *referral* segundo o artigo 31, devido a preocupações de segurança. Como não foram encontradas provas firmes da associação da sibutramina às reações adversas fatais que ocorreram, o CHMP considerou a RBR positiva e as AIM continuaram em vigor. Porém foi proposta a realização de um

estudo de larga escala para comparar este fármaco a um placebo, de modo a monitorizar a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos.⁽¹¹⁾

Em novembro de 2009, logo após os resultados preliminares deste estudo, foi despoletado um *referral* segundo o artigo 107 baseado no risco aumentado de eventos cardiovasculares que se estava a registar comparado com o placebo. Após discussão, o CHMP considerou que os resultados do estudo mostravam uma evidência clara do aumento dos riscos cardiovasculares e cerebrovasculares associados à toma da sibutramina.⁽¹¹⁾

A 6 de agosto de 2010 a decisão da retirada da sibutramina foi oficializada pela Comissão Europeia e a discussão científica foi publicada no “Anexo II da opinião do CHMP”.⁽¹²⁾

Benfluorex

O benfluorex é um medicamento que era usado no controlo da Diabetes *Mellitus* tipo 2 em indivíduos com excesso de peso, com a indicação de “adjuvante em diabéticos obesos, em combinação com uma dieta apropriada”. Foi autorizado em quatro membros da UE na forma de comprimidos (França, Portugal, Chipre e Luxemburgo).⁽¹³⁾

No dia 25 de novembro de 2009 o alerta da suspensão da comercialização em França foi comunicado pela sua AC e, dia 30 de novembro, foi também comunicada a sua suspensão pelo Infarmed. Aquando do alerta da AC francesa em novembro de 2009, só em França e Portugal a comercialização deste medicamento continuava em vigor. Após discussão, o CHMP concluiu que a RBR deste medicamento já não se mantinha positiva e recomendou a revogação da AIM.⁽¹³⁾

As conclusões estão presentes no “Anexo II” disponibilizado pelo CHMP a 27 de julho de 2011.⁽¹⁴⁾

Bufexamac

O bufexamac é um anti-inflamatório não-esteróide autorizado para uso tópico em tratamentos dermatológicos e protológicos. Era autorizado em doze estados membros na forma de supositórios, creme e pomada. Em Portugal era comercializado na forma de pomada.⁽¹⁵⁾

A 10 de janeiro de 2010 a AC alemã lançou um alerta informando os EMs da sua intenção de revogar a AIM deste fármaco no seu país devido ao risco aumentado de dermatites de contacto sérias e sensibilização à substância ativa. Esta decisão baseou-se em inúmeras publicações e notificações espontâneas de reações de contacto alérgicas. Foi despoletado um *referral* segundo o artigo 107. Após efetuar uma revisão destes novos dados, o CHMP recomendou a revogação da AIM dos medicamentos contendo bufexamac.⁽¹⁵⁾

Esta informação foi cedida publicamente pelo CHMP no “Anexo II” dos documentos referentes a este *referral*.⁽¹⁶⁾

Rosiglitazona

Fármaco aprovado em 1999 nos Estados Unidos da América e em 2000 na UE no tratamento da Diabetes *Mellitus* tipo 2. Posteriormente foi autorizada a sua associação com outros antidiabéticos, caso da metformina e da glimipirida.⁽¹⁷⁾

Após a renovação da autorização, em 2010, surgiram novos dados de segurança, relacionando a rosiglitazona ao aumento do risco de problemas cardíacos. Com base nestes dados, a Comissão Europeia decidiu iniciar um processo, segundo o artigo 20, pedindo ao CHMP para avaliar o impacto desta nova informação na RBR deste fármaco autorizado centralmente.⁽¹⁷⁾

Após deliberação, o Comité elaborou um AR, a 10 de dezembro de 2010, no qual considerou que nenhuma Medida de Minimização de Risco (MMR) era considerada suficiente para reduzir os riscos associados a esta substância concluindo que a RBR era negativa.⁽¹⁷⁾

Sitaxentan

Fármaco autorizado a 10 de agosto de 2006 para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar com o nome de Thelin[®] tendo sido comercializado em 16 países da UE.⁽¹⁸⁾

Esta substância já estava referenciada como possível causadora de toxicidade hepática e já era contraindicada em casos de insuficiência hepática e elevada contagem de aminotransferases, mas só após a ocorrência de dois casos fatais é que, a 10 de dezembro de 2010, o titular de AIM decide solicitar a suspensão da autorização de comercialização. Após reunião do CHMP a decisão foi aprovada e o Thelin[®] foi retirado do mercado em Janeiro de 2011. O último documento disponível com a RBR é um *Assessment Report* publicado pelo CHMP, onde se realizou a avaliação da RBR devido à proposta de uma nova indicação terapêutica, não havendo nenhum relatório com a avaliação da segurança devido aos problemas que levaram à retirada deste medicamento.⁽¹⁹⁾

Buflomedil

O buflomedil é um fármaco utilizado no tratamento da doença vascular periférica devido às suas propriedades vasoativas. Anteriormente à retirada, a AC francesa já tinha levado a cabo duas investigações sobre a sua farmacovigilância e toxicidade, em 1997 e 2005, tendo realizado notificações relacionadas com a deteção de eventos adversos graves a nível dos sistemas nervoso e cardíaco. Nas duas ocasiões, a AC francesa implementou MMR.⁽²⁰⁾

Em 2010, após ter sido realizada uma avaliação da RBR referente ao período de 2007-2009, a AC francesa decidiu suspender a AIM em França devido a problemas de segurança relacionados com a observação de eventos neurológicos e cardíacos graves, despoletando automaticamente um *referral* segundo o artigo 107.⁽²⁰⁾

O buflomedil foi oficialmente retirado pela Comissão Europeia a 13 de fevereiro de 2012. Porém o AR e “Anexo II” realizados pelo CHMP relativos à avaliação só foram publicados em junho desse ano.⁽²¹⁾ Para análise foi considerado o AR por se tratar de um documento mais completo e no qual o Anexo II é baseado.

Meprobamato

Fármaco que foi utilizado com depressor do Sistema Nervos Central em casos de ansiedade, como sedativo e como relaxante muscular. Possui uma margem terapêutica estreita e podendo causar dependência física e psicológica e, quando parado de tomar de forma abrupta, pode provocar delírios acompanhado de síndrome de abstinência que pode colocar em risco a vida de quem o toma.⁽²²⁾

Em 2006, após um revisão da segurança e eficácia de todos os medicamentos contendo meprobamato como substância única, a AC francesa identificou riscos de farmacodependência e sintomas de estados de confusão, tendo sido apresentadas MMR. Porém em 2011, após resultados de duas análises de farmacovigilância não foram detetadas melhorias devido às medidas anteriormente tomadas. Consequentemente a AC francesa decide retirar o meprobamato oral do mercado a partir de 1 de Janeiro de 2012, acionando automaticamente um *referral* segundo o artigo 107 a nível europeu que levou a que este fármaco fosse retirado do mercado na UE.⁽²²⁾ Foi disponibilizado o AR e o Anexo II contendo as conclusões científicas, tendo sido analisado o AR pelas mesmas razões que o anterior.⁽²³⁾

Tredaptive

Tredaptive é o nome comercial dado à combinação de ácido nicotínico e laropirant, usado no tratamento de deslipidémias, particularmente em doentes com deslipidémias mistas e em casos de hipercolesterolemia em combinação com inibidores da HMG-CoA redutase quando as estatinas por si só são insuficientes.⁽²⁴⁾

A Comissão Europeia solicitou, segundo o artigo 20, a 20 de dezembro de 2012 um pedido de avaliação da RBR. Em janeiro de 2013 o PRAC concluiu que os riscos ultrapassavam claramente os benefícios e que as MMR propostas não eram suficientes, recomendando a suspensão da AIM do fármaco em questão.⁽²⁴⁾ De modo a tornar publica a tomada de decisão, foi disponibilizado o AR do PRAC e o Anexo I (contendo as discussão científica) do CHMP em que está presente a recomendação emitida.⁽²⁵⁾

Tetrazepam

Este fármaco inclui-se na classe das benzodiazepinas e tinha indicação para contraturas dolorosas em reumatologia ou espasmocidade. Encontrava-se autorizado em 13 países da UE.⁽²⁶⁾

A AC francesa fez uma revisão da segurança deste fármaco em novembro de 2012 e, após detetar elevados riscos de reações adversas cutâneas graves, decide pedir a suspensão da AIM no país em dezembro de 2012. Foram detetados inúmeros casos de Síndrome de Steve-Johnson, de Necrólise Epidermal Tóxica e de *Rash* com Eosinofilia e Sintomas Sistémicos, registaram-se 11 casos fatais.⁽²⁶⁾

A posição e recomendação do PRAC e do CMDh consta no AR e Anexo II, respetivamente. A Comissão decide oficialmente a retirada deste fármaco em Maio de 2013.⁽²⁷⁾

Almitrina

A almitrina via oral é uma substância indicada no tratamento de doentes com falha respiratória devida a obstrução brônquica causando hipoxemia. Foi autorizada pela primeira vez em França a 10 de dezembro de 1982 sendo comercializada, aquando da retirada do mercado, na França e Polónia.⁽²⁸⁾

Em novembro de 2012 a AC francesa informou a EMA da intenção de realizar uma revisão da RBR associada à toma deste fármaco devido à análise de dados de farmacovigilância que demonstravam a existência de riscos para a saúde dos doentes, apesar de já terem sido tomadas MMR que não se provaram eficazes.⁽²⁸⁾

O PRAC após análise dos dados disponíveis concluiu que os benefícios não superavam os riscos e recomendou a suspensão da AIM em maio de 2013.⁽²⁸⁾ Foi emitido o AR por parte do PRAC e o Anexo II por parte do CMDh contendo as respetivas posições.⁽²⁹⁾

Cetoconazol

Fármaco antifúngico aprovado em 1980 na forma de comprimidos e suspensão oral, tendo posteriormente sido autorizado o uso tópico nas formas de champô, creme e pomada. Na Europa chegou a ser autorizado em 22 países em diversas indicações cutâneas, caso da dermatofitose e *Pityriasis versicolor* e infeções fúngicas sistémicas. Em 2006 o titular de AIM restringiu as indicações do fármaco tomado via oral tendo em conta o risco de hepatotoxicidade e outros efeitos adversos, melhorando a RBR.⁽³⁰⁾

Em 2011 a AC francesa informou que iria suspender a autorização de comercialização do fármaco no país devido à elevada toxicidade que se estava a reportar, já não havendo uma RBR positiva. Um *referral* segundo o artigo 31 foi acionado, solicitando-se ao CHMP que se pronunciasse em relação ao assunto.⁽³⁰⁾ Foi emitido um AR e o Anexo II, pelo comité recomendando a suspensão da AIM a 23 julho de 2013.⁽³¹⁾

Numeta

As soluções parenterais Numeta destinam-se a uso em recém-nascidos e crianças como fonte de alimentação parentérica em casos em que a alimentação entérica não é possível, é insuficiente ou está contraindicada, foram registadas em 18 países da Europa.⁽³²⁾

Em março de 2013, o titular de AIM do Numeta tomou conhecimento de casos de hipermagnesemia em recém-nascidos após terem tomado Numeta G13%. O titular de AIM continuou a monitorização destas soluções e decide, a 10 de junho de 2013, proceder à recolha do Numeta G13% do mercado de modo a prevenir futuras ocorrências.⁽³²⁾

A 13 de junho, a AC sueca decide pedir uma avaliação ao PRAC da RBR desta solução, de acordo com o artigo 107i. O PRAC após avaliar estes casos recomendou a suspensão da AIM do Numeta G13%⁽³²⁾ emitindo um AR e a posição do CMDh foi disponibilizada no Anexo II.⁽³³⁾

Caustinerf/Yranicid

Estes medicamentos contendo trióxido de arsénio eram indicados na necrose da polpa dentária e comercializados em dentífricos. A 1 de agosto de 2013, o titular de AIM lançou uma Restrição de Segurança Urgente para a França, Estónia, Lituânia e Letónia informando que estavam disponíveis novos dados que descreviam potenciais riscos genotóxicos do produto Caustinerf/Yranicid. No dia seguinte, a AC francesa notificou o titular de AIM da recusa da Restrição e intenção de iniciar uma avaliação da RBR, tendo sido pedido ao CHMP que desse a opinião em relação à questão. Foi despoletado um processo segundo o artigo 31 a 11 de outubro pela França.⁽³⁴⁾

O Comité concluiu que existiam riscos de carcinogenicidade e de necrose severa associados ao medicamento em questão, considerando a RBR negativa. Posto isto, foi recomendada a revogação da AIM do produto.⁽³⁴⁾ As considerações científicas foram publicadas, em agosto de 2014, pelo CHMP no AR e as conclusões científicas no Anexo II.⁽³⁵⁾

Medicamentos de metadona contendo povidona

A 2 de abril de 2014 a AC norueguesa despoletou um *referral* segundo o artigo 107i, com a finalidade de avaliar a RBR dos medicamentos de metadona contendo povidona para uso oral. O processo foi baseado em casos notificados de falência renal e outras reações adversas em utilizadores e ex-utilizadores de drogas na Noruega o que levou a AC deste país a suspender estes medicamentos no seu território.⁽³⁶⁾

O PRAC concluiu que a avaliação da RBR dos medicamentos em que a povidona apresenta um Peso Molecular alto (K90) é negativa, recomendando a suspensão da AIM destes fármacos. Porém, para os medicamentos contendo povidona de Peso Molecular baixo (K25-K30) não foram

encontrados motivos para a suspensão da AIM tendo só sido propostas alterações no folheto informativo para realçar que este medicamento é para uso oral e não injetável.⁽³⁶⁾

Foi disponibilizado, em agosto de 2014, o AR do PRAC contendo a sua recomendação e o Anexo II com a posição do CMDh em relação ao assunto.⁽³⁷⁾

Análise Estrutural dos Documentos Analisados

A estrutura dos documentos, onde são apresentadas as causas da retirada dos medicamentos do mercado bem como as devidas justificações, tem variações significativas entre os vários documentos analisados. Como tal, faz-se uma análise estrutural comparativa entre eles tendo em conta a data na qual foram retirados do mercado e o artigo pelo qual o *referral* foi despoletado.

Inicialmente são avaliadas as secções que estão presentes em cada documento (tabela 1) segundo a ordem cronológica pela qual foi realizada a recomendação por parte do PRAC ou estabelecida a posição por parte do CHMP ou CMDh, conforme o tipo de registo de cada medicamento. De seguida foi avaliada a estrutura dos documentos tendo em conta o artigo pelo qual o *referral* foi despoletado (tabelas 2, 3, 4). No período de tempo em análise os artigos em questão foram o 20, 31 e 107/107i, houve ainda o caso do sitaxentan que foi retirado voluntariamente pelo titular de AIM não tendo havido avaliação da RBR por nenhum comité.

Devido ao facto da secção “Discussão Científica” ter sido a que possuía maiores discrepâncias estruturais entre os diferentes documentos realizou-se um levantamento mais pormenorizado desta, realçando o tipo de dados científicas mais e menos vezes referenciados (tabela 5).

Análise Estrutural tendo em conta a data da retirada do mercado

Durante a análise foi notório que ao longo do período em estudo a estrutura dos documentos foi sofrendo alterações no que diz respeito à informação presente bem como à sua organização. Porém conseguiu-se verificar que estes 14 documentos podiam ser divididos em 3 tipos de estruturas similares. O primeiro grupo integrado pelos fármacos cujo documento analisado se tratou do “Anexo II” disponibilizado pelo CHMP, um segundo grupo constituído pelos AR do buflomedil e meprobamato, e um terceiro grupo em que constam os restantes documentos.

Note-se os documentos referentes aos quatro primeiros medicamentos que constam na tabela I, em que a informação foi publicada em documentos denominados por “Anexo II”. Nestes casos os documentos estão divididos apenas em duas secções, a primeira denominada de “Conclusões Científicas” e a segunda com o título de “Bases para a suspensão/retirada/revogação da AIM”. Contudo

a estrutura da secção “Conclusões Científicas” apresenta variações no seu conteúdo, apesar de todos se iniciarem com o sumário geral, os subtítulos seguintes variam consoante o fármaco.

Enquanto no “Anexo II” do dextropropoxifeno estão presentes subtítulos com referências à análise da eficácia e segurança, MMR e RBR, nos outros documentos deste grupo estão presentes apenas parte destes subtítulos. Na sibutramina está presente um subtítulo para a RBR precedido de um sumário geral mais complexo contendo resultados, de segurança e eficácia, de estudos de acompanhamento que foram realizados. A estrutura do documento do benfluorex e do bufexamac é similar, a única diferença é o nome dado ao subtítulo onde se referem os efeitos adversos registados para cada um deles, são intitulados “Segurança” e “Risco”, respetivamente.

A partir da rosiglitazona a informação começou a ser publicado em AR. Estes documentos apresentam-se mais completos e complexos comparados aos “Anexos II” mas estando igualmente mais organizados, passando-se a numerar as diferentes secções dos documentos.

A estrutura dos documentos do segundo grupo aparenta ser uma transição entre a do primeiro e terceiro. Temporalmente, são fármacos em que a recomendação da retirada se situou em 2012. Os documentos do buflomedil e do meprobamato apresentam 3 secções, a primeira “Informação de *Background* do Procedimento”, refere exclusivamente a data, autoridade nacional e artigo pelo qual o *referral* foi despoletado, na segunda denominada de “Discussão Científica” está o grosso da informação contida no documento e, por fim, a terceira secção denominada de “Conclusão Geral” onde estão resumidas as elações retiradas e conseqüente recomendação. De notar que estes dois documentos são os únicos em que as MMR aparecem referidas como um subtópico da segurança, nos outros AR são referidas como tópico da “Discussão Científica”.

Finalmente, no terceiro grupo estão incluídos 8 dos 14 documentos analisados, com exceção da rosiglitazona, todos foram publicados a partir de 2013. A estrutura destes tem em comum a existência da “Informação de *background* do procedimento”, mais completa que no grupo anterior (exceção do AR da almitrina e tetrazepam que é similar ao grupo 2), da “Discussão Científica”, da “Conclusão Geral e Avaliação da RBR”, do “Plano de Comunicação” e, por fim, da “Conclusão e Bases para a retirada da AIM”. Apesar de todas estas secções estarem presentes nos documentos, nem sempre estão com o mesmo título, por exemplo, a “Conclusão Geral e Avaliação RBR” no caso do Tredaptive apresenta-se subdividido em “Conclusão Geral” e em “RBR”, enquanto no caso do Caustinerf/Yranicid não há subdivisão. Outro exemplo da pequena variação estrutural verificada neste grupo é a ausência do “Plano de comunicação” no caso do AR do Caustinerf/Yranicid e, no caso do cetozonazol, a sua colocação no fim da secção “Discussão científica”. No AR do cetozonazol a secção “Conclusão e bases para a retirada da AIM” tem outra denominação, chamando-se “Conclusão Geral”, mas contendo exatamente a mesma informação.

Estrutura do relatório de acordo com a data da posição do CHMP ou CMDh													
Fármaco	Ano introdução EU	Ano retirada EU	Classe terapêutica	Documento analisado	Conteúdo do relatório disponibilizado publicamente								
					Sumário Geral	Informação de Background	Discussão Científica			Discussão Geral e Benefício-risco	Conclusão global	Plano de comunicação	Conclusões e bases da recomendação
							Segurança	Eficácia	MMR				
Dextropropoxifeno	1957	2010	Analgésico	Anexo II do CHMP	x		x (tópico - sumário)	x (tópico - sumário)	x (tópico - sumário)	x (tópico - sumário)			x
Sibutramina	1999	2010	Antiadiposo	Anexo II CHMP	x		(sumário)	(sumário)		x (tópico - sumário)			x
Benflourex	1974	2010	Antidiabético	Anexo II CHMP	x		x (tópico - sumário)			x (tópico - sumário)			x
Bufexamac	1970s	2010	AINE tópico	Anexo II CHMP	x		x (tópico - sumário)			x (tópico - sumário)			x
Rosiglitazona	2000	2010	Antidiabético	AR do CHMP	x	x	x	(RBR)	x	x	x	x	x
Sitaxentan	2006	2010	Antihipertensor pulmonar	Inexistente									
Buflomedil	1974	2012	Doença cardiovascular periférica	AR do CHMP		x	x	x	x*	x (DC)	x		
Meprobamato	1950s	2012	Sedativo	AR do CHMP		x	x	x	x*	x (DC)	x		
Tredaptive	2008	2013	Antidislipidémico	AR do PRAC		x	Estudo clínico		x	x		x	x
Tetrazepam	1967	2013	Benzodiazepina	AR do PRAC		x	x	x		x		x	x
Almitrina	1982	2013	Bronquite obstrutiva	AR do PRAC		x	x	x		x		x	x
Cetoconazol	1980	2013	Antifúngico	AR do CHMP		x	x	x	x	x (DC)	x (DC)	x (DC)	x - diferente denominação
Numeta	2011	2013	Alimentação parental	AR do PRAC		x	x	(RBR)	x	x	x	x	x
Caustinerf/Yranicid	1997	2014	Necrose polpa dentária	AR do CHMP		x	x	x		x	x		
Metadona contendo povidona	1930	2014	Analgésico	AR do PRAC		x	x	x	x	x (DC)	x	x	x

Tabela I- Estrutura dos documentos analisados ordenados cronologicamente de acordo com a data da posição do CHMP ou CMDh.

Análise Estrutural tendo em conta o artigo pelo qual o *referral* foi despoletado

Artigo 20

Foram dois os casos de medicamentos retirados após *referrals* despoletados segundo o artigo 20, a rosiglitazona e o tredaptive, que apresentam documentos com estruturas similares (tabela 2). As variações registam-se na inclusão do “Sumário Executivo” na rosiglitazona (é o único documento que possui esta seção) e a ausência de “Conclusão Global” no AR do tredaptive. Como a avaliação do tredaptive foi realizada com base num estudo que pretendia avaliar a ocorrência de efeitos vasculares adversos, toda seção da “Discussão científica” é baseada nos seus resultados enquanto no caso da rosiglitazona foram tidos em conta dados científicos de várias fontes.

Artigo 31

No período de tempo em estudo registaram-se quatro medicamentos retirados após se terem despoletado *referrals* de acordo com o artigo 31 (tabela 3). As considerações científicas em relação ao dextropropoxifeno, retirado em 2010, são descritas no Anexo II do CHMP sendo o único deste grupo nesta situação, os dados relativos aos outros três medicamentos vêm descritos em AR. Consequentemente o documento do dextropropoxifeno é o que apresenta maior variação dentro deste lote de documentos. Porém todos eles apresentam na sua estrutura pontos onde é debatida a segurança, eficácia e RBR.

Apesar de nos casos da almitrina, cetoconazol e Caustinerf/Yranicid o documento em estudo se tratar de um AR há algumas variações na estrutura. O “plano de comunicação” vem descrito apenas no caso da almitrina e cetoconazol, a descrição das “bases para a retirada da AIM” está presente com este título apenas nos dois documentos mais antigos, o dextropropoxifeno e a almitrina, no caso do cetoconazol esta seção apresenta o título “Conclusão Global”, estando ausente no AR do Caustinerf/Yranicid.

Artigo 107

Registaram-se 8 casos de medicamentos em que a RBR foi reavaliada após a alteração do estado da AIM num Estado Membro. Neste grupo de medicamentos é notória a diversidade de estruturas apresentadas ao longo dos 5 anos em estudo, não havendo um padrão comum nos documentos analisados.

Os documentos referentes aos três primeiros medicamentos da tabela 4 tratam-se de “Anexos II”, sendo os restantes AR, como tal verifica-se a diversidade estrutural já antes referida entre estes documentos. A única informação presente em todos os documentos deste grupo é a discussão da

segurança e RBR, o que já seria de esperar devido ao facto de se tratarem de medicamentos para a qual foi solicitada a reavaliação da RBR tendo em conta problemas de segurança.

Retirado voluntariamente pelo titular de AIM

O sitaxentan foi retirado voluntariamente pelo titular de AIM não tendo havido o despoletar de nenhum *referral* e conseqüente avaliação da RBR por parte de um comité, trata-se de um caso particular entre os fármacos retirados no período em análise.

Está disponível um AR, no sítio *on-line* da EMA, porém este diz respeito à avaliação da RBR realizada após a proposta de uma nova indicação terapêutica, não havendo nenhuma referência nesse documento aos problemas de segurança detetados pelo titular de AIM.

Procedimento de FV - Artigo 20													
Fármaco	Ano introdução EU	Ano retirada EU	Classe terapêutica	Documento analisado	Conteúdo do relatório disponibilizado publicamente								
					Sumário Executivo	Informação de Background	Discussão Científica			Discussão Geral e RBR	Conclusão global	Plano de comunicação	Conclusões e bases da retirada
							Segurança	Eficácia (RBR)	MMR				
Rosiglitazona	2000	2010	Antidiabético	AR do CHMP	x	x	x	(RBR)	x*	x	x	x	x
Tredaptive	2008	2013	Antidislipidémico	AR do PRAC		x	Estudo clínico		x	x		x	x

Tabela 2 - Análise estrutural dos documentos associados a referrals despoletados segundo o artigo 20.

Procedimento de FV - Artigo 31													
Fármaco	Ano introdução EU	Ano retirada EU	Classe terapêutica	Documento analisado	Conteúdo do relatório disponibilizado publicamente								
					Sumário Geral	Informação de Background	Discussão Científica			Discussão Geral e RBR	Conclusão global	Plano de comunicação	Conclusões e bases da retirada
							Segurança	Eficácia	MMR				
Dextropropoxifeno	1957	2010	Analgésico	Anexo II do CHMP	x		x (tópico - sumário)	x (tópico - sumário)	x (tópico - sumário)	x (tópico - sumário)			x
Almitrina	1982	2013	Bronquite obstrutiva	AR do PRAC		x	x	x		x		x	x
Cetoconazol	1980	2013	Antifúngico	AR do CHMP		x	x	x	x	x (DC)	x (DC)	x (DC)	x - diferente denominação
Caustinerf/Yranicid	1997	2014	Necrose polpa dentária	AR do CHMP		x	x	x		x	x		

Tabela 3 - Análise estrutural dos documentos associados a referrals despoletados segundo o artigo 31.

Procedimento de FV - Artigo 107/107i

Fármaco	Ano introdução EU	Ano retirada EU	Classe terapêutica	Documento analisado	Conteúdo do relatório disponibilizado publicamente								
					Sumário Geral	Informação de Background	Discussão Científica			Discussão Geral e Benefício-risco	Conclusão global	Plano de comunicação	Conclusões e bases da recomendação
							Segurança	Eficácia	MMR				
Sibutramina	1999	2010	Antiadiposo	Anexo II CHMP	x		(sumário)	(sumário)		x (tópico - sumário)			x
Benflourex	1974	2010	Antidiabético	Anexo II CHMP	x		x (tópico - sumário)			x (tópico - sumário)			x
Bufexamac	1970s	2010	AINE tópico	Anexo II CHMP	x		x (tópico - sumário)			x (tópico - sumário)			x
Buflomedil	1974	2012	Doença cardiovascular periférica	AR do CHMP		x	x	x	x	x (DC)	x		
Meprobamato	1950s	2012	Sedativo	AR do CHMP		x	x	x	x	x (DC)	x		
Tetrazepam	1967	2013	Benzodiazepina	AR do PRAC		x	x	x		x		x	x
Numeta	2011	2013	Alimentação parental	AR do PRAC		x	x	(RBR)	x	x	x	x	x
Metadona contendo povidona	1930	2014	Analgésico	AR do PRAC		x	x	x	x	x (DC)	x	x	x

Tabela 4 - Análise estrutural dos documentos associados a referrals despoletados segundo o artigo 107/107i.

Análise Estrutural da “Discussão Científica” dos AR

Aquando da realização das duas primeiras análises foi claro que a seção da “Discussão Científica” presente nos AR era a que apresentava maiores diferenças entre documentos. Consequentemente realizou-se a comparação entre os dados que são incluídos nesta seção nos diferentes documentos. Não foi incluído nesta análise as conclusões da segurança e eficácia dos “Anexos II” pois esta informação encontra-se resumida no “sumário geral” não tendo uma seção própria no documento, como referido na tabela I.

Analisando a tabela 5 facilmente se deteta a existência de um ponto comum a todos os AR, a referência à “indicação terapêutica” do fármaco que está referida na parte introdutória desta seção. A referência ao mecanismo de ação do fármaco é mais frequente entre os documentos mais antigos enquanto nos mais recentes é comumente referido o mecanismo farmacológico envolvido na ocorrência do EA. A descrição da patologia para o qual o fármaco é utilizado é referenciado apenas em dois dos AR, não sendo uma informação que apareça referida frequentemente.

O tópico da discussão da segurança é sem dúvida alguma o de maior importância nestes documentos, já que se tratam de medicamentos que foram retirados do mercado devido a problemas de segurança. Devido ao facto de, para se proceder à avaliação da segurança de cada fármaco, serem necessários ou estarem disponíveis diferentes dados, foi neste tópico que se verificam as maiores variações da informação disponibilizada. Porém verifica-se que em 9 dos 10 AR incluídos nesta análise estão presentes dados de ensaios clínicos, sejam eles estudos clínicos, meta-análises ou outra literatura científica de cariz clínico. Só o tetrazepam não apresenta estes dados na discussão da segurança, isto deve-se ao facto da retirada deste fármaco ter sido devido à elevada quantidade de notificações espontâneas registadas pela AC francesa e espanhola, pela base de dados RegiSCAR e ainda submetidas pelo próprio titular de AIM. As notificações espontâneas (dados pós-comercialização) aparecem em segundo lugar no que diz respeito à frequência que são referidos aparecendo em 8 dos AR, os dados provenientes de ensaios pré-clínicos estão presentes em 4 dos documentos. Consoante o fármaco e a formulação em causa há a inclusão dos mais variados dados: no buflomedil está presente um tópico que descreve a “segurança das soluções injetáveis de buflomedil”; os dados farmacocinéticos estão referidos tanto no caso do buflomedil como no das soluções de metadona contendo povidona; nas soluções Numeta há referência a *guidelines* sobre a toma de magnésio e um pedido de opinião ao Comité Pediátrico (PDCO) devido ao facto de serem indicadas para crianças. É muito frequente a existência de uma conclusão final de segurança, onde se faz um apanhado de toda a informação apresentada e respetiva conclusão.

No que concerne à discussão da eficácia há menor variação dos dados apresentados. A regra neste tópico dos documentos é a apresentação de dados provenientes de ensaios clínicos. A exceção é o AR do meprobamato que baseia a avaliação da eficácia exclusivamente com *guidelines* que não indicam o uso deste fármaco no tratamento da ansiedade. No caso do AR da rosiglitazona e das soluções Numeta os resultados dos ensaios clínicos só estão presente no tópico da avaliação da RBR.

Nas soluções de metadona contendo povidona está presente um tópico com a descrição da “toxicologia da povidona” e os “aspectos de qualidade” (peso molecular da povidona e conseqüente influência na viscosidade da solução). No AR da rosiglitazona estão apresentados os “padrões de uso” onde se descrevem os países onde a toma do fármaco era mais elevada e as associações mais comumente utilizadas.

Fármaco	Referral despoletado	Documento analisado	Discussão Científica															
			Indicação do uso	Mecanismo de ação do fármaco	Mecanismo do fármaco nos EA	Descrição da patologia	Segurança							Eficácia			Outros	
							Dados PK	Guidelines	Ensaio pré-clínicos	Ensaio clínicos	Notificações Espontâneas	Pedido de Opinião	Conclusão discussão	Guidelines	Ensaio clínicos	Conclusão discussão		
Rosiglitazona	Artigo 20	AR do CHMP	x	x						x				(RBR)			(RBR)	Padrões de uso
Buflomedil	Artigo 107	AR do CHMP	x	x		x	x		x	x	x			x		x	x	S: segurança das formulações injetáveis
Meprobamato	Artigo 107	AR do CHMP	x	x					x	x	x			x	x			
Tetrazepam	Artigo 107i	AR do PRAC	x	x							x			x		x	x	
Tredaptive	Artigo 20	AR do PRAC	x							x						x		
Almitrina	Artigo 31	AR do PRAC	x		x					x	x			x		x	x	
Cetoconazol	Artigo 31	AR do CHMP	x		x				x	x	x			x		x	x	
Numeta	Artigo 107i	AR do PRAC	x	(RBR)	(RBR)	(RBR)		x		x	x	x	x	x			(RBR)	
Caustinerf	Artigo 31	AR do CHMP	x	x (Eficácia)	x (Segurança)				x	x	x			x		x	x	
Metadona com povidona	Artigo 107i	AR do PRAC	x					x povidona			x	x		x		x		Aspetos de qualidade e toxicologia da povidona

Tabela 5 - Conteúdo da Secção "Discussão Científica" dos AR.

Conclusão das Análises

Após realizar a comparação das informações contidas nos diferentes relatórios publicados foi possível aperceber-me da notória evolução que estes documentos tiveram no período de tempo em estudo. Para os primeiros quatro medicamentos analisados as informações científicas ainda eram publicadas na forma de “Anexo II” da posição emitida pelo CHMP ou CMDh. A partir da rosiglitazona, os dados das avaliações RBR feitas começaram a ser publicados sob a forma de AR. Passo a enumerar as conclusões que retirei de cada uma das análises feita.

Comparação com base na ordem cronológica pela qual foi dada a posição do CHMP:

- Existência de 3 tipos de estruturas distintas, neste trabalho denominadas como grupo I, II e III, nos quais os documentos são progressivamente mais completos.

Tipo de estrutura	Medicamentos	Conclusões
Grupo I (Anexo II)	Dextropropoxifeno Sibutramina Benflourex Bufexamac	2 Seções - "Sumário Geral" e "Conclusões e bases para a recomendação".
		Discussão científica e RBR incluídas no "Sumário Geral".
		Dados científicos muito <u>resumidos</u> .
Grupo II (AR)	Buflomedil Meprobamato	<u>Transição</u> entre as estruturas do grupo I e III.
		Seções passam a ser <u>numeradas</u> .
		<u>Desaparecimento</u> do "Sumário Geral"; Aparecimento de <u>seções novas</u> : - "Background"; - "Discussão científica" ("Segurança" e "Eficácia"); - "Conclusão global";
		RBR incluída na DC; MMR incluída na "Discussão da segurança".
Grupo III (AR)	Rosiglitazona Tredaptive Tetrazepam Almitrina Cetoconazol Numeta Caustinerf/Yranicid Metadona com povidona	Aparecimento de <u>novas seções</u> : - "Discussão e RBR" como seção 6 AR; - "Plano de comunicação" como seção em 6 AR, como tópico da DC num AR; - "Conclusões e bases para a recomendação".
		AR do cetoconazol com MMR, RBR, Conclusão global e plano de comunicação incluídos na DC; bases para a recomendação como denominação diferente.
		AR do Caustinerf/Yranicid sem "plano de comunicação" e "bases da recomendação" (exceção).
		AR do Tredaptive, tetrazepam e almitrina sem "conclusão global".

- O tópico das MMR é incluído ou não nos documentos consoante a sua existência/proposta. No grupo 2 é incluído como subtópico da “Discussão da segurança”.

Comparação com base no artigo pelo qual o *referral* foi despoletado:

- Não é possível relacionar as estruturas dos documentos analisados aos artigos pelos quais os *referrals* foram despoletados.
- Para o sitaxentan, devido ao facto de ter sido retirado pelo titular de AIM, não há nenhum documento onde seja avaliada a RBR devido a problemas de segurança (único AR disponível foi publicado devido à proposta de uma nova indicação terapêutica, não sendo um documento pertinente para este trabalho).

Comparação das Discussões Científicas dos AR:

- Devido ao facto da necessidade e disponibilidade de dados científicos distintos para a avaliação da RBR dos diferentes casos, esta seção foi a que apresentou maiores diferenças a nível de conteúdo. Nos gráficos seguintes está apresentada a frequência com que os diferentes dados científicos de segurança, de eficácia e gerais foram referenciados.

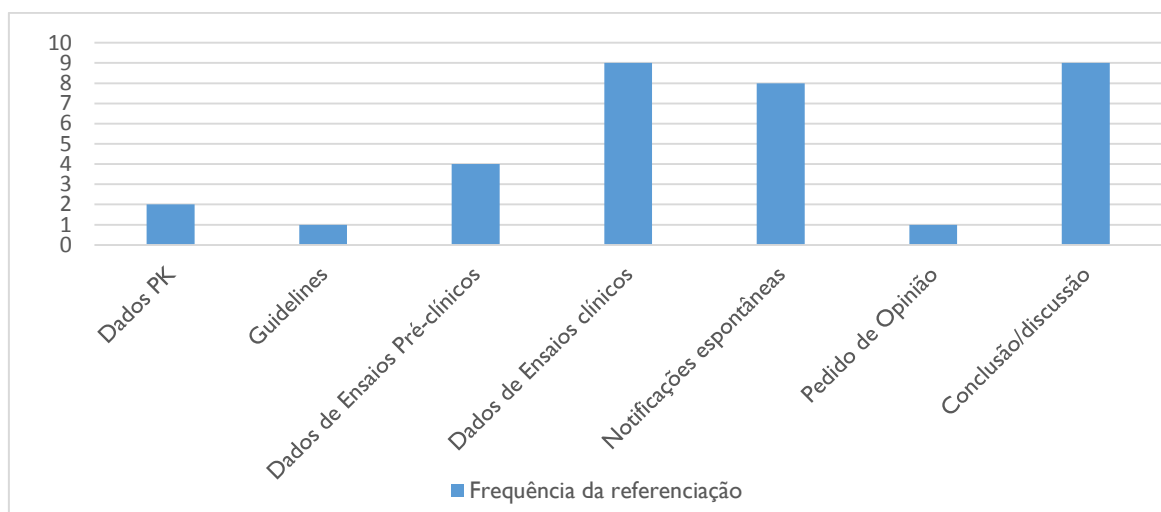


Figura 1 - Dados científicos no tópico "Segurança" da "Discussão científica".

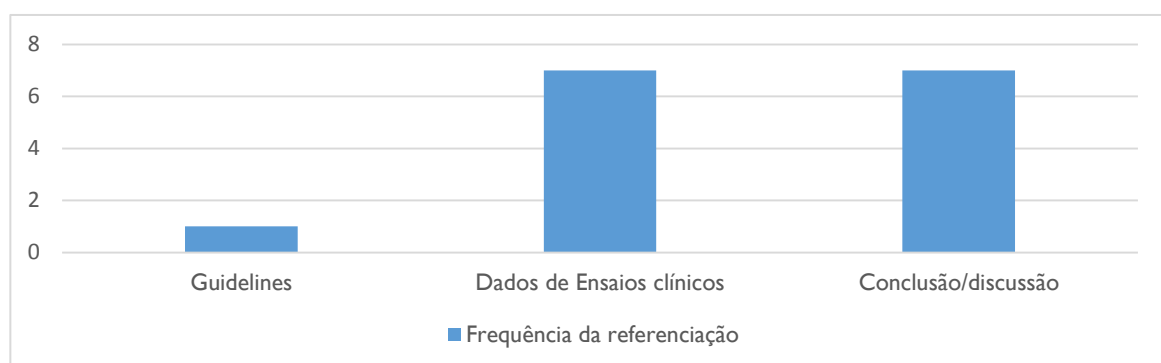


Figura 2 - Dados científicos no tópico "Eficácia" da "Discussão científica".

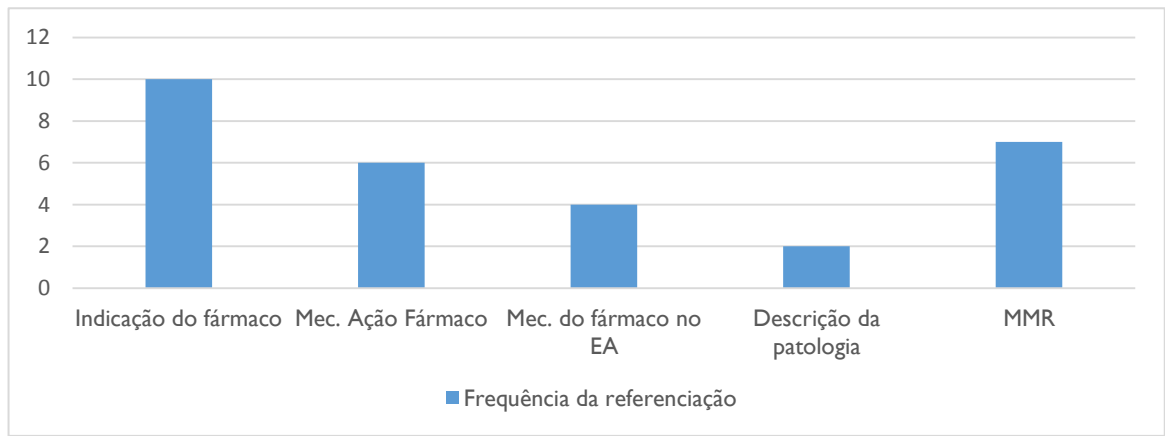


Figura 3 - Dados científicos gerais na "Discussão científica".

Conclusão Global

Os documentos de avaliação da RBR, publicados pela EMA, são tendencialmente mais completos. Desde a emissão dos AR que a informação científica contida nos documentos tem sido apresentada com maior detalhe, são feitas apresentações dos estudos e dos respetivos resultados. Houve a inclusão de novas seções nos AR ao longo do tempo, passou-se a incluir frequentemente “o plano de comunicação” onde se refere a necessidade da realização de comunicação direta com os profissionais de saúde atualizando-os com as conclusões desta reavaliação e as “Conclusões e bases da recomendação” seção na qual são resumidos os pontos-chave do documento que levam à recomendação tomada. A referência às MMR varia consoante se estas foram, ou não, propostas e/ou implementadas.

Não foi possível correlacionar a estrutura dos documentos analisados aos artigos pelos quais a reavaliação da RBR foi despoletada. Para o sitaxentan, que foi retirado voluntariamente pelo titular de AIM levando a que não houvesse um *referral* desencadeado, não há nenhum documento de avaliação da RBR ou da segurança onde seja cientificamente discutida a sua retirada do mercado.

As informações contidas na “Discussão Científica” apresentam uma grande variedade entre os diversos documentos. É sobretudo no tópico da “segurança” que essas diferenças são notadas, justificável devido ao facto de cada avaliação de segurança realizada ter disponível ou necessitar de dados distintos. Algumas destas discrepâncias também são inerentes à formulação comercializada, como é o caso das soluções injetáveis, ou ao grupo populacionais para o qual o medicamento é indicado, caso das soluções para alimentação parental em crianças. Os dados dos ensaios clínicos são contudo os mais frequentes, tanto no tópico da segurança como no da eficácia.

A evolução da informação contida nestes documentos é um aspeto positivo registado já que, hoje em dia, se tem acesso a uma maior quantidade de dados permitindo entender melhor os motivos pelos quais os fármacos deixam de ser comercializado na UE. Como profissionais de saúde, os farmacêuticos têm o dever de se manterem sempre o mais informados possível sobre os fármacos que são e foram comercializados na UE, de modo a que a sua envolvência no setor seja máxima permitindo-lhes responder a todas as questões que possam aparecer na sua vida profissional, tanto por parte da população comum como por parte de outros profissionais de saúde, numa farmácia, hospital ou qualquer outra área das ciências farmacêuticas.

Bibliografia

1. EMA. European Medicines Agency - Human regulatory - Pharmacovigilance [Internet]. [Acedido a 30 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000258.jsp
2. EMA. European Medicines Agency - CHMP - CHMP: Overview [Internet]. [Acedido a 31 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000095.jsp&mid=WC0b01ac0580028c7a
3. EMA. European Medicines Agency - PRAC - PRAC: Overview [Internet]. [Acedido a 31 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/general/general_content_000538.jsp&mid=WC0b01ac058058cb19
4. CMDh. Heads of Medicines Agencies: CMDh [Internet]. [Acedido a 31 agosto 2016]. Disponível em: <http://www.hma.eu/cmdh.html>
5. EMA. European Medicines Agency - Pharmacovigilance - Periodic safety update reports [Internet]. [Acedido a 30 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000361.jsp
6. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Outcomes of periodic safety update report single assessments [Internet]. [Acedido a 30 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000620.jsp&mid=WC0b01ac0580902b8d
7. EMA. European Medicines Agency - Human regulatory - Referral procedures [Internet]. [Acedido a 30 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000150.jsp&mid=WC0b01ac05800240d0
8. Marçal A, Matos H, Seguin V. 6. Referral procedures. Eur Med Agency [Internet]. [Acedido a 5 setembro 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Presentation/2013/01/WC500137853.pdf
9. CHMP. Dextropropoxyphene and Paracetamol - Article 31 referral - Annex I, II [Internet]. 2009 [Acedido a 13 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/dextropropoxyphene_31/WC500098121.pdf
10. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Dextropropoxyphene [Internet]. [Acedido a 13 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/dextropropoxyphene/human_referral_000162.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
11. CHMP. Sibutramine - Article 107 procedure - Annex I, II, III [Internet]. 2010 [Acedido a 13 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Sibutramine_107/WC500096607.pdf
12. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Sibutramine [Internet]. [Acedido a 13 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Sibutramine/human_referral_000219.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
13. CHMP. Benfluorex - Article 107 referral - Annex II [Internet]. 2010 [Acedido a 14 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Benfluorex_107/WC500109589.pdf

14. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Benfluorex [Internet]. [Acedido a 14 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Benfluorex/human_referral_000220.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
15. CHMP. Bufexamac - Article 107 referral - Annex I, II [Internet]. 2010 [Acedido a 14 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Bufexamac_107/WC500117497.pdf
16. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Bufexamac [Internet]. [Acedido a 14 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Bufexamac/human_referral_000209.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
17. CHMP. Avandia-H-C-268-A20-75: EPAR - Assessment Report [Internet]. 2010 [Acedido a 14 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000268/WC500100757.pdf
18. CHMP. Thelin-H-C-679-II-18: EPAR - Assessment Report - Variation [Internet]. 2009 [Acedido a 31 maio 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000679/WC500060300.pdf
19. EMA. European Medicines Agency - Find medicine - Thelin [Internet]. [Acedido a 31 maio 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000679/human_med_001091.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
20. Buflomedil - Article 107 referral - Assessment report [Internet]. 2012 [Acedido a 31 maio 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Buflomedil_107/WC500128578.pdf
21. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Buflomedil [Internet]. [Acedido a 31 maio 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Buflomedil/human_referral_000271.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
22. CHMP. Meprobamate - Article 107 referral - Assessment report [Internet]. 2012 [Acedido a 4 junho 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/meprobamate_107/WC500128266.pdf
23. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Meprobamate [Internet]. [Acedido a 4 junho 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/meprobamate/human_referral_000293.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
24. PRAC. Tredaptive-H-C-889-A20-37: EPAR - Assessment Report - Article 20 [Internet]. 2013 [Acedido a 15 julho 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000889/WC500143412.pdf
25. EMA. European Medicines Agency - Find medicine - Tredaptive [Internet]. [Acedido a 14 julho 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000889/human_med_001104.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
26. PRAC. Trazepam-containing medicines - Article-107i procedure - PRAC assessment report [Internet]. 2013 [Acedido a 2 agosto 2016]. Disponível em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Trazepam_containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500143148.pdf
27. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Trazepam-containing medicines [Internet]. [Acedido a 2 agosto 2016]. Disponível em:

- http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Tetrazepam_containing_medicinal_products/human_referral_prac_000015.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
28. PRAC. Almitrine Article-31 referral - PRAC assessment report [Internet]. 2013 [Acedido a 10 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Almitrine/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500144134.pdf
 29. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Almitrine-containing medicines [Internet]. [Acedido a 10 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Almitrine/human_referral_prac_000011.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
 30. CHMP. Ketoconazole Article-31 referral - Assessment report [Internet]. 2013 [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ketoconazole-containing_medicines/WC500168346.pdf
 31. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Ketoconazole-containing medicines [Internet]. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ketoconazole-containing_medicines/human_referral_000348.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
 32. PRAC. Numeta Article-107i procedure - PRAC assessment report [Internet]. 2013 [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Numeta_107i/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500150695.pdf
 33. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Numeta G13%E and Numeta G16%E emulsion for infusion [Internet]. [Acedido a 20 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Numeta_G13E_and_Numeta_G16E_emulsion_for_infusion/human_referral_prac_000027.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
 34. CHMP. Caustinerf arsenical and Yranicid arsenical Article-31 referral - CHMP assessment report [Internet]. 2014 [Acedido a 27 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Caustinerf-Yranicid/WC500170875.pdf
 35. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Caustinerf arsenical and Yranicid arsenical [Internet]. [Acedido a 27 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Caustinerf_arsenical_and_Yranicid_arsenical/human_referral_000368.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f
 36. PRAC. Methadone Article-107i procedure - PRAC assessment report [Internet]. 2014 [Acedido a 27 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Methadone/Position_provided_by_CMDh/WC500170689.pdf
 37. EMA. European Medicines Agency - Human medicines - Methadone medicinal products for oral use containing povidone [Internet]. [Acedido a 27 agosto 2016]. Disponible em: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Methadone_medicinal_products_containing_povidone/human_referral_prac_000036.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f