

«Este medicamento está sujeito a monitorização adicional»



Ricardo José Teixeira Lopes Ramos Rodrigues

Avaliação da efetividade do conceito de “Medicamento sujeito a monitorização adicional” Diferenças entre Portugal e Espaço Económico Europeu

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Ricardo José Teixeira Lopes Ramos Rodrigues

**Avaliação da efetividade do conceito de
“Medicamento sujeito a monitorização adicional”
Diferenças entre Portugal e Espaço Económico Europeu**

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia Aplicada sob a
orientação do Professor Doutor Francisco Batel Marques e apresentada
à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2018



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Agradecimentos

Na realização do presente trabalho contei com o apoio de inúmeras pessoas e instituições cujo valioso contributo permitiu que este projeto se pudesse tornar realidade. A todos expresso a minha mais sincera e profunda gratidão:

Ao meu orientador, Professor Doutor Francisco Batel Marques, pela pronta disponibilidade para orientação deste trabalho e pelo interessante desafio proposto ao sugerir o tema desta dissertação. Agradeço ainda todo apoio prestado, rigor científico, amizade e confiança que em mim depositou;

À Dra. Dalila Gil Alves, estatista na Associação para Investigação Biomédica e Inovação em Luz e Imagem – AIBILI, pelo precioso contributo na revisão e correção dos resultados e métodos estatísticos usados neste trabalho;

Ao corpo docente do Mestrado em Farmacologia Aplicada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos valiosos ensinamentos e incentivo para a prossecução desta dissertação;

Aos meus Pais e Avó por todo o amor, carinho e confiança em mim depositada ao longo da vida e percurso académico. Do fundo do coração agradeço todos os valores e ideais transmitidos e por acreditarem que “nunca é tarde para aprender!”;

À minha namorada, pela presença contínua, por todo o apoio, paciência interminável, carinho e amizade fundamentais no meu percurso de vida;

Ao Orfeon Académico de Coimbra, pelas longas horas passadas nas suas instalações no decurso da elaboração desta dissertação mas também pelas nunca suficientes horas de sã e jovial camaradagem com todos os seus elementos nos ensaios e espetáculos realizados;

A todos o meu profundo e sincero **Muito Obrigado!**

Resumo

Introdução

Em medicamentos recentemente aprovados para comercialização ainda não é totalmente conhecido o seu perfil de segurança. Os sistemas de farmacovigilância têm como principal fonte para obtenção destes dados as notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos (RAM) sendo, no entanto, reconhecido o problema da existência de subnotificação. A Agência Europeia do Medicamento criou em 2011 o conceito de Medicamento sujeito a monitorização adicional com o sentido de promover e incentivar a notificação espontânea de RAM para os medicamentos onde o perfil de segurança necessitava de ser melhor estabelecido, tendo sido publicado em 2013 a primeira lista destes medicamentos.

Objetivos

Avaliar se o conceito de medicamento sujeito a monitorização adicional influenciou o nível de notificações espontâneas de RAM para estes medicamentos e se existe diferença no nível de notificação espontânea de RAM aos medicamentos sujeitos a monitorização adicional entre Portugal e os restantes países do Espaço Económico Europeu (EEE).

Métodos

Foram identificados os medicamentos sujeitos a monitorização adicional em dezembro de 2017 e feita a sua caracterização ao nível do motivo e tempo de inclusão, número e origem em Portugal ou restante EEE, das notificações espontâneas de RAM até 14 de janeiro de 2018 a partir dos dados da EudraVigilance. Foram sujeitos a uma análise ABC para identificação dos medicamentos mais representativos das notificações espontâneas de RAM. Calculou-se o indicador Número de notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano, os *Odds Ratio* de cada medicamento e respetivos intervalos de confiança a 95% para um nível de significância $\alpha=0,05$. Foi realizado um teste de correlação de Spearman e um teste de independência de χ^2 entre Portugal e o restante EEE com base no número de notificações espontâneas de RAM e Número de notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano.

Resultados

O total de 349 medicamentos sujeitos a monitorização adicional apresentava 145.579 notificações espontâneas de RAM (ca. 1,3% em Portugal). Apenas 57 medicamentos são responsáveis por ca. 95% do total de notificações espontâneas de RAM em Portugal. O número

de notificações espontâneas de RAM (Classe A: $\rho(27)=0,60$; $p=0,001$; classe A+B: $\rho(55)=0,62$; $p<0,001$) e o Número de notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano (Classe A: $\rho(27)=0,74$; $p<0,001$; classe A+B $\rho(55)=0,58$; $p<0,001$) apresentam, respetivamente correlação significativa, moderada a alta entre Portugal e restante EEE para os medicamentos da Classe A e A+B juntos. Não se verificou no geral a existência de diferença significativa entre Portugal e restante EEE quando considerado o Número de notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano (Classe A: $\chi^2(28)=19,93$; $p=0,471$; Classe A+B: $\chi^2(56)=24,06$; $p=0,999$). Foram verificadas isoladamente diferenças significativas em 22 medicamentos, sendo 13 no sentido de maior notificação em Portugal e 9 no restante EEE.

Conclusões

Na generalidade não é possível afirmar a existência de diferença no nível de notificação espontânea em Portugal e no restante Espaço Económico Europeu, no entanto, é possível identificar individualmente medicamentos onde ocorrem diferenças significativas de notificação.

A maior parte das notificações espontâneas de RAM tem origem num número reduzido de medicamentos.

Não foi possível, a partir dos dados disponíveis, fazer inferências acerca da existência de um maior nível de notificação dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional de segurança

Palavras-chave

Medicamentos sujeitos a monitorização adicional; Notificações espontâneas; RAM; Portugal; Espaço Económico Europeu.

Abstract

Introduction

Information regarding the safety profile of recently approved medicines is not fully known. Although under-reporting is a recognised problem, adverse drug reaction (ADR) reports are pharmacovigilance's systems main source of data on this subject. In 2011, in the effort of improving ADR notification levels on medicines whose safety profile needed to be better established, the European Medicines Agency (EMA) created the concept of medicines under additional monitoring, including medicines authorised in the European Union (EU) that are being monitored particularly closely by regulatory authorities. Their first list was published in 2013.

Aims

Evaluate if being classified as a medicine under additional monitoring contributed to a higher level of ADR reporting and if there is a difference on the level of ADR reporting between Portugal and all the other countries of the European Economic Area (EEA).

Methods

Medicines under additional monitoring, as of December 2017, were identified and characterized on inclusion time, reason to be on the list, number of ADR reports and their origin in Portugal or other EEA countries. ADR reports data was obtained from EudraVigilance on the 14th of January 2018. In order to identify which medicines represent most of the ADR reports an ABC analysis was conducted. Several parameters were calculated: ADR reports per Million inhabitants-Year; Odds ratio and confidence intervals with a significance level of $\alpha=0.05$ for each medicine on the list. Based on the ADR reports and ADR reports per Million inhabitants-Year, Spearman rank correlation and χ^2 tests were conducted between Portugal and other EEA countries.

Results

A total of 145,579 ADR reports (*ca.* 1.3% from Portugal) were due to 349 medicines under additional monitoring. In Portugal, 57 medicines account for almost 95% of all ADR reports on medicines under additional monitoring. Based on ADR reports (Class A: $\rho(27)=0.60$; $p=0.001$; classes A+B: $\rho(55)=0.62$; $p<0.001$) and on ADR reports per Million inhabitants-Year (Class A: $\rho(27)=0.74$; $p<0.001$; classes A+B $\rho(55)=0.58$; $p<0.001$) a significant moderate to high level of correlation was found between Portugal and the other EEA

countries for Class A and Class A+B medicines. Based on the ADR reports per Million person-Year no significant difference was found between Portugal and the other EEA countries (Class A: $\chi^2(28)=19.93$; $p=0.471$; Classes A+B: $\chi^2(56)=24.06$; $p=0.999$). On an individual medicine level, significant difference in reporting behaviour could be found for 22 medicines (13 with higher level of reporting in Portugal and 9 in the other EEA countries).

Conclusions

Overall, it is not possible to confirm the claim that the level of ADR reporting in Portugal is different from the other EEA countries. Nevertheless, it was possible to identify medicines with a significant difference in ADR notification level.

The majority of ADR reports are originated by a small number of medicines.

Based on the available data it was not possible to infer whether the ADR reporting level on medicines under additional monitoring is higher than the other marketed medicines.

Keywords

Medicines under additional monitoring; ADR reports; ADR reports per million person-year; Portugal; European Economic Area.

Índice

1. Introdução	3
2. Objetivos.....	9
3. Materiais e métodos	13
3.1. Objeto de estudo.....	13
3.2. Organização do trabalho.....	13
3.2.1. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional	13
3.2.1.1. Identificação dos medicamentos comercializados em Portugal e no Espaço Económico Europeu.....	14
3.2.1.2. Identificação do tempo de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.....	14
3.2.1.3. Motivo para inclusão na lista de Medicamentos sujeitos a monitorização adicional	14
3.2.2. Notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos.....	15
3.2.2.1. Análise ABC das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos por medicamento.....	16
3.2.3. Dados demográficos.....	17
3.2.4. Cálculo do indicador - Notificações de suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos/Milhão de habitantes/Ano	18
3.3. Análise estatística.....	18
3.3.1. Notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos.....	18
3.3.1.1. Odds ratios.....	18
3.3.1.2. Intervalo de confiança a 95%.....	20
3.3.1.3. Cálculo do valor-p.....	21
3.3.1.4. Correlação entre notificações espontâneas de RAM em Portugal e restante Espaço Económico Europeu.	21
3.3.1.5. Teste de independência das Notificações espontâneas de RAM em Portugal e restante Espaço Económico Europeu.....	22

3.3.2. Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano	23
3.3.2.1. Odds Ratios.....	23
3.3.2.2. Intervalo de confiança a 95%.....	24
3.3.2.3. Cálculo do valor-p.....	24
3.3.2.4. Correlação entre Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e restante Espaço Económico Europeu	24
3.3.2.5. Teste de independência entre Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e restante Espaço Económico Europeu.....	25
4. Resultados.....	29
4.1. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional	29
4.2. Notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos.....	41
4.2.1. Análise ABC das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos por medicamento	46
4.3. Dados demográficos.....	48
4.4. Cálculo do indicador - Notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos/Milhão de habitantes/Ano	49
4.5. Análise estatística.....	51
4.5.1. Notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos.....	51
4.5.2. Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano	53
4.5.3. Correlação entre notificações espontâneas de RAM em Portugal e restante Espaço Económico Europeu	55
4.5.4. Teste de independência das notificações espontâneas de RAM em Portugal e restante Espaço Económico Europeu.....	55
4.5.5. Correlação entre Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e restante Espaço Económico Europeu	55
4.5.6. Teste de independência das Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e restante Espaço Económico Europeu	56
5. Discussão e conclusões.....	59
6. Referências bibliográficas.....	67

Lista de abreviaturas

ADRReports	<i>Adverse Drug Reaction Reports</i>
AIM	Autorização de introdução no mercado
DCI	Denominação comum internacional
EEE	Espaço Económico Europeu
EEE-Portugal	Países do Espaço económico europeu exceto Portugal
EMA	<i>European Medicines Agency</i> . Agência Europeia do Medicamento
EudraVigilance	<i>European Union Drug Regulating Authorities Pharmacovigilance</i> . Autoridades Regulamentares em Farmacovigilância da União Europeia
Eurostat	Gabinete de Estatísticas da União Europeia
H₀	Hipótese nula
H_A	Hipótese alternativa
IC95%	Intervalo de confiança a 95%
INFARMED	Autoridade Nacional do medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed I.P.
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i>
PASS	<i>Post-authorization safety study</i> . Estudo de segurança pós-comercialização
RAM	Reação adversa medicamentosa
RCM	Resumo das características do medicamento
UE	União Europeia

Índice de tabelas

Tabela 1 – Países pertencentes ao Espaço Económico Europeu.....	17
Tabela 2 – Interpretação do grau de correlação a partir da magnitude de r	22
Tabela 3 – Lista dos 350 medicamentos sujeitos a monitorização adicional, em 15/12/2017, considerados para o presente estudo.	29
Tabela 4 – Motivos de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.....	39
Tabela 5 – Medicamentos Classe A em Portugal. Substância ativa, classe farmacoterapêutica e indicação terapêutica.	40
Tabela 6 – Totais de notificações espontâneas de RAM em Portugal e no restante EEE (exceto Adcetris®).....	41
Tabela 7 – Notificações espontâneas de RAM por medicamento.	41
Tabela 8 – Caracterização das notificações espontâneas de suspeita de RAM.....	45
Tabela 9 – Tempo de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional de todos os medicamentos com notificações de RAM (exceto Adcetris®).....	45
Tabela 10 – Resumo das percentagens de medicamentos inseridos em cada Classe e notificações espontâneas de RAM que representam	48
Tabela 11 – Dados demográficos de 2013 a 2017 da população residente a 1 de janeiro de cada ano de acordo com o Eurostat.....	48
Tabela 12 – Notificações espontâneas de suspeitas de RAM em Portugal e EEE-Portugal por medicamento das Classes A e B em Portugal.....	49
Tabela 13 – Notificações espontâneas de suspeitas de RAM / Milhão de habitantes / Ano em Portugal e EEE-Portugal por medicamento das Classes A e B em Portugal	50
Tabela 14 – <i>Odds Ratio</i> , IC95% e valor-p calculados para as notificações espontâneas de suspeitas de RAM	51
Tabela 15 – <i>Odds Ratio</i> , IC95% e valor-p calculados para o indicador Notificações espontâneas de suspeitas de RAM/Milhão de habitantes/Ano	53
Tabela 16 – Sentido do aumento da chance de notificação em Portugal ou EEE-Portugal.....	63

Índice de figuras

Figura 1 – Tabela de contingência 2x2 para cálculo de <i>Odds Ratio</i>	19
Figura 2 – Tabela de contingência 2x2 usada para o cálculo dos OR das notificações espontâneas de RAM dos medicamentos em estudo.....	20
Figura 3 – Tabela de contingência 2x2 usada para cálculo do OR das Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano dos medicamentos em estudo	24
Figura 4 – Motivos de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.....	39
Figura 5 – Diagrama de Pareto – Classes A e B – Notificações espontâneas de RAM em Portugal.....	46
Figura 6 – Diagrama de Pareto – Classes A e B – Notificações espontâneas de RAM no EEE-Portugal	47
Figura 7 – <i>Odds Ratio</i> e IC95% das notificações espontâneas de suspeita de RAM.....	52
Figura 8 – <i>Odds Ratio</i> e IC95% do Indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano	54

I - Introdução

I. INTRODUÇÃO

Quando um medicamento é autorizado pela primeira vez para utilização na prática clínica praticamente toda a informação conhecida sobre a utilização desse medicamento se resume aos dados obtidos a partir da série de ensaios clínicos, programados pela companhia responsável pelo medicamento, para servir de suporte ao pedido de autorização de introdução no mercado (AIM) (1). Para obtenção do AIM, a entidade reguladora leva a cabo uma avaliação dos riscos e benefícios do medicamento pela análise dos dados obtidos na realização desses ensaios clínicos (2).

O risco associado ao uso de um medicamento é o risco de ocorrerem eventos adversos. Um evento adverso é definido como qualquer efeito deletério e indesejado que ocorre durante a utilização de um medicamento, quer seja nos termos do seu AIM ou em utilização fora das indicações terapêuticas aprovadas (*off label*). É aplicado o termo Reação adversa a medicamentos (RAM) quando se suspeita de uma relação causal entre a toma de um medicamento e a ocorrência de um evento adverso, ou seja, quando a associação entre toma de medicamento-ocorrência de evento adverso, seja considerada pelo menos como sendo possível pelo notificador ou por um método de imputação de causalidade (3).

É reconhecido o impacto que as RAM têm na saúde pública podendo ter como consequência a hospitalização, incapacidade permanente e até a morte, estimando-se que sejam responsáveis por 5% de todas as hospitalizações e cerca de 200.000 óbitos/ano na União Europeia (2). No entanto, a morbidade e mortalidade associada ao uso de medicamentos é passível de ser prevenida.

Embora tenha sido demonstrado nos ensaios clínicos a existência de uma relação benefício/risco positiva, o contexto em que o medicamento foi testado é extremamente controlado e limitado no decurso do tempo, não sendo, de modo geral, comparável ao ambiente em que o medicamento é utilizado no contexto real. Frequentemente o medicamento é utilizado por uma população mais alargada e heterogénea de indivíduos, geralmente apresentando comorbilidades e muitas vezes fazendo uma utilização concomitante de outros medicamentos. Este facto aumenta a possibilidade da ocorrência de eventos adversos incluindo eventos adversos menos frequentes ou até mesmo raros, decorrentes do uso prolongado do medicamento e/ou por grupos de indivíduos menos representados nos estudos, e que teriam permanecido desconhecidos ou não detetados nos ensaios clínicos (4). Nos Estados Unidos a maioria das RAM é efetivamente detetada apenas na fase pós-comercialização dos medicamentos (5).

A relação benefício/risco de um medicamento não é estática e vai sendo alterada à medida que são recolhidos novos dados sobre o medicamento. É de extrema importância para a saúde pública a existência de um sistema de farmacovigilância que permita coligir os dados das RAM dos diversos medicamentos, principalmente dos que constituem novidade, geralmente com autorização de comercialização mais recente e por isso com um perfil de segurança menos conhecido, de modo a permitir uma melhoria da saúde pública pelo uso mais apropriado, racional e seguro dos medicamentos (6).

Existem vários métodos para detecção de RAM. Um dos mais comuns e que se reveste como principal fonte de dados sobre RAM é o método da Notificação espontânea de RAM (2). As notificações espontâneas de RAM são um contributo importantíssimo para um melhor conhecimento dos fármacos e, sobretudo, para a promoção de uma prescrição de qualidade para a proteção da saúde dos doentes. A partir de bases de dados de notificações espontâneas de RAM é possível gerar hipóteses e sinais acerca de potenciais riscos relacionados com medicamentos comercializados que requeiram mais estudos clínicos ou epidemiológicos, conhecidos por *Post Authorization Safety Studies (PASS)*.

Um problema associado à recolha de dados a partir de notificações espontâneas de RAM é o facto da dimensão das RAM ser muitas vezes subestimada (7). Estima-se que apenas 5% a 10% da RAM seja alvo de notificação espontânea (8) constituindo a subnotificação a principal limitação deste método de recolha e análise de dados de segurança relacionada com medicamentos (9).

No sentido de promover a segurança dos medicamentos para os quais a quantidade de informação disponível é menor, a União Europeia (UE) introduziu um novo procedimento para identificar os medicamentos que necessitam de uma monitorização especial de modo a incentivar, em particular para estes medicamentos, a notificação espontânea de RAM. Assim, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) criou o conceito de “Medicamento Sujeito a Monitorização Adicional” para medicamentos autorizados na União Europeia após 1 de janeiro de 2011. Têm esta classificação medicamentos contendo uma nova substância ativa, biológicos, que tenham sido aprovados condicionalmente ou em circunstâncias excecionais ou ainda medicamentos com necessidade de realização de estudos PASS (10).

A lista inicial de medicamentos sujeitos a monitorização adicional foi publicada em abril de 2013 pelo *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)* da EMA. Os medicamentos são geralmente alvo de monitorização adicional pelo prazo de 5 anos, sendo a lista revista mensalmente pelo PRAC que pode decidir sobre a inclusão e exclusão de medicamentos da lista. Desde o outono de 2013 que estes medicamentos são identificados nos vários paí-

ses da EU por um triângulo preto invertido presente no folheto informativo incluído na embalagem do medicamento, acompanhado da seguinte frase: «*Este medicamento está sujeito a monitorização adicional*» (11).

Decorridos praticamente 5 anos desde a criação da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional é o momento oportuno para ser realizado um ponto da situação na altura em que esta atinge a “maturidade” dado que os medicamentos que dela fazem parte desde o início estão a atingir o termo do tempo de inclusão.

II - Objetivos

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivo geral averiguar da possibilidade de validação do conceito de “Triângulo preto invertido” - “Medicamento sujeito a monitorização adicional” como método de incentivo à notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos.

Os objetivos específicos são os seguintes:

- a) Identificar e caracterizar quais são os medicamentos sujeitos a monitorização adicional;
- b) Quantificar e caracterizar o número de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos de cada medicamento sujeito a monitorização adicional;
- c) Identificar possíveis diferenças na quantidade de notificação de suspeitas de reações adversas a medicamentos dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional em Portugal e nos restantes países da Agência Europeia do Medicamento - (*European Medicines Agency – EMA*).

III - Materiais e métodos

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Objeto de estudo

O objeto de estudo do presente trabalho são os medicamentos sujeitos a monitorização adicional e as notificações de suspeitas de reações adversas a medicamentos (RAM) aos medicamentos referidos, entre 2013 e 2018.

3.2. Organização do trabalho

Para prossecução dos objetivos propostos a sequência de trabalho seguida foi a que se passa a expor:

3.2.1. *Medicamentos sujeitos a monitorização adicional*

Foi feita a identificação e levantamento dos medicamentos sujeitos monitorização adicional a partir da lista elaborada e publicada pela EMA disponíveis em <http://www.ema.europa.eu> (12) desde 25/04/2013 a 15/12/2017. Esta lista abrange medicamentos aprovados para uso humano nos 31 países associados da EMA englobando todo o Espaço Económico Europeu (EEE) (10).

A lista englobava 336 medicamentos identificados diretamente pelo seu nome comercial e cerca de 1034 outros medicamentos englobados em 12 grupos. Nove destes grupos, representando cerca de 985 medicamentos, caracterizavam-se por ser constituídos por medicamentos contendo a mesma substância ativa ou a mesma combinação de substâncias ativas usada como identificadora do grupo. Os restantes 3 grupos, englobando cerca de 49 medicamentos, eram caracterizados por deles fazerem parte medicamentos com distintos nomes comerciais usados nos vários países pertencentes ao EEE mas todos eles associados a um nome comercial identificador do grupo.

Para efeitos do presente estudo 11 dos grupos acima referidos foram considerados como representando, cada um, apenas um medicamento que passou a ser identificado neste trabalho pelo nome da substância ativa/combinação de substâncias ativas (8 grupos) ou pelo nome comercial do medicamento ao qual se encontravam associados os outros nomes comerciais (3 grupos). O restante grupo, que na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional correspondia ao grupo de medicamentos contendo ferro para administração por via intravenosa, foi dividido em 3 subgrupos cada um referente à forma de apresentação

do Ferro nesse subgrupo, contabilizando-se para efeitos de estudo cada subgrupo como um medicamento distinto.

Tal como descrito acima, a lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional considerada para base de trabalho no presente estudo constituiu-se por 350 medicamentos. Em todos os medicamentos identificados pelo nome comercial, este é uma marca registada.

3.2.1.1. Identificação dos medicamentos comercializados em Portugal e no Espaço Económico Europeu

Para identificação dos medicamentos comercializados em Portugal foi consultada a base de dados INFOMED. Esta base de dados é publicada pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed I.P. (INFARMED), em <http://app7.infarmed.pt/infomed/> (13), que contém informação relativa aos medicamentos de uso humano, nomeadamente, o nome dos medicamentos, substâncias ativas (denominação comum internacional (DCI)/nome genérico), dosagem, forma farmacêutica, entre outras.

Foram verificados, na INFOMED, quais dos 350 medicamentos considerados neste estudo estariam comercializados em Portugal. Consideraram-se como estando comercializados, à data de 15/12/2017, 144 medicamentos que tinham pelo menos uma apresentação comercializada em Portugal.

Todos os 350 medicamentos foram considerados como estando comercializados nos restantes países do EEE.

3.2.1.2. Identificação do tempo de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional

A lista da EMA dos medicamentos sujeitos monitorização adicional (12) indica o ano e mês de inclusão de cada medicamento na lista tendo sido possível calcular para cada um dos 350 medicamentos o número de meses desde a data de inclusão até dezembro de 2017, inclusive.

3.2.1.3. Motivo para inclusão na lista de Medicamentos sujeitos a monitorização adicional

A partir da lista de 350 medicamentos foram identificados os motivos para inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional e calculado o número e percenta-

gem de medicamentos para cada motivo. Foram ainda calculados alguns parâmetros estatísticos para a variável Número de Meses de Inclusão dos 350 medicamentos da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, bem como, dos medicamentos das Classes A e B, em Portugal e no EEE-Portugal.

3.2.2. Notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos

Para obtenção do número de notificações espontâneas de RAM de cada um dos 350 medicamentos foi utilizada a ferramenta ADRReports, disponível em www.adrreports.eu/pt/index.html (14), publicada pela EMA. Esta é uma ferramenta, aberta ao público, que permite consultar o número e tipo de suspeitas de RAM notificadas espontaneamente para todos os medicamentos aprovados para serem comercializados no EEE. A consulta à base de dados pode ser feita por nome comercial, para medicamentos aprovados na União Europeia por procedimento centralizado, ou por substância ativa, nos restantes casos (15). A ADRReports permite aceder aos dados disponíveis na EudraVigilance, das Autoridades Regulamentares em Farmacovigilância da União Europeia e da EMA, que consiste numa base de dados centralizada europeia de notificações espontâneas de RAM (4). A EudraVigilance congrega cerca de 10,8 milhões de notificações espontâneas, correspondendo a cerca de 6,7 milhões de casos, sendo uma das maiores bases de dados de reações adversas a medicamentos no mundo e que serve como ferramenta chave dos Estados Membro da UE e EMA para atividades de farmacovigilância e monitorização de segurança de medicamentos (16).

A EudraVigilance recebe, obrigatoriamente, a comunicação dos dados de todas as notificações espontâneas de RAM processados pelas autoridades competentes nacionais responsáveis pela farmacovigilância de cada Estado Membro, bem como por parte dos detentores de autorizações de introdução no mercado (AIM) da indústria farmacêutica (2).

Uma vez que a base de dados da EudraVigilance é atualizada semanalmente à segunda-feira, os dados relativos às notificações espontâneas de RAM de cada um dos 350 medicamentos da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional foram coletados entre o período de 08/01/2018 e 14/01/2018 de modo a haver coerência nos dados recolhidos.

A ADRReports permitiu identificar o número total de notificações espontâneas de RAM com origem no EEE e com origem em Portugal. No entanto, de modo a impossibilitar o reconhecimento ou identificação da pessoa envolvida na notificação espontânea de RAM a ADRReports apresenta a limitação de não ser possível discriminar o país de origem das notificações se estas forem em número menor que 3 nesse país. Deste modo, só puderam con-

tabilizadas como tendo origem em Portugal o número de notificações espontâneas de RAM por medicamento quando fossem em número igual ou superior a 3. Uma vez que foi impossível distinguir entre os casos em que nenhuma, 1 ou 2 notificações espontâneas de RAM tiveram origem em Portugal, todos estes casos foram contabilizados como não tendo ocorrido nenhuma notificação espontânea de RAM em Portugal para determinado medicamento.

Considerou-se ainda, devido à falta de informação na ADRReports acerca do número de notificações espontâneas de RAM ocorridas por ano, que qualquer notificação espontânea de RAM identificada para um determinado medicamento teve origem durante o período de tempo em que esse medicamento esteve incluído na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

De modo a reduzir um possível enviesamento dos resultados, sempre que foi efetuado algum tipo de análise, retirou-se 1 medicamento de qualquer classe: o Adcetris® (brentuximab vedotina – classe farmacoterapêutica I6.3 – Imunomoduladores) com indicação no tratamento do Linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário e do Linfoma anaplásico de grandes células. Não foi contabilizado este medicamento pois apresentava um valor desproporcionalmente elevado de notificações de RAM em comparação com todos os outros medicamentos. Atualmente a sua comercialização encontra-se suspensa por invocação, por parte de um Estado Membro, do Artº 20 do Regulamento CE nº726/2004, após pedido de parecer à EMA sobre a segurança do medicamento.

O cálculo do número de notificações espontâneas de RAM ocorrido nos restantes países do EEE (EEE-Portugal) foi feito pela subtração das notificações ocorridas em Portugal ao número total de notificações com origem no EEE.

3.2.2.1. *Análise ABC das notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos por medicamento*

A análise ABC ou análise de Pareto, é um método que pode ser usado na classificação de itens de acordo com a sua importância relativa (17). No caso do presente estudo e de acordo com Princípio de Pareto, cerca de 20% dos medicamentos representarão aproximadamente 80% das notificações espontâneas de RAM. Os seguintes 40% dos medicamentos representarão outros 15% do acumulado de notificações espontâneas de RAM e os últimos 40% dos medicamentos já só deverão representar uns meros 5% do acumulado de notificações espontâneas de RAM. Dado o elevado número de medicamentos da lista que serviu de base para o estudo, decidiu-se realizar uma análise ABC, na tentativa de obter um conjunto mais reduzido de medicamentos que pudesse ser alvo de uma análise mais detalhada durante

o intervalo temporal para a realização deste trabalho, mas também para tentativa de identificação de quais mais contribuem para a quantidade de RAM notificadas espontaneamente. Assim, procedeu-se à identificação do conjunto de medicamentos cujo acumulado de notificações espontâneas representa cerca de 80% do número total de notificações espontâneas de RAM (classificados como A), 15% e 5% (classificados como B e C respetivamente).

De acordo com a classificação obtida os medicamentos foram separados em 3 grupos nomeados de Classe A, Classe B e Classe C, para serem sujeitos a posterior análise por grupo ou conjunto de grupos. Embora a análise ABC e resultante classificação tenha sido realizada para Portugal, EEE-Portugal e EEE, na análise estatística apenas os medicamentos das Classes A e B em Portugal foram considerados.

3.2.3. Dados demográficos

Foram obtidos os dados demográficos dos 31 países que constituem o EEE (28 Estados Membro da UE e ainda Islândia, Liechtenstein e Noruega) (10) a partir da base de dados do Gabinete de Estatísticas da União Europeia (Eurostat) disponível em <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database> (18).

Tabela I – Países pertencentes ao Espaço Económico Europeu.

País	Estado Membro da UE	País	Estado Membro da UE	País	Estado Membro da UE
Alemanha	Sim	Estónia	Sim	Luxemburgo	Sim
Áustria	Sim	Finlândia	Sim	Malta	Sim
Bélgica	Sim	França	Sim	Polónia	Sim
Bulgária	Sim	Grécia	Sim	Portugal	Sim
Chipre	Sim	Holanda	Sim	Reino Unido	Sim
Croácia	Sim	Hungria	Sim	República Checa	Sim
Dinamarca	Sim	Irlanda	Sim	Roménia	Sim
Eslováquia	Sim	Itália	Sim	Suécia	Sim
Eslovénia	Sim	Letónia	Sim	Islândia	Não
Espanha	Sim	Lituânia	Sim	Liechtenstein	Não
				Noruega	Não

À data do presente trabalho os países pertencentes ao EEE eram os que foram apresentados na tabela anterior.

A base de dados centralizada do Eurostat recolhe os dados de cada país a partir dos diversos institutos nacionais de estatística e disponibiliza os dados da população total, referida como a população usualmente residente e que representa o número de residentes numa dada área a 1 de janeiro de cada ano. Estes dados contabilizam os óbitos e nascimentos bem

como os fluxos migratórios no decorrer do ano em questão. A população média pode ser calculada pela média aritmética de dois anos consecutivos (18). Para efeitos de estimativa da população total de Portugal e do EEE-Portugal foi calculada a média de 5 anos, abrangendo o período de 1 de janeiro de 2013 a 1 de janeiro de 2017.

3.2.4. Cálculo do indicador - Notificações de suspeitas de Reações Adversas a Medicamentos/Milhão de habitantes/Ano

Um dos indicadores usados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para avaliação e comparação de sistemas de farmacovigilância é a relação do total de Notificações Espontâneas de suspeita de RAM/Milhão habitantes/Ano (19). A partir dos dados obtidos, anteriormente descritos, de totais de notificações espontâneas de RAM por medicamento, dos dados demográficos de população média e do tempo de inclusão de cada medicamento na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, calculou-se então a relação Notificações Espontâneas de RAM/Milhão habitantes/Ano para cada medicamento em Portugal e no EEE-Portugal.

3.3. Análise estatística

Maior parte da análise estatística aos dados obtidos foi realizada recorrendo ao *software* Microsoft Excel 2017[®] e ao pacote de recursos gratuito RealStatistics para Microsoft Excel 2017[®]. Em todos os testes estatísticos foi usado um nível de significância $\alpha=0,05$.

3.3.1. Notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos

Calcularam-se diversos parâmetros estatísticos descritivos da variável Notificações Espontâneas de RAM. Estes parâmetros foram calculados para o EEE, Portugal e EEE-Portugal, considerando a totalidade dos medicamentos em estudo (350) e excetuando o Adcetris[®]. O mesmo cálculo foi realizado para as Classes A e B em Portugal e no EEE-Portugal.

3.3.1.1. Odds ratios

Uma vez que não foi possível obter dados de exposição aos medicamentos sujeitos a monitorização adicional, calculou-se para cada medicamento em Portugal e EEE-Portugal os

respetivos *Odds Ratio* (OR), intervalo de confiança a 95% e significância do OR a partir do valor-p.

O valor de OR é uma medida relativa de associação entre uma exposição e a ocorrência de um determinado desfecho. Representa as chances (*Odds*) de que um desfecho ocorra dado uma determinada exposição, comparada com as chances de ocorrer o mesmo desfecho na ausência da exposição (20). Pode ser usado para determinar as *Odds* relativas da ocorrência do desfecho de interesse dada a exposição à variável de interesse. O OR permite também ser usado para determinar se uma exposição em particular é um fator de risco para um desfecho em particular e comparar a magnitude de vários fatores de risco para esse desfecho (21).

		Ocorrência de um determinado desfecho	
		+	-
Exposição	+	a	b
	-	c	d

Figura 1 – Tabela de contingência 2x2 para cálculo de *Odds Ratio*.

O OR é calculado do seguinte modo:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

Os possíveis resultados e a sua interpretação são os seguintes:

- OR = 1 A exposição não afeta as *Odds* de ocorrer um determinado desfecho;
- OR > 1 A exposição está associada a *Odds* mais elevadas de ocorrer um determinado desfecho;
- OR < 1 A exposição está associada a *Odds* mais baixas de ocorrer um determinado desfecho.

O cálculo dos OR das notificações espontâneas de RAM foi feito com base na tabela de contingência que se apresenta de seguida:

		Notificação originada em	
		EEE-Portugal	Portugal
Reações adversas notificadas ao Medicamento X	a) reações adversas ao medicamento X notificadas em EEE-Portugal		
	b) reações adversas ao Medicamento X notificadas em Portugal		
Reações adversas notificadas para todos os medicamentos exceto o Medicamento X	c) total de reações adversas notificadas em EEE-Portugal exceto as notificadas ao Medicamento X em EEE-Portugal		
	d) total reações adversas notificadas em Portugal exceto as notificadas ao Medicamento X em Portugal		

Figura 2 – Tabela de contingência 2x2 usada para o cálculo dos OR das notificações espontâneas de RAM dos medicamentos em estudo.

3.3.1.2. Intervalo de confiança a 95%

O intervalo de confiança a 95% (IC95%) é usado para estimar a precisão do OR, sendo tanto menor quanto mais preciso for o OR. Ao contrário do valor-p, o IC95% não é uma medida de significância estatística, porém é usado como aproximação da presença de significância estatística no caso em que não se sobreponha ao valor nulo, ou seja, quando $OR=1$. No entanto, é inapropriado interpretar um OR com um IC95% que cruza o valor nulo como prova indicativa de falta de associação entre a exposição e o desfecho (20).

O erro padrão calculou-se do seguinte modo (22):

$$e(\ln OR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

O valor dos limites inferior (LI) e superior (LS) do IC95% foi calculado a partir do OR e do erro padrão (22):

$$LI = e^{\ln OR - 1,96e(\ln OR)}$$

$$LS = e^{\ln OR + 1,96e(\ln OR)}$$

3.3.1.3. Cálculo do valor-p

O valor-p é uma medida da significância estatística que, para uma determinada probabilidade, permite afirmar a Hipótese nula (H_0), no caso do valor-p < 0,05, para 95% de confiança, ou rejeitar H_0 , em favor da Hipótese alternativa (H_A), quando valor-p > 0,05, para 95% de confiança. No caso dos OR a hipótese nula é a de que $OR=1$ ou que o OR não é significativamente diferente de 1. A hipótese alternativa é a de que $OR \neq 1$, portanto o valor de OR é significativamente distinto de 1.

O valor-p para cada OR calculado foi obtido pela realização de um teste de χ^2 .

3.3.1.4. Correlação entre notificações espontâneas de RAM em Portugal e restante Espaço Económico Europeu.

Ao contrário do método de OR utilizado em que se identifica uma possível tendência de haver um igual, maior ou menor número de notificações de RAM por medicamento no EEE-Portugal ou em Portugal, tentou-se uma abordagem não individualizada, medicamento a medicamento, de modo a tentar perceber se, como um todo, o EEE-Portugal se comporta de modo semelhante ou diferente de Portugal no que respeita às notificações espontâneas de RAM em geral. Deste modo, consideraram-se Portugal e EEE-Portugal como duas variáveis distintas cujos diferentes pontos de amostragem correspondiam às notificações espontâneas de RAM de cada medicamento da Classe A e Classe B.

Para medida da associação entre as duas variáveis consideradas calculou-se então o coeficiente de correlação que permite quantificar a intensidade da dependência estatística entre pares de observações.

Optou-se por calcular o coeficiente de correlação - r de Spearman, também conhecido por Ró de Spearman (ρ), por ser um teste não-paramétrico que não acarreta nenhum tipo de suposições acerca do tipo de distribuição dos dados (23) uma vez que, as distribui-

ções das notificações espontâneas de RAM em Portugal e no EEE-Portugal, foram verificadas não seguirem a normalidade. O coeficiente de correlação de Spearman tem ainda a vantagem de poder ser aplicado a variáveis discretas e contínuas e pelo facto de avaliar relações monótonas, sejam elas lineares ou não (24).

O sinal da correlação de Spearman indica qual a direção da associação entre as duas variáveis X e Y. Se Y tende a diminuir quando X aumenta o sinal de r será negativo e a correlação é negativa. Se Y tende a aumentar quando X aumenta então a correlação será positiva e o sinal de r será positivo. A correlação aumenta em magnitude conforme X e Y se aproximem de serem funções monótonas uma da outra. A tabela seguinte indica o grau de correlação que é possível inferir a partir da magnitude de r (23).

Tabela 2 – Interpretação do grau de correlação a partir da magnitude de r.

Magnitude de r	Interpretação
0,90 a 1,00	Muito alta correlação
0,70 a 1,89	Alta correlação
0,50 a 0,69	Moderada correlação
0,30 a 0,49	Baixa correlação
0,00 a 0,29	Pouca ou nenhuma correlação

3.3.1.5. Teste de independência das Notificações espontâneas de RAM em Portugal e restante Espaço Económico Europeu

Na tentativa de estabelecer algum tipo de relação entre o número de notificações espontâneas de RAM em Portugal e EEE-Portugal seguiu-se uma abordagem diferente da tomada no cálculo do coeficiente de correlação.

Para além de se tentar perceber se o comportamento de Portugal e EEE-Portugal segue uma tendência semelhante, pretendeu-se averiguar da existência de associação, ou não, destes dois grupos e se o número de notificações espontâneas de RAM são independentes da área geográfica onde têm origem.

Com esta finalidade foi realizado o teste de Pearson de χ^2 para independência (25,26). Considerou-se como a variável independente o grupo de origem das notificações espontâneas (Portugal e EEE-Portugal) e variável dependente o número de notificações espontâneas de RAM para cada medicamento das Classes A e B.

Apesar de ter sido verificado que o número de notificações espontâneas de RAM não segue uma distribuição normal, é possível usar o teste de Pearson de χ^2 dado o teorema do limite central e pelo facto do teste ser não-paramétrico (26,27). O teste de χ^2 serve para testar a probabilidade de uma determinada distribuição observada de valores se dever ao acaso. Mede quão bom é o grau de ajuste da distribuição observada à distribuição que é esperada se as variáveis forem independentes (26). A hipótese nula é a de que as variáveis são independentes. Para um nível de significância de $\alpha=0,05$, se for obtido um valor- $p < 0,05$, confirma-se H_0 caso contrário rejeita-se H_0 e pode ser afirmada a Hipótese alternativa de que as variáveis são dependentes (27).

No caso em estudo, se for confirmada H_0 então os valores recolhidos relativos às notificações espontâneas de RAM são independentes da área geográfica onde são originadas. Assim, pode-se inferir que na generalidade há diferença no modo como se distribuem pelos vários medicamentos as notificações espontâneas de RAM em Portugal e no EEE-Portugal (28). Do mesmo modo, se for aceite a Hipótese Alternativa e resultar que há associação entre as variáveis, poderá ser inferido que na generalidade não há diferença no modo como as notificações espontâneas de RAM se distribuem pelos diversos medicamentos em Portugal e no EEE-Portugal.

Ressalva-se que a análise que permite verificar quais são os medicamentos que apresentam diferentes níveis de notificação espontânea de reações adversas em relação ao total de cada área geográfica, Portugal e EEE-Portugal, foi calculado através dos *Odds Ratio* pelas tabelas de contingência 2x2 (número de notificações espontâneas de RAM de cada medicamento x número de notificações espontâneas de RAM de todos os outros medicamentos).

3.3.2. Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano

Calcularam-se diversos parâmetros estatísticos descritivos da variável Notificações Espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano. Estes parâmetros foram calculados para o EEE, Portugal e EEE-Portugal, considerando a totalidade dos medicamentos em estudo (350) e excetuando o Adcetris®. O mesmo cálculo foi realizado para as Classes A e B em Portugal e no EEE-Portugal.

3.3.2.1. Odds Ratios

Os OR foram calculados, como foi descrito anteriormente no presente trabalho, tendo por base a tabela de contingência que de seguida se apresenta:

	Notificação originada em	
	EEE-Portugal	Portugal
Notificações de RAM/Milhão habitantes/Ano do Medicamento X	a) Notificações de RAM/Milhão habitantes/Ano do medicamento X em EEE-Portugal	b) Notificações de RAM/Milhão habitantes/Ano do Medicamento X em Portugal
Notificação de RAM/Milhão habitantes/Ano de todos os medicamentos exceto o Medicamento X	c) Total Notificações de RAM/Milhão habitantes/Ano em EEE-Portugal exceto Notificações de RAM/Milhão habitantes/Ano do Medicamento X em EEE-Portugal	d) Total Notificações de RAM/Milhão habitantes/Ano em Portugal exceto as Notificações de RAM/Milhão habitantes/Ano do Medicamento X em Portugal

Figura 3 – Tabela de contingência 2x2 usada para cálculo do OR das Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano dos medicamentos em estudo.

3.3.2.2. Intervalo de confiança a 95%

O cálculo do intervalo de confiança a 95% (IC95%) foi realizado com o mesmo método usado para as notificações espontâneas de RAM.

3.3.2.3. Cálculo do valor-p

O valor-p para cada OR calculado foi obtido pela realização de um teste de χ^2 .

3.3.2.4. Correlação entre Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e restante Espaço Económico Europeu

Tal como para as notificações espontâneas de RAM, também para o indicador Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano se tentou estabelecer a existência de correlação entre a variável Portugal e EEE-Portugal. Recorreu-se, tal como já descrito no presente trabalho, ao cálculo do coeficiente de correlação de Spearman.

3.3.2.5. Teste de independência entre Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e restante Espaço Económico Europeu

Do mesmo modo que em 3.3.1.5, foi realizado um teste de Pearson de χ^2 para independência de variáveis (17,18). Considerou-se como a variável independente o grupo de origem das notificações espontâneas (Portugal e EEE-Portugal) e variável dependente o Número de notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano para cada medicamento das Classes A e B.

No caso em estudo, se for confirmada H_0 então os valores recolhidos relativos às notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano são independentes da área geográfica onde são originadas. Assim, pode-se inferir que na generalidade há diferença no modo como é feita a distribuição pelos vários medicamentos de Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e no EEE-Portugal (28). Do mesmo modo, se for aceite a Hipótese Alternativa e resultar que há associação entre as variáveis, poderá ser inferido que na generalidade não há diferença no modo como as Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano se distribuem pelos diversos medicamentos em Portugal e no EEE-Portugal.

IV - Resultados

4. RESULTADOS

4.1. Medicamentos sujeitos a monitorização adicional

Apresenta-se de seguida a lista dos 350 medicamentos sujeitos a monitorização adicional que serviu de base para o presente estudo, indicando o nome comercial e respetiva substância ativa bem como o motivo porque se encontram incluídos na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional da EMA. De modo a permitir uma melhor perceção de quando foram incluídos na lista, para além do número de meses de inclusão, é também apresentado a informação relativa à data de inclusão.

Tabela 3 – Lista dos 350 medicamentos sujeitos a monitorização adicional, em 15/12/2017, considerados para o presente estudo.

* - grupos de medicamentos com determinada substância ativa ou combinação de substâncias ativas bem como de um medicamento representativo de diversos nomes comerciais associados.

Nome Comercial [®]	Substância(s) Ativa(s)	Motivo de Inclusão	Data de inclusão	Meses desde inclusão	Comerc. em Portugal
Abasaglar (anteriormente Abasria)	Insulina glargina	Novo biológico	Outubro 2014	38	Sim
Acarizax	Extracto normalizado de alérgeno de ácaro do pó doméstico	Novo biológico	Maio 2016	19	Não
Accofil	Filgrastim	Novo biológico	Outubro 2014	38	Sim
Adcetris	Brentuximab vedotin	Nova substância ativa, autorização condicional	Abril 2013	56	Sim
Adempas	Riociguat	Nova substância ativa	Abril 2014	44	Sim
Afstyla	lonoctocog alfa	Nova substância ativa	Janeiro 2017	11	Não
Aitaro	Extracto normalizado de alérgeno de ácaro do pó doméstico	Novo biológico	Junho 2016	18	Não
Akynzeo	Netupitant/palonosetron	Nova substância ativa	Junho 2015	30	Sim
Albumeon	Albumina humana	Novo biológico	Julho 2015	29	Não
Alecensa	Alectinib	Nova substância ativa, autorização condicional	Março 2017	9	Sim
Alprolix	Eftrenonacog alfa	Nova substância ativa	Maio 2016	19	Não
Amgevita	Adalimumab	Novo biológico	Abril 2017	8	Não
Amido hidroxietílico *	amido hidroxietílico	PASS	Janeiro 2014	47	Não
Amitend	Extracto normalizado de alérgeno de ácaro do pó doméstico	Novo biológico	Julho 2016	17	Não
Amitiza 24	Lubiprostone	Nova substância ativa	Setembro 2015	27	Não
Anoro	Brometo de Umeclidínio / Trifenatato de vilanterol	Nova substância ativa, PASS	Junho 2014	42	Sim
Apleek	Etinilestradiol / Gestodeno	PASS	Setembro 2014	39	Não
Atriance	Nelarabina	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Sim
ATryn	Anti-thrombina alfa	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Não
Aubagio	Teriflunomida	Nova substância ativa	Outubro 2013	50	Sim

Axumin	Fluciclovina (I8F)	Nova substância ativa	Junho 2017	6	Não
Bavencio	Avelumab	Nova substância ativa, autorização condicional	Setembro 2017	3	Não
Bemfola	Follitropina alfa	Novo biológico	Maió 2014	43	Sim
Benepali	Etanercept	Novo biológico	Janeiro 2016	23	Sim
Benlysta	Belimumab	PASS	Abril 2013	56	Sim
Besponsa	Inotuzumab ozogamicina	Nova substância ativa	Julho 2017	5	Não
Bexsero	Vacina contra Meningococo grupo-B (rDNA, componente adsorvido)	Nova substância ativa	Abril 2013	56	Sim
Blincyto	Blinatumomab	Nova substância ativa, autorização condicional	Dezembro 2015	24	Não
Blitzima	Rituximab	Novo biológico	Julho 2017	5	Não
Bosulif	Bosutinib	Nova substância ativa, autorização condicional	Abril 2013	56	Sim
Bretaris Genuair	Brometo de Aclidínio	Nova substância ativa, PASS	Abril 2013	56	Sim
Brimica Genuair	Brometo de Aclidínio / Fumarato de Formoterol di-hidratado	PASS	Dezembro 2014	36	Sim
Brineura	Cerliponase alfa	Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais, PASS	Junho 2017	6	Não
Brintellix	Vortioxetina	Nova substância ativa	Fevereiro 2014	46	Sim
Briviact	Brivaracetam	Nova substância ativa	Janeiro 2016	23	Não
Cabometyx	Cabozantinib	Nova substância ativa	Setembro 2016	15	Sim
Caprelsa	Vandetanib	autorização condicional	Abril 2013	56	Não
Carboximaltose Férrica *	Carboximaltose Férrica	PASS	Janeiro 2014	47	Sim
Ceplene	Dicloridrato de histamina	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Não
Cerdelga	Eliglustato	Nova substância ativa, PASS	Fevereiro 2015	34	Não
Chenodeoxycholic acid sigma-tau	Ácido quenodesoxicólico	Autorizado sob circunstâncias excepcionais, PASS	Abril 2017	8	Não
Cidofovir 75 mg/ml Concentrado para Solução para Infusão	Cidofovir	PASS	Maió 2016	19	Não
Cilostazol *	Cilostazol	PASS	Setembro 2013	51	Sim
Cinqaero	Reslizumab	Nova substância ativa	Setembro 2016	15	Não
Cinryze	Inibidor de estearase CI humana	PASS	Abril 2013	56	Não
Ciproterona + Etinilestradiol *	Acetato de Ciproterona e Etinilestradiol	PASS	Agosto 2013	52	Sim
Cloromadinona + Etinilestradiol *	Acetato de Clormadinona + Etinilestradiol	PASS	Junho 2014	42	Sim
Cluvot	Factor de coagulação XIII do plasma humano	Novo biológico	Maió 2015	31	Sim
Coagadex	Human coagulation factor X	Novo biológico	Abril 2016	20	Não
Cometriq	Cabozantinib	Nova substância ativa, autorização condicional	Maió 2014	43	Não
Corlontor	Ivabradina	PASS	Fevereiro 2015	34	Não
Cosentyx	Secukinumab	Nova substância ativa	Fevereiro 2015	34	Sim
Cotellic	Cobimetinib	Nova substância ativa	Dezembro 2015	24	Sim
Cresemba	Isavuconazole	Nova substância ativa	Novembro 2015	25	Não

Cuvitru 200 mg/ml solução para injeção	Imunoglobulina	Novo biológico	Setembro 2017	3	Não
Cyltezo	Adalimumab	Novo biológico	Novembro 2017	1	Não
Cyramza	Ramucirumab	Nova substância ativa	Fevereiro 2015	34	Sim
Daklinza	Daclatasvir	Nova substância ativa, PASS	Setembro 2014	39	Sim
Daliresp	Roflumilaste	PASS	Junho 2013	54	Não
Darzalex	Daratumumab	Nova substância ativa	Junho 2016	18	Sim
Daxas	Roflumilaste	PASS	Junho 2013	54	Não
Defitelio	Defibrotida	Novo biológico, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Novembro 2013	49	Não
Deltyba	Delamanida	Nova substância ativa, autorização condicional	Maio 2014	43	Não
Descovy	Emtricitabina/tenofovir alafenamida	Nova substância ativa	Maio 2016	19	Sim
Dexamed *	Sulfato de Dexanftamina	PASS	Setembro 2014	39	Não
Dinutuximab beta Apeiron	Dinutuximab beta	Novo biológico, Autorizado sob circunstâncias excepcionais, PASS	Maio 2017	7	Não
Domperidona *	Domperidona	PASS	Julho 2014	41	Sim
Duaklir Genuair	Brometo de Aclidínio / Fumarato de Formoterol di-hidratado	PASS	Dezembro 2014	36	Sim
Dupixent	Dupilumab	Nova substância ativa	Outubro 2017	2	Não
Ebymect	Dapagliflozina / metformina	Nova substância ativa	Novembro 2015	25	Não
Eklira Genuair	Brometo de Aclidínio	Nova substância ativa, PASS	Abril 2013	56	Sim
Elaprase	Idursulfase	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Sim
Elocta	Efmoroctocog alfa	Nova substância ativa	Dezembro 2015	24	Não
Elvanse2	Lisdexanfetamina	Nova substância ativa	Abril 2013	56	Não
Empliciti	Elotuzumab	Nova substância ativa	Maio 2016	19	Não
EndolucinBeta	Cloreto de Lutécio (177 Lu)	Nova substância ativa	Julho 2016	17	Não
Entresto	Sacubitril/valsartan	Nova substância ativa	Dezembro 2015	24	Sim
Entyvio	Vedolizumab	Nova substância ativa	Junho 2014	42	Sim
Enurev Breezhaler	Brometo de Glicopirrônio	PASS	Abril 2013	56	Não
Epclusa	Sofosbuvir/velpatasvir	Nova substância ativa	Julho 2016	17	Sim
Eperzan	Albiglutido	Nova substância ativa	Abril 2014	44	Não
Episalvan	Extracto de casca de bétula	Nova substância ativa	Janeiro 2016	23	Não
Erelzi	Etanercept	Novo biológico	Julho 2017	5	Não
Erivedge	Vismodegib	Nova substância ativa	Agosto 2013	52	Sim
Esbriet	Pirfenidona	PASS	Abril 2013	56	Sim
Eurartesim	Di-hidro-artemisinina/Fosfato de piperacina	PASS	Abril 2013	56	Sim
Evoltra	Clofarabina	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Sim
Evotaz	Atazanavir / cobicistato	Nova substância ativa	Julho 2015	29	Não
Exjade	Deferasirox	PASS	Abril 2013	56	Sim
Exviera	Dasabuvir	Nova substância ativa, PASS	Fevereiro 2015	34	Sim
Farydak	Panobinostatato	Nova substância ativa	Setembro 2015	27	Não
Fexeric	Complexo de coordenação de Citrato Férrico	Nova substância ativa, PASS	Outubro 2015	26	Não
Fiasp	Insulina aspártico	Novo biológico	Março 2017	9	Não
FibClot	Fibrinogénio humano	Novo biológico	Julho 2016	17	Não

Fibryga	Fibrinogénio humano	Novo biológico	Julho 2017	5	Não
Firdapse	Amifampridina	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Não
Flixabi	Infliximab	Novo biológico	Junho 2016	18	Sim
Fluenz Tetra	Vacina contra a gripe (viva atenuada, nasal)	Novo biológico	Janeiro 2014	47	Não
Flupirtina *	Flupirtina	PASS	Fevereiro 2014	46	Sim
Fotivda	Tivozanib	Nova substância ativa	Setembro 2017	3	Não
Galafold	Migalastate	Nova substância ativa	Junho 2016	18	Não
GalliaPharm	Cloreto de Germânio (68Ge) /Cloreto de Gálio (68Ga)	Nova substância ativa	Abril 2016	20	Não
Gardasil 9	Vacina contra Papilomavirus Humano 9-valente (recombinante, adsorvido)	Nova substância ativa	Junho 2015	30	Sim
Gazyvaro	Obinutuzumab	Nova substância ativa	Setembro 2014	39	Sim
Genvoya	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida	Nova substância ativa	Dezembro 2015	24	Sim
Gilenya	Fingolimod (cloridrato)	PASS	Abril 2013	56	Sim
Giotrif	Afatinib	Nova substância ativa	Outubro 2013	50	Sim
Glivec	Imatinib	PASS	Setembro 2014	39	Sim
Glybera	Alipogene tiparvovec	Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Não
Glyxambi	Empagliflozina/linagliptina	Nova substância ativa	Mai 2017	7	Não
Grastofil	Filgrastim	Novo biológico	Novembro 2013	49	Não
Harvoni	Ledipasvir/sofosbuvir	Nova substância ativa, PASS	Dezembro 2014	36	Sim
Hetlioz	Tasimelteon	Nova substância ativa	Julho 2015	29	Não
Hexacima	Vacina conjugada (adsorvida) contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa (componente acelular), a hepatite B (ADNr), a poliomielite (inativada) e a Haemophilus influenzae tipo b	Novo biológico	Julho 2013	53	Não
Hexyon	Vacina conjugada (adsorvida) contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa (componente acelular), a hepatite B (ADNr), a poliomielite (inativada) e a Haemophilus influenzae tipo b	Novo biológico	Julho 2013	53	Não
Holoclar	Células epiteliais autólogas de córnea humana expandidas ex vivo contendo células estaminais	Nova substância ativa, autorização condicional	Março 2015	33	Não
HyQvia	Imunoglobulina Normal Humana	Novo biológico	Setembro 2013	51	Não
Iblias	Octocog alfa	Novo biológico	Março 2016	21	Não
Ibrance	Palbociclib	Nova substância ativa	Novembro 2016	13	Sim
Iclusig	Ponatinib	Nova substância ativa	Agosto 2013	52	Sim
Idelvion	Albutrepenonacog alfa	Nova substância ativa	Junho 2016	18	Não
Imbruvica	Ibrutinib	Nova substância ativa	Novembro 2014	37	Sim
Imlygic	Talimogene laherparepvec	Nova substância ativa	Janeiro 2016	23	Não
Imnovid (anteriormente Pomalidomida Celgene)	Pomalidomida	Nova substância ativa, PASS	Setembro 2013	51	Não
Imraldi	Adalimumab	Nova substância ativa	Setembro 2017	3	Não
Imvanex	Vacina contra a varíola (Vírus Vaccinia Ankara - Bavarian Nordic (MVA-BN) modificado vivo)	Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Setembro 2013	51	Não
Increlex	Mecasermina	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Sim

Incresync	Alogliptina/pioglitazona	Nova substância ativa	Outubro 2013	50	Sim
Incruse	Brometo de Umeclidínio	Nova substância ativa, PASS	Maio 2014	43	Sim
Inflectra	Infliximab	Novo biológico	Outubro 2013	50	Sim
Influsplit Tetra3	Vacina contra a gripe (vírião fragmentado, inativado)	Novo biológico	Abril 2013	56	Não
Inhixa	Enoxaparina sódica	Novo biológico	Setembro 2016	15	Não
Insulin lispro Sanofi	Insulina lispro	Novo biológico	Setembro 2017	3	Não
Intuniv	Guanfacina	PASS	Setembro 2015	27	Não
Invokana	Canagliflozina	Nova substância ativa	Dezembro 2013	48	Não
Iqymune	Imunoglobulina normal humana	Novo biológico	Setembro 2016	15	Não
Isomaltósido de Ferro 100 *	Isomaltósido de Ferro 100	PASS	Janeiro 2014	47	Não
Ivabradine Anpharm	Ivabradina	PASS	Setembro 2015	27	Não
Izinova / Eziclen	Sulfato anidro, Sulfato de magnésio heptahidratado, sulfato de potássio	PASS	Junho 2014	42	Não
Jardiance	Empagliflozina	Nova substância ativa	Junho 2014	42	Sim
Jaydess	Levonorgestrel	PASS	Novembro 2013	49	Sim
Jetrea	Ocriplasmina	Nova substância ativa	Abril 2013	56	Sim
Jinarc	Tolvaptano	PASS	Junho 2015	30	Não
Kadcyla	Trastuzumab emtansina	Nova substância ativa	Dezembro 2013	48	Sim
Kalydeco	Ivacaftor	PASS	Abril 2013	56	Não
Kanuma	Sebelipase alfa	Nova substância ativa, PASS	Setembro 2015	27	Não
Kengrexal	Cangrelor	Nova substância ativa	Abril 2015	32	Não
Ketoconazole HRA	Cetoconazole	PASS	Dezembro 2014	36	Não
Kevzara	Sarilumab	Nova substância ativa	Julho 2017	5	Não
Keytruda	Pembrolizumab	Nova substância ativa	Julho 2015	29	Sim
Kisplyx	Lenvatinib	Nova substância ativa	Setembro 2016	15	Não
Kisqali	Ribociclib	Nova substância ativa	Setembro 2017	3	Não
Kolbam (anteriormente Ácido Cólico FGK)	Ácido cólico	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Maio 2014	43	Não
Kovaltry	Octocog alfa	Novo biológico	Março 2016	21	Sim
Kyntheum	Brodalumab	Nova substância ativa	Julho 2017	5	Não
Kyprolis	Carfilzomib	Nova substância ativa	Novembro 2015	25	Não
Lartruvo	Olaratumab	Nova substância ativa, autorização condicional	Novembro 2016	13	Sim
Latuda	Lurasidona	Nova substância ativa	Abril 2014	44	Não
Laventair	Crometo de umeclidínio / Trifenatato de Vilanterol	Nova substância ativa, PASS	Junho 2014	42	Sim
Lemtrada	Alemtuzumab	Novo biológico	Outubro 2013	50	Não
Lenvima	Lenvatinib	Nova substância ativa	Junho 2015	30	Não
Libertek	Roflumilaste	PASS	Junho 2013	54	Não
Lifmior	Etanercept	Novo biológico	Fevereiro 2017	10	Não
Lixiana	Edoxabano	Nova substância ativa	Julho 2015	29	Sim
Lojuxta	Lomitapida	Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Setembro 2013	51	Não
Lonquex	Lipegfilgrastim	Nova substância ativa, PASS	Setembro 2013	51	Sim
Lonsurf	Trifluridina / tipiracilo	Nova substância ativa	Maio 2016	19	Sim

Lumark	Lutécio, isótopo de massa 177	Nova substância ativa	Julho 2015	29	Não
Lusduna	Insulin glargine	Novo biológico	Janeiro 2017	11	Não
Lutathera	Lutécio (177Lu) oxodotreótido	Nova substância ativa	Outubro 2017	2	Não
Lymphoseek	Tilmanocept	Nova substância ativa	Dezembro 2014	36	Não
Lynparza	Olaparib	Nova substância ativa	Fevereiro 2015	34	Sim
MACI4	Cultura de condrócitos autólogos caracterizados aplicados numa matriz	Nova substância ativa	Agosto 2013	52	Não
Maviret	Glecaprevir / pibrentasvir	Nova substância ativa, PASS	Setembro 2017	3	Não
Mekinist	Trametinib	Nova substância ativa	Setembro 2014	39	Sim
Meriofert	Menotrofina	Novo biológico	Março 2015	33	Não
Moventig	Naloxegol	Nova substância ativa	Janeiro 2015	35	Não
Movymia	Teriparatida	Novo biológico	Janeiro 2017	11	Não
Mysimba	Naltrexona / bupropion	PASS	Abril 2015	32	Não
Naglazyme	Galsulfase	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Sim
Natpar	Hormona paratiróide	autorização condicional	Maio 2017	7	Não
Neoparin	Enoxaparina sódica	Novo biológico	Abril 2016	20	Não
Neparvis	Sacubitril / valsartan	Nova substância ativa	Junho 2016	18	Sim
Neuraceq	Florbetabeno (18F)	Nova substância ativa	Março 2014	45	Sim
NexoBrid	Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas em bromelaina	PASS	Abril 2013	56	Não
Ninlaro	Ixazomib	Nova substância ativa, autorização condicional	Novembro 2016	13	Sim
NovoEight	Turoctocog alfa	Nova substância ativa	Dezembro 2013	48	Sim
Nucala	Mepolizumab	Nova substância ativa	Janeiro 2016	23	Sim
Numeta GI6%E *	Alanina, arginina, ácido aspartico, cloreto de cálcio, cisteína, glucose monohidratada, ácido glutâmico, glicina, histidina, isoleucina, leucina monohidratada, lisina monohidratada, acetato de magnésio, metionina, azeite, cloridrato de ornitina, henylalanine, acetato de potássio, prolina, serina, cloreto de sódio, glicerofosfato de sódio, óleo de soja, taurina, treonina, triptofano, tirosina, valina	PASS	Setembro 2014	39	Sim
Nuwiq	Simoctocog alfa	Nova substância ativa	Setembro 2014	39	Sim
Obizur	Susoctocog alfa	Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Novembro 2015	25	Não
Ocaliva	Ácido obeticolico	Nova substância ativa, autorização condicional	Janeiro 2017	11	Sim
Odefsey	Emtricitabina / rilpivirina / tenofovir alafenamida	Nova substância ativa	Junho 2016	18	Sim
Odomzo	Sonidegib	Nova substância ativa	Setembro 2015	27	Não
Ofev	Nintedanib	Nova substância ativa	Fevereiro 2015	34	Sim
Olumiant	Baricitinib	Nova substância ativa	Fevereiro 2017	10	Não
Olysio	Simeprevir	Nova substância ativa, PASS	Junho 2014	42	Sim
Oncaspar	Pegaspargase	Novo biológico	Janeiro 2016	23	Não
Ongentys	Opicapone	Nova substância ativa	Julho 2016	17	Não
Ontruzant	Trastuzumab	Novo biológico	Novembro 2017	1	Não
Opdivo	Nivolumab	Nova substância ativa	Julho 2015	29	Sim
Opsumit	Macitentan	Nova substância ativa	Fevereiro 2014	46	Sim
Optimark	Gadoversetamida	PASS	Abril 2013	56	Não
Orbactiv	Oritavancina	Nova substância ativa	Abril 2015	32	Não

Resultados

Orkambi	Lumacaftor/Ivacaftor	Nova substância ativa, PASS	Dezembro 2015	24	Não
Orphacol	Ácido cólico	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Outubro 2013	50	Não
Osseor	Ranelato de Estrôncio	PASS	Agosto 2013	52	Não
Otezla	Apremilast	Nova substância ativa	Fevereiro 2015	34	Não
Ovaleap	Follitropina alfa	Novo biológico	Novembro 2013	49	Sim
Oxervate	Cenegermina	Nova substância ativa	Julho 2017	5	Não
Óxido Férrico Sacaroso *	Óxido Férrico Sacaroso	PASS	Janeiro 2014	47	Sim
Ozanex	Ozenoxacina	Nova substância ativa	Novembro 2017	1	Não
Panzyga	Imunoglobulina normal humana	Novo biológico	Julho 2016	17	Não
Parsabiv	Etelcalcetido	Nova substância ativa	Novembro 2016	13	Não
Pentrox	Metoxiflurano	PASS	Junho 2016	18	Não
Perjeta	Pertuzumab	Nova substância ativa, PASS	Abril 2013	56	Sim
Pixuvri	Pixantrona	Nova substância ativa, autorização condicional	Abril 2013	56	Sim
Plegridy	Peginterferon beta-1a	Nova substância ativa	Setembro 2014	39	Sim
Portrazza	Necitumumab	Nova substância ativa	Março 2016	21	Não
Praluent	Alirocumab	Nova substância ativa	Outubro 2015	26	Não
Praxbind	Idarucizumab	Nova substância ativa	Dezembro 2015	24	Sim
Procoralan	Ivabradina	PASS	Fevereiro 2015	34	Sim
Protelos	Ranelato de Estrôncio	PASS	Agosto 2013	52	Não
Qtern	Saxagliptina / dapagliflozina	Nova substância ativa	Julho 2016	17	Não
Quinsair	Levofloxacina	PASS	Abril 2015	32	Não
Rapibloc	Landiolol	Nova substância ativa	Julho 2016	17	Não
Raplixa	Fibrinogénio humano / trombina humana	Novo biológico	Abril 2015	32	Não
Ravicti	Fenilbutirato de glicerol	Nova substância ativa, PASS	Janeiro 2016	23	Não
Raxone	Idebenona	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Setembro 2015	27	Não
Reagila	Cariprazina	Nova substância ativa	Julho 2017	5	Não
Refixia	Nonacog beta pegol	Nova substância ativa, PASS	Junho 2017	6	Não
Rekovelte	Folitropina delta	Novo biológico	Maio 2017	7	Não
Relvar Ellipta	Furoato de Fluticasona/Trifenatato de Vilanterol	Nova substância ativa, PASS	Dezembro 2013	48	Sim
Remsima	Infliximab	Novo biológico	Outubro 2013	50	Sim
Repatha	Evolocumab	Nova substância ativa	Setembro 2015	27	Não
Respreeza	Inibidor da alfa I -proteínase humana	Novo biológico	Setembro 2015	27	Sim
Revestive	Teduglutido	PASS	Abril 2013	56	Não
Revinty Ellipta	Furoato de Fluticasona/Trifenatato de Vilanterol	PASS	Maio 2014	43	Sim
Revlimid	Lenalidomida	PASS	Junho 2014	42	Sim
Rezolsta	Darunavir/cobicistato	Nova substância ativa	Fevereiro 2015	34	Sim
Ritemvia	Rituximab	Novo biológico	Julho 2017	5	Não
Rixathon	Rituximab	Novo biológico	Junho 2017	6	Não
Riximyo	Rituximab	Novo biológico	Junho 2017	6	Não
Rixubis	Nonacog gamma	Novo biológico	Fevereiro 2015	34	Não
Rolufta	Umeclidínio	Nova substância ativa, PASS	Março 2017	9	Não
Roteas	Edoxabano	Nova substância ativa	Maio 2017	7	Não

Rydapt	Midostaurina	Nova substância ativa	Outubro 2017	2	Não
Saxenda	Liraglutido	Novo biológico	Abril 2015	32	Sim
Scenesse	Afamelanotido	Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Janeiro 2015	35	Não
Seasonique	Levonorgestrel / Etinilestradiol	PASS	Junho 2015	30	Não
Seebri Breezhaler	Brometo de Glicopirrônio	PASS	Abril 2013	56	Sim
Senshio	Ospemifeno	Nova substância ativa, PASS	Fevereiro 2015	34	Não
Sirturo	Bedaquilina	Nova substância ativa, autorização condicional	Março 2014	45	Não
Sivextro	Fosfato de Tedizolida	Nova substância ativa	Abril 2015	32	Sim
Solymbic	Adalimumab	Novo biológico	Abril 2017	8	Não
SomaKit TOC	Edotreótido	Nova substância ativa	Dezembro 2016	12	Sim
Somatropina Biopartners	Somatropina	Novo biológico	Setembro 2013	51	Não
Sonazoid pó	Perflurobutano	Nova substância ativa	Novembro 2016	13	Não
Sovaldi	Sofosbuvir	Nova substância ativa, PASS	Fevereiro 2014	46	Sim
Spectrila	Asparaginase	Novo biológico	Janeiro 2016	23	Não
Spedra	Avanafil	Nova substância ativa	Agosto 2013	52	Sim
Spherox	Cultura esférica de condrócitos humanos autólogos aplicados numa matriz	Nova substância ativa	Julho 2017	5	Não
Spinraza	Nusinersen	Nova substância ativa	Junho 2017	6	Não
Spiolto Respimat	Brometo de Tiotrópio monohidratado / Cloridrato de Olodaterol	Nova substância ativa	Setembro 2016	15	Sim
Stivarga	Regorafenib	Nova substância ativa	Setembro 2013	51	Sim
Strensiq	Astotase alfa	Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Setembro 2015	27	Não
Stribild	Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil	Nova substância ativa	Julho 2013	53	Sim
Strimvelis	Fração celular autóloga enriquecida com CD34+ que contém células CD34+ transduzidas com vetor retroviral que codifica a sequência cADN da adenosina desaminase (ADA) humana a partir de células (CD34+) estaminais/progenitoras hematopoéticas humanas	Nova substância ativa, PASS	Junho 2016	18	Não
Striverdi Respimat	Olodaterol	Nova substância ativa, PASS	Fevereiro 2015	34	Sim
Suliqua	Insulina glargina / lixisenatido	Nova substância ativa	Março 2017	9	Não
Sylvant	Siltuximab	Nova substância ativa, PASS	Junho 2014	42	Sim
Symtuza	Darunavir / cobicistato / emtricitabine / tenofovir alafenamida	Nova substância ativa	Outubro 2017	2	Não
Synjardy	Empagliflozina / metformina	Nova substância ativa	Junho 2015	30	Não
Tafinlar	Dabrafenib	Nova substância ativa	Setembro 2013	51	Sim
Tagrisso	Osimertinib	Nova substância ativa	Fevereiro 2016	22	Sim
Taltz	Ixekizumab	Nova substância ativa	Mai 2016	19	Sim
Targocid *	Teicoplanina	PASS	Fevereiro 2014	46	Não
Tecentriq	Atezolizumab	Nova substância ativa	Outubro 2017	2	Não
Terrosa	Teriparatida	Novo biológico	Janeiro 2017	11	Não
Thiosix	Tioguanina	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Mai 2015	31	Não

Thorinane	Enoxaparina sódica	Novo biológico	Setembro 2016	15	Não
Tiocolquicosido *	Tiocolquicosido	PASS	Janeiro 2014	47	Sim
Tivicay	Dolutegravir	Nova substância ativa	Fevereiro 2014	46	Sim
Tookad	Padeliporfina	Nova substância ativa	Novembro 2017	1	Não
Tovanor Breezhaler	Brometo de Glicopirrônio	PASS	Abril 2013	56	Sim
Translarna	Atalureno	Nova substância ativa, autorização condicional	Setembro 2014	39	Não
Tremfya	Guselkumab	Nova substância ativa	Novembro 2017	1	Não
Triumeq	Dolutegravir/abacavir/lamivudina	Nova substância ativa	Outubro 2014	38	Sim
Truberzi	Eluxadolina	Nova substância ativa	Outubro 2016	14	Não
Trulicity	Dulaglutido	Nova substância ativa	Dezembro 2014	36	Sim
Trumenba	Vacina contra Meningococo grupo-B (recombinante, componente adsorvido)	Nova substância ativa	Junho 2017	6	Sim
Truxima	Rituximab	Novo biológico	Março 2017	9	Sim
Tuxella	Rituximab	Novo biológico	Julho 2017	5	Não
Tybost	Cobicistato	Nova substância ativa	Outubro 2013	50	Não
Tysabri	Natalizumab	PASS	Abril 2013	56	Sim
Ultibro Breezhaler	Indacaterol / Brometo de Glicopirrônio	PASS	Outubro 2013	50	Sim
Ulnar Breezhaler	Indacaterol / Brometo de Glicopirrônio	PASS	Julho 2014	41	Não
Uptravi	Selexipag	Nova substância ativa	Junho 2016	18	Não
Vacina contra o vírus da gripe H5N1 Astra-Zeneca	Vacina contra a gripe pandémica (H5N1) (viva atenuada, nasal)	Nova substância ativa, autorização condicional	Junho 2016	18	Não
Valproato de Sódio *	Valproato de sódio, Ácido valpróico, Valproato semi-sódico, Valpromida	PASS	Janeiro 2015	35	Sim
Vargatef	Nintedanib	Nova substância ativa	Dezembro 2014	36	Sim
Varuby	Rolapitant	Nova substância ativa	Maio 2017	7	Não
Vaxelis	Vacina conjugada (adsorvida) contra a difteria, o tétano, a tosse convulsa (componente acelular), a hepatite B (ADNr), a poliomielite (inativada) e a Haemophilus influenzae tipo b	Novo biológico	Fevereiro 2016	22	Não
Vaxigrip Tetra	Vacina contra a gripe (virião fragmentado, inativado)	Novo biológico	Setembro 2016	15	Não
Vedrop	Tocofersolano	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Não
Velphoro	Mistura de Ferro-(III) Polinuclear-oxihidróxido, sacarose e amidos	Nova substância ativa	Setembro 2014	39	Sim
Veltassa	Patirómero	Nova substância ativa	Setembro 2017	3	Não
Vemlidy	Tenofovir alafenamida	Nova substância ativa	Janeiro 2017	11	Não
Venclyxto	Venetoclax	Nova substância ativa, autorização condicional	Dezembro 2016	12	Não
Vepacel	Vacina contra a pré-pandemia da gripe (H5N1) (virião total, inativado, preparado em cultura de células)	Nova substância ativa	Abril 2013	56	Não
VeraSeal	Fibinogénio humano / Trombina humana	Novo biológico	Novembro 2017	1	Não
Vibativ	Telavancina	PASS	Maio 2014	43	Não
Viekirax	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	Nova substância ativa, PASS	Fevereiro 2015	34	Sim
Vihuma	Simoctocog alfa	Nova substância ativa	Abril 2017	8	Não
Vimizim	Elosulfase alfa	Nova substância ativa, PASS	Junho 2014	42	Sim
Vipdomet	Alogliptina / metformina	Nova substância ativa	Outubro 2013	50	Sim

Vipidia	Alogliptina	Nova substância ativa	Outubro 2013	50	Sim
Vizamyl	Flutemetamol (18F)	Nova substância ativa	Setembro 2014	39	Não
Vokanamet	Canagliflozina / cloridrato de metformina	Nova substância ativa	Maio 2014	43	Não
Voncento	Factor VIII de coagulação humano /Factor von Willebrand humano	Novo biológico	Outubro 2013	50	Não
Vosevi	Sofosbuvir / velpatasvir / voxilaprevir	Nova substância ativa, PASS	Setembro 2017	3	Sim
Vyndaquel	Tafamidis	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Sim
Wakix	Cloridrato de Pitolisant	Nova substância ativa, PASS	Abril 2016	20	Não
Xadago	Safinamida	Nova substância ativa	Março 2015	33	Sim
Xagrid	Anagrelida	Autorizado sob circunstâncias excepcionais	Abril 2013	56	Sim
Xalkori	Crizotinib	Nova substância ativa	Abril 2013	56	Sim
Xarelto	Rivaroxabano	PASS	Julho 2013	53	Sim
Xeljanz	Tofacitinib	Nova substância ativa	Abril 2017	8	Sim
Xermelo	Telotristate	Nova substância ativa	Setembro 2017	3	Não
Xgeva	Denosumab	Novo biológico	Abril 2013	56	Sim
Xigduo	Dapagliflozina / metformina	Nova substância ativa	Fevereiro 2014	46	Sim
Xofigo	Dicloreto de Rádio - Ra 223	Nova substância ativa	Dezembro 2013	48	Sim
Xoterna Breezhaler	Indacaterol / Brometo de Glicopirrónio	PASS	Outubro 2013	50	Sim
Xtandi	Enzalutamida	Nova substância ativa	Agosto 2013	52	Sim
Xultophy	Insulina degludec / liraglutido	Novo biológico	Outubro 2014	38	Não
Xydalba	Dalbavancina	Nova substância ativa	Março 2015	33	Não
Yanimo Respiant	Brometo de Tiotrópio monohidratado / Cloridrato de Olodaterol	Nova substância ativa	Setembro 2016	15	Não
Yervoy	Ipilimumab	PASS	Abril 2013	56	Sim
Zalmoxis	Células T alogénicas geneticamente modificadas com um vetor retroviral que codifica uma forma truncada do recetor de baixa afinidade para fator de crescimento de nervo humano (Δ LNGFR) e a timidina cinase do vírus herpes simplex I (HSV-TK Mut2)	Nova substância ativa, autorização condicional	Setembro 2016	15	Não
Zavicefta	Ceftazidima / avibactam	Nova substância ativa	Julho 2016	17	Não
Zejula	Niraparib	Nova substância ativa	Novembro 2017	1	Não
Zepatier	Elbasvir / grazoprevir	Nova substância ativa	Setembro 2016	15	Sim
Zerbaxa	Ceftolozano / tazobactam	Nova substância ativa	Setembro 2015	27	Sim
Zevtera 500	Ceftobiprole medocaril sódico	Nova substância ativa	Junho 2016	18	Não
Zinbryta	Daclizumab	Novo biológico	Julho 2016	17	Não
Zinplava	Bezlotoxumab	Nova substância ativa	Fevereiro 2017	10	Não
Zoely	Nomegestrol/Estradiol	PASS	Janeiro 2014	47	Sim
Zurampic	Lesinurad	Nova substância ativa, PASS	Março 2016	21	Não
Zydelig	Idelalisib	Nova substância ativa	Outubro 2014	38	Sim
Zykadia	Ceritinib	Nova substância ativa	Maio 2015	31	Sim

Apenas se encontram atualmente comercializados em Portugal 146 (41,7%) dos 350 medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

Na tabela seguinte é apresentado um resumo acerca dos motivos para inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

Tabela 4 – Motivos de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

Motivo de Inclusão	Número de medicamentos	Média meses inclusão	Meses mais antigo	Meses mais recente
Autorização condicional	2 (0,57%)	31,5	56,0	7,0
Autorizado sob circunstâncias excepcionais	15 (4,28%)	51,1	56,0	27,0
Autorizado sob circunstâncias excepcionais, PASS	1 (0,28%)	8,0	8,0	8,0
Nova substância ativa	152 (43,42%)	26,4	56,0	1,0
Nova substância ativa, autorização condicional	17 (4,85%)	28,8	56,0	3,0
Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	6 (1,71%)	40,8	56,0	25,0
Nova substância ativa, Autorizado sob circunstâncias excepcionais, PASS	1 (0,28%)	6,0	6,0	6,0
Nova substância ativa, PASS	31 (8,85%)	33,6	56,0	3,0
Novo biológico	64 (18,28%)	23,8	56,0	1,0
Novo biológico, Autorizado sob circunstâncias excepcionais	1 (0,28%)	49,0	49,0	49,0
Novo biológico, Autorizado sob circunstâncias excepcionais, PASS	1 (0,28%)	7,0	7,0	7,0
PASS	59 (16,85%)	45,1	56,0	18,0
TOTAL	350			

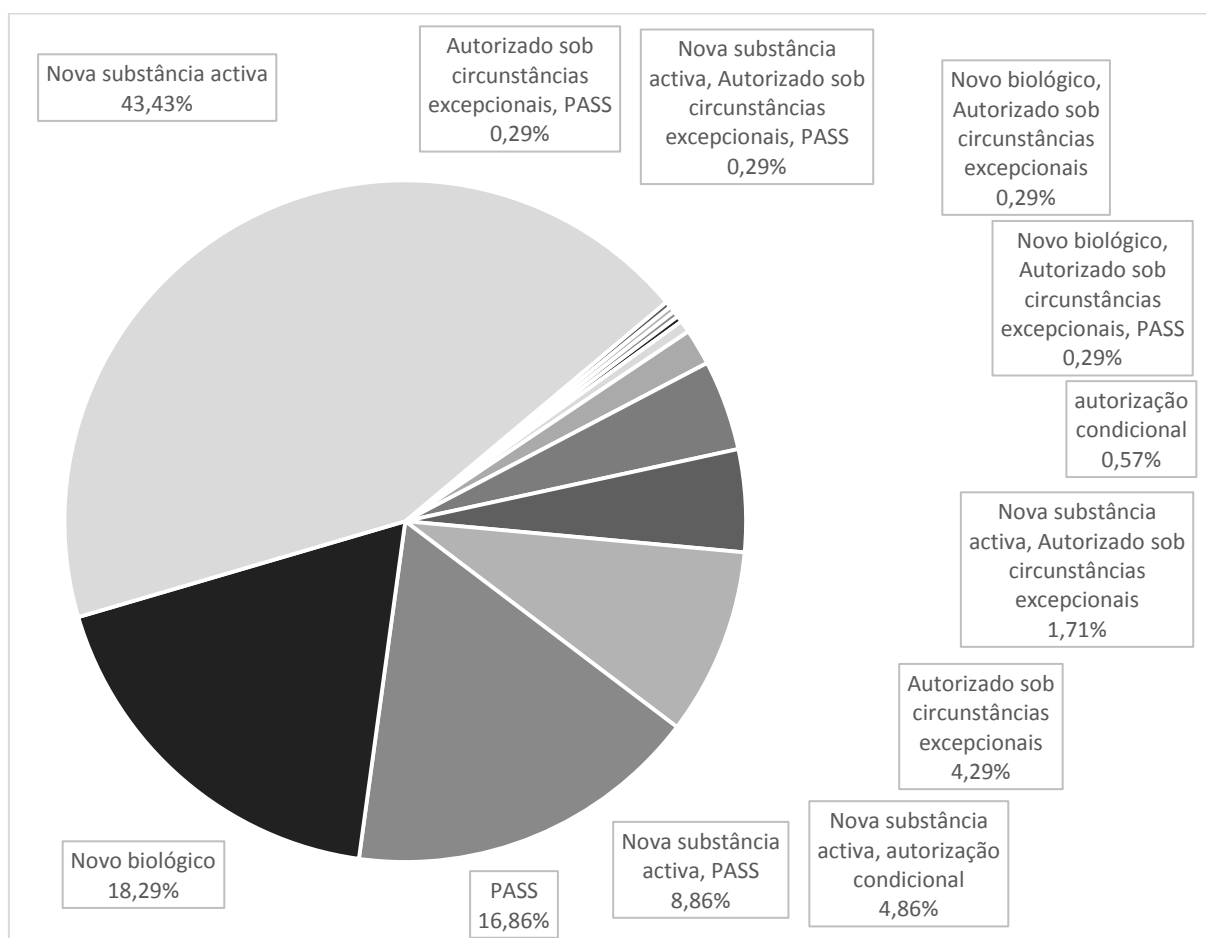


Figura 4 – Motivos de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

Na tabela seguinte apresentam-se as indicações/áreas terapêuticas dos medicamentos representantes da Classe A em Portugal.

Tabela 5 – Medicamentos Classe A em Portugal. Substância ativa, classe farmacoterapêutica e indicação terapêutica.

Medicamento (®)	Substância ativa	Classe farmacoterapêutica	Indicação / Área Terapêutica
Harvoni	Ledipasvir/sofosbuvir	1.3.2 Outros antivíricos	Infecção Hepatite C Crónica
Valproato *	Valproato de sódio, Ácido valpróico, Valproato semi-sódico, Valpromida	2.6 Antiepilépticos e anticonvulsivantes	Epilésias generalizadas e parciais; Tratamento episódios maníacos em doença bipolar; Profilaxia de enxaqueca
Sovaldi	Sofosbuvir	1.3.2 Outros antivíricos	Infecção Hepatite C Crónica
Bexsero	Vacina contra Meningococo grupo-B (rDNA, componente adsorvido)	18.1 Vacinas (simples e conjugadas)	Meningite Meningocócica
Gilena	Fingolimod (cloridrato)	16.3 Imunomoduladores	Esclerose múltipla
Xarelto	Rivaroxabano	4.3.1.4 Outros anticoagulantes	Artroplastia de substituição; Tromboembolismo venoso
Thiocolchicoside *	Tiocolquicosido	2.3.1 Ação central	Tratamento adjuvante de contraturas musculares em patologia aguda da coluna
Revlimid	Lenalidomida	16.3 Imunomoduladores	Linfoma das células do manto; Mieloma múltiplo; Síndromes mielodisplásicas
Tysabri	Natalizumab	16.3 Imunomoduladores	Esclerose múltipla
Ferro intravenoso *	Carboximaltose Férrica	4.1.1 Compostos de ferro	Tratamento da anemia por deficiência de ferro
Glivec	Imatinib	16.1.8 Inibidores das tirosinases	Dermatofibrosarcoma; GIST; síndrome hipereosinofílica; Leucemia mieloide crónica BCR-ABL positiva; Mielodisplasias mieloproliferativas; Leucemia-linfoma linfoblástica das células precursoras
Protelos	Ranelato de Estrôncio	9.6.5 Outros	Osteoporose pós-menopáusia
Keytruda	Pembrolizumab	16.3 Imunomoduladores	Carcinoma do pulmão de não-pequenas células; Doença de Hodgkin; Melanoma
Yervoy	Ipilimumab	16.3 Imunomoduladores	Melanoma
Zydelig	Idelalisib	16.1.9 Outros citotóxicos	Leucemia linfocítica crónica das células-B; Linfoma não-Hodgkin
Inflectra	Infliximab	16.3 Imunomoduladores	Artrite psoriática; artrite reumatóide, Colite ulcerativa; Doença de Crohn; psoríase; espondilite anquilosante
Ferro intravenoso *	Óxido Férrico Sacarado	4.1.1 Compostos de ferro	Deficiência de ferro
Domperidona *	Domperidona	6.3.1 Modificadores da motilidade gástrica ou procinéticos	Alívio sintomas náuseas e vômitos
Exjade	Deferasirox	17 Medicamentos usados no tratamento de intoxicações	Beta-Talassémia, Sobrecarga crónica de Ferro
Aubagio	Teriflunomida	16.3 Imunomoduladores	Esclerose múltipla
Flupirtine *	Flupirtina	2.10 Analgésicos e antipiréticos	Dor aguda em adultos
Osseor	Ranelato de Estrôncio	9.6.5 Outros	Osteoporose pós-menopáusia
Entresto	Sacubitril/valsartan	3.4.2.2 Antagonistas dos receptores da angiotensina; 3.4.6 Outros	Insuficiência cardíaca de longa duração
Viekirax	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	1.3.2 Outros antivíricos	Infecção Hepatite C Crónica
Exviera	Dasabuvir	1.3.2 Outros antivíricos	Infecção Hepatite C Crónica
Xalkori	Crizotinib	16.1.8 Inibidores das tirosinases	Carcinoma do pulmão de não-pequenas células
Xtandi	Enzalutamida	16.2.2.2 Antiandrogénios	Neoplasias prostáticas
Perjeta	Pertuzumab	16.3 Imunomoduladores	Neoplasias mamárias
Tivicay	Dolutegravir	1.3.2 Outros antivíricos	Infecção HIV

4.2. Notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos

O número total de notificações espontâneas de RAM a medicamentos da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional excetuando o Adcetris[®], registados pela Eu-draVigilance no EEE até 14 de janeiro de 2018, foi de 145.579.

Verifica-se que número de total de notificações foi cerca de 74 vezes mais baixo em Portugal (1932 notificações espontâneas, 1,3%) do que no conjunto dos restantes países do EEE (143.653 notificações espontâneas, 98,7%).

Tabela 6 – Totais de notificações espontâneas de RAM em Portugal e no restante EEE (exceto Adcetris[®]).

Notificações espontâneas de RAM		
Portugal	1 932	(1,3%)
EEE-Portugal	143 653	(98,7%)
EEE	145 579	

De seguida apresenta-se a lista do número de notificações espontâneas de RAM para cada medicamento:

Tabela 7 – Notificações espontâneas de RAM por medicamento.

PT – Portugal; EEE-PT – Espaço Económico Europeu exceto Portugal; EEE – Espaço Económico Europeu.

* – grupos de medicamentos com determinada substância ativa ou combinação de substâncias ativas bem como de um medicamento representativo de diversos nomes comerciais associados.

Nome Comercial [®]	PT	EEE-PT	EEE	Nome Comercial [®]	PT	EEE-PT	EEE	Nome Comercial [®]	PT	EEE-PT	EEE
Abasaglar (previously Abasria)	-	173	173	Idelvion	-	13	13	Reagila	-	0	-
Acarizax	-	-	-	Imbruvica	15	1 503	1 518	Refixia	-	0	-
Accofil	-	33	33	Imlygic	-	21	21	Rekovellet	-	4	4
Adcetris	6	691522	691528	Imnovid (formerly Pomalidomide Celgene)	-	390	390	Relvar Ellipta	6	565	571
Adempas	4	175	179	Imraldi	-	-	-	Remsima	15	827	842
Afstyla	-	-	-	Imvanex	-	1	1	Repatha	-	646	646
Aitaro	-	-	-	Increlex	-	48	48	Respreeza	-	14	14
Akynzeo	-	14	14	Incruse	-	71	71	Revestive	4	63	67
Albumeon	-	-	-	Infectra	27	960	987	Revinty Ellipta	-	41	41
Alecensa	7	47	54	Influplit Tetra3	-	-	-	Revlimid	69	6 707	6 776
Alprolix	-	10	10	Inhixa	-	2	2	Rezolsta	-	91	91
Amgevita	-	-	-	Insulin lispro Sanofi	-	-	-	Ritemvia	-	-	-
Amido hidroxietílico *	-	-	-					Rixathon	-	5	5

Amitend	-	-	-	Intuniv	-	130	130	Riximyo	-	-	-
Amitiza 24 *	-	-	-	Invokana	-	271	271	Rixubis	-	-	-
Anoro	-	120	120	Iqymune	-	-	-	Rolufta	-	-	-
Apleek	-	-	-	Isomaltósido de Ferro 100 *	7	867	874	Roteas	-	-	-
Atriance	-	48	48	Ivabradine Anpharm	-	-	-	Rydapt	-	1	1
ATryn	-	-	-	Izinova / Eziclen	-	-	-	Saxenda	-	93	93
Aubagio	21	1 786	1 807	Jardiance	-	897	897	Scenesse	-	1	1
Axumin	-	-	-	Jaydess	-	-	-	Seasonique	-	-	-
Bavencio	-	4	4	Jetrea	-	266	266	Seebri Breezhaller	7	459	466
Bemfola	-	25	25	Jinarc	-	92	92	Senshio	-	53	53
Benepali	5	386	391	Kadcyla	13	559	572	Sirturo	-	14	14
Benlysta	3	273	276	Kalydeco	-	245	245	Sivextro	-	14	14
Besponsa	-	8	8	Kanuma	-	13	13	Solymbic	-	-	-
Bexsero	102	6 049	6 151	Kengrexal	-	-	-	SomaKit TOC	-	3	3
Blincyto	-	118	118	Ketoconazole HRA	-	-	-	Somatropin Biopartners	-	2	2
Blitzima	-	-	-	Kevzara	-	1	1	Sonazoid powder *	-	-	-
Bosulif	4	192	196	Keytruda	38	1 065	1 103	Sovaldi	133	1 650	1 783
Bretaris Genuair	7	139	146	Kisplyx	-	-	-	Spectrila	-	-	-
Brimica Genuair	-	65	65	Kisqali	-	12	12	Spedra	-	40	40
Brineura	-	2	2	Kolbam (previously Cholic Acid FGK)	-	-	-	Spherox	-	-	-
Brintellix	5	747	752	Kovaltry	-	17	17	Spinraza	-	40	40
Briviact	-	142	142	Kyntheum	-	4	4	Spiolto Respimat	-	-	-
Cabometyx	-	102	102	Kyprolis	4	428	432	Stivarga	-	845	845
Caprelsa	-	114	114	Lartruvo	-	25	25	Strensiq	-	-	-
Carboximaltose Férrica *	48	1 081	1 129	Latuda	-	100	100	Stribild	9	409	418
Ceplene	-	-	-	Laventair	-	-	-	Strimvelis	-	-	-
Cerdelga	-	13	13	Lemtrada	-	1 359	1 359	Striverdi Respimat	-	-	-
Chenodeoxycholic acid sigma-tau	-	-	-	Lenvima	3	103	106	Suliqua	-	-	-
Cidofovir 75 mg/ml Concentrate for Solution for Infusion	-	-	-	Libertek	-	16	16	Sylvant	-	5	5
Cilostazol *	-	553	553	Lifmior	-	-	-	Symtuza	-	-	-
Cinqaero	-	15	15	Lixiana	-	751	751	Synjardy	-	147	147
Cinryze	-	35	35	Lojuxta	-	16	16	Tafinlar	-	604	604
Ciproterona + Etinilestradiol *	10	2 379	2 389	Lonquex	-	249	249	Tagrisso	5	182	187
Cloromadinona + Etinilestradiol *	5	502	507	Lonsurf	-	225	225	Taltz	-	154	154
Cluvot	-	-	-	Lumark	-	-	-	Targocid *	15	1 877	1 892
Coagadex	-	-	-	Lusduna	-	-	-	Tecentriq	-	-	-
Cometriq	-	34	34	Lutathera	-	7	7	Terrosa	-	-	-
Corlentor	-	78	78	Lymphoseek	-	5	5	Thiosix	-	-	-
Cosentyx	9	1 543	1 552	Lynparza	-	370	370	Thorinane	-	-	-
Cotellic	-	341	341	MACI4	-	55	55	Tiocolquicosido *	73	1 002	1 075
Cresemba	-	29	29	Maviret	-	61	61	Tivicay	16	393	409
Cuvitru 200 mg/ml solution for injection	-	-	-	Mekinist	-	355	355	Tookad	-	-	-
Cyltezo	-	-	-	Meriofert	-	-	-	Tovanor Breezhaller	3	23	26
Cyramza	-	157	157	Moventig	-	16	16	Translarna	-	19	19
Daklinza	6	562	568	Movymia	-	-	-	Tremfya	-	-	-

Resultados

Daliresp	-	-	-	Mysimba	-	78	78	Triumeq	13	526	539
Darzalex	4	308	312	Naglazyme	3	116	119	Truberzi	-	-	-
Daxas	-	551	551	Natpar	-	-	-	Trulicity	-	766	766
Defitelio	-	58	58	Neoparin	-	-	-	Trumenba	-	4	4
Delytba	-	13	13	Neparvis	-	5	5	Truxima	4	35	39
Descovy	-	108	108	Neuraceq	-	5	5	Tuxella	-	-	-
Dexamed *	-	239	239	NexoBrid	-	7	7	Tybost	-	1	1
Dinutuximab beta	-	-	-	Ninlaro	-	35	35	Tysabri	65	4 700	4 765
Apeiron	-	-	-	NovoEight	-	22	22	Ultibro Breezha- ler	9	777	786
Domperidona *	24	1 475	1 499	Nucala	-	212	212	Ulunar Breezha- ler	-	35	35
Duaklir Genuair	3	83	86	Numeta G16%E *	-	-	-	Uptravi	-	89	89
Dupixent	-	4	4	Nuwiq	-	21	21	Valproato de Sódio *	149	12 449	12 598
Ebymect	-	181	181	Obizur	-	10	10	Vargatef	-	140	140
Eklira Genuair	-	1	1	Ocaliva	-	20	20	Varuby	-	2	2
Elaprase	4	131	135	Odefsey	-	26	26	Vixelis	-	6	6
Elocta	-	20	20	Odomzo	-	0	0	Vaxigrip Tetra	-	-	-
Elvanse2	-	-	-	Ofev	9	465	474	Vedrop	-	-	-
Empliciti	-	33	33	Olumiant	-	91	91	Velphoro	6	47	53
EndolucinBeta	-	-	-	OLYSIO	-	508	508	Veltassa	-	1	1
Entresto	19	2 063	2 082	Oncaspar	-	217	217	Vemlidy	-	1	1
Entyvio	-	1 011	1 011	Ongentys	-	34	34	Venclyxto	-	52	52
Enurev Breezhaler	-	3	3	Ontruzant	-	-	-	Vepacel	-	-	-
Epclusa	6	200	206	Opdivo	13	2 440	2 453	VeraSeal	-	-	-
Eperzan	-	9	9	Opsumit	-	475	475	Vibativ	-	-	-
Episalvan	-	-	-	Optimark	-	4	4	Viekirax	19	1 230	1 249
Erelzi	-	11	11	Orbactiv	-	-	0	Vihuma	-	-	-
Erivedge	4	242	246	Orkambi	10	170	180	Vimizim	-	119	119
Esbriet	15	1 234	1 249	Orphacol	-	-	-	Vipdomet	-	40	40
Eurartesim	-	54	54	Osseor	20	93	113	Vipidia	-	67	67
Evoltra	3	220	223	Otezla	-	646	646	Vizamyl	-	3	3
Evotaz	-	17	17	Ovaleap	-	17	17	Vokanamet	-	29	29
Exjade	22	1 552	1 574	Oxervate	-	-	-	Voncento	-	11	11
Exviera	18	1 081	1 099	Óxido Férrico Sacarosado *	27	691	718	Vosevi	-	4	4
Farydak	-	101	101	Ozanex	-	-	-	Vyndaqel	-	34	34
Fexeric	-	-	-	Pandemic influen- za vaccine H5N1 AstraZeneca	-	-	-	Wakix	-	21	21
Fiasp	-	32	32	Panzyga	-	-	-	Xadago	4	104	108
FibClot	-	-	-	Parsabiv	-	54	54	Xagrid	6	674	680
Fibryga	-	-	-	Penthrox	-	-	-	Xalkori	18	706	724
Firdapse	-	26	26	Perjeta	16	1 045	1 061	Xarelto	75	25 198	25 273
Flixabi	-	4	4	Pixuvri	-	37	37	Xeljanz	-	89	89
Fluenz Tetra	-	753	753	Plegridy	7	803	810	Xermelo	-	-	-
Flupirtina *	20	954	974	Portrazza	-	8	8	Xgeva	6	3 090	3 096
Fotivda	-	-	-	Praluent	-	337	337	Xigduo	-	229	229
Galafold	-	5	5	Praxbind	-	162	162	Xofigo	12	515	527
GalliaPharm	-	-	-	Procoralan	14	992	1 006	Xoterna Bree- zhaler	-	51	51
Gardasil 9	10	486	496	Protelos	39	1 235	1 274	Xtandi	18	1 185	1 203
Gazyvaro	5	451	456	Qtern	-	2	2	Xultophy	-	64	64
Genvoya	-	175	175	Quinsair	-	4	4	Xydalba	-	11	11
Gilenya	76	5 885	5 961	Rapibloc	-	-	-	Yanimo Res- pimat	-	-	-
Giotrif	8	642	650								

Glivec	40	4 941	4 981	Raplixa	-	-	-	Yervoy	38	1 790	1 828
Glybera	-	-	-	Ravicti	-	-	-	Zalmoxis	-	-	-
Glyxambi	-	1	1	Raxone	-	6	6	Zavicefta	-	32	32
Grastofil	-	18	18	Reagila	-	-	-	Zejula	-	1	1
Harvoni	280	1 519	1 799	Refixia	-	-	-	Zepatier	7	190	197
Hetlioz	-	1	1	Rekovelte	-	4	4	Zerbaxa	4	58	62
Hexacima	-	-	-	Protelos	39	1 235	1 274	Zevtera 500	-	-	-
Hexyon	3	833	836	Qtern	-	2	2	Zinbryta	-	173	173
Holoclar	-	-	-	Quinsair	-	4	4	Zinplava	-	2	2
HyQvia	-	120	120	Rapibloc	-	-	-	Zoely	14	576	590
Iblias	-	-	-	Raplixa	-	-	-	Zurampic	-	-	-
Ibrance	4	487	491	Ravicti	-	-	-	Zydelig	35	996	1 031
Iclusig	-	464	464	Raxone	-	6	6	Zykadia	-	144	144

O total de medicamentos que apresentaram notificações espontâneas de RAM no EEE foi de 248 (ca. 70,8%). Estes medicamentos correspondem aos que apresentaram notificações espontâneas em EEE-Portugal.

Do total de 350 medicamentos da lista base apenas 83 (23,7%) foram alvo de notificações em Portugal. Representam ca. de 1/3 dos medicamentos alvo de notificação no EEE-Portugal (248 medicamentos). Não há nenhum medicamento alvo de notificação em Portugal que não apresente também notificações no EEE-Portugal.

Dos 82 medicamentos apresentando notificações espontâneas de RAM em Portugal, 9 não se encontram já comercializados à data do presente trabalho, tendo sido possivelmente retirados do mercado por ordem das autoridades competentes ou alvo de cessação de comercialização por parte do detentor de AIM. Os 74 medicamentos comercializados que apresentam notificações de RAM correspondem a 50,6% do total de medicamentos sujeitos a monitorização adicional que se encontram comercializados em Portugal, ou seja, um pouco mais de metade.

O medicamento com maior número de notificações espontâneas de RAM em Portugal é o Harvoni® (Ledipasvir/sofosbuvir) com 280 notificações espontâneas, sendo o 18º no EEE-Portugal (1519 notificações). No EEE-Portugal o 1º lugar é ocupado pelo medicamento Xarelto® que foi 58.549 vezes alvo de notificação espontânea de RAM. Este medicamento ocupa a 6ª posição como medicamento mais notificado da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional.

Uma caracterização das notificações espontâneas de suspeita de RAM é apresentada na tabela seguinte. Foram contabilizados apenas os medicamentos que apresentam notificações espontâneas.

Tabela 8 – Caracterização das notificações espontâneas de suspeita de RAM.

	Notificações espontâneas de suspeita de RAM		
	Portugal	EEE-Portugal	
Amostra	82	247	(medicamentos)
Máximo	280	25198	(meses)
Mínimo	3	1	(meses)
Média	23,5	581,6	(meses)
Mediana	10	100	(meses)
Moda	1	4	(meses)
Desvio padrão	39,8	1969,8	(meses)
Alcance	47	55	(meses)

Apresentam-se na tabela seguinte alguns parâmetros estatísticos sobre os tempos de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional para caracterização da totalidade dos medicamentos que tiveram notificações de RAM.

Tabela 9 – Tempo de inclusão na lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional de todos os medicamentos com notificações de RAM (exceto Adcetris®).

	Tempo de inclusão		
	Portugal	EEE-Portugal	
Amostra	82	247	(medicamentos)
Máximo	56	56	(meses)
Mínimo	6	1	(meses)
Média	42,4	35,0	(meses)
Mediana	46	38	(meses)
Moda	56	56	(meses)
Desvio padrão	1,4	1,0	(meses)
Alcance	47	55	(meses)

Os tempos de inclusão máximos são de 56 meses em Portugal e EEE-Portugal representando, portanto, a data inicial de publicação da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Verifica-se que no EEE-Portugal já existem notificações espontâneas de RAM para medicamentos que estão sujeitos a monitorização adicional há apenas 1 mês. Também a média e mediana dos meses de inclusão é mais baixa no EEE-Portugal o que poderá dever-se

à eventualidade de, após a aprovação dos medicamentos, a sua comercialização ou uso efetivo se iniciar de um modo mais tardio em Portugal.

4.2.1. Análise ABC das notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos por medicamento

Apresenta-se na figura seguinte o diagrama de Pareto resultante da classificação ABC efetuada no qual se mostram os medicamentos pertencentes às Classes A e B definidas para Portugal. A Classe A foi constituída por 29 medicamentos (8,29% do total) cujas frequências acumuladas perfazem 79,97% do total de notificações espontâneas de RAM. A Classe B foi constituída por 28 medicamentos (8,29% do total) cujas frequências acumuladas representam outros 14,75% do total de notificações espontâneas de RAM. O conjunto dos restantes 292 medicamentos (83,43% dos medicamentos), que definem a Classe C, representam apenas 5,28% da totalidade de notificações espontâneas a RAM.

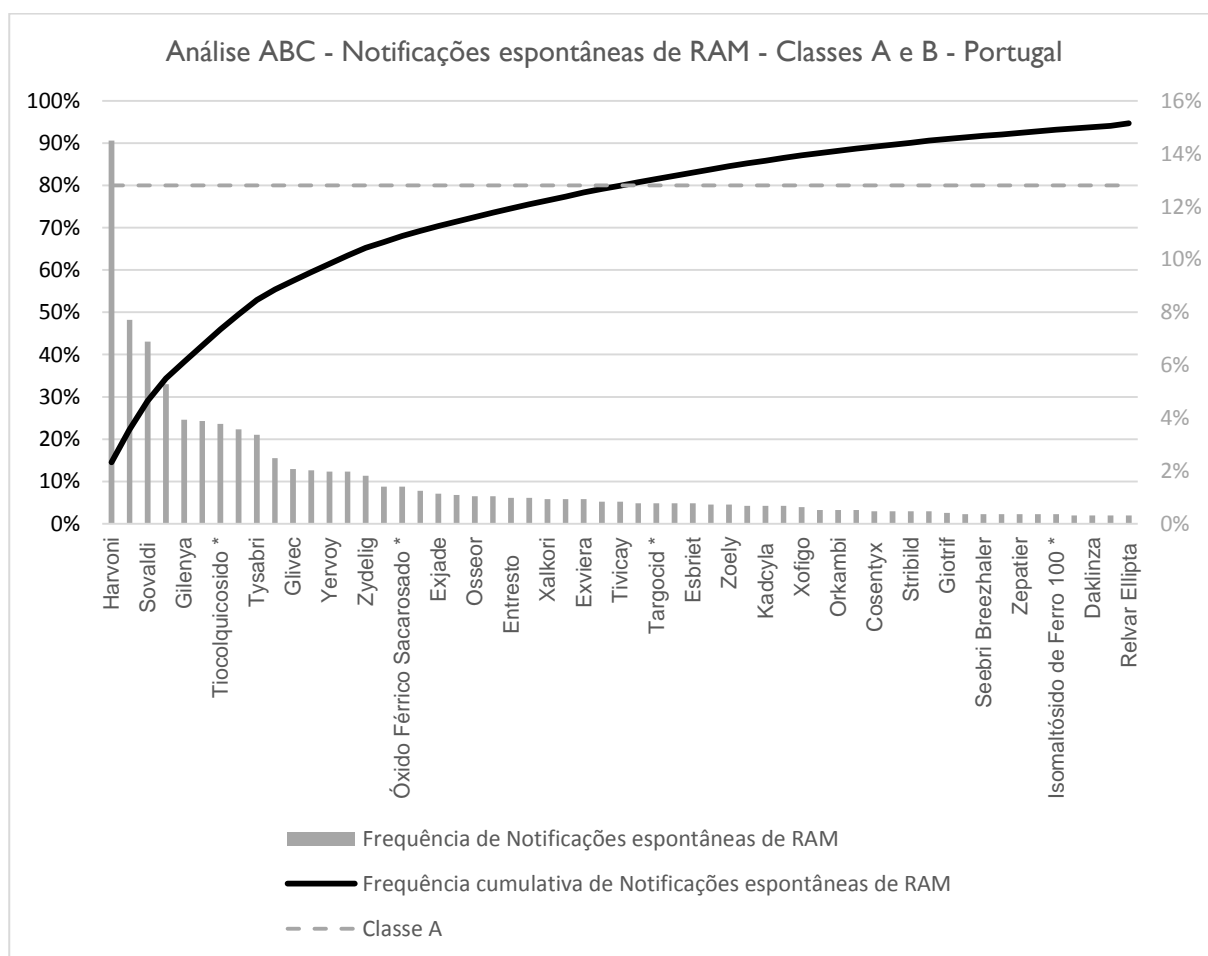


Figura 5 – Diagrama de Pareto – Classes A e B – Notificações espontâneas de RAM em Portugal.

Pode-se verificar, na figura abaixo, que a análise ABC para as notificações espontâneas de RAM no EEE-Portugal, as Classes A e B englobam um número superior de medicamentos. A Classe A foi constituída por 44 medicamentos e a Classe B por 51 medicamentos. Os medicamentos da Classe A correspondem a 12,57% do total de medicamentos e representam 79,63% das notificações espontâneas de RAM no EEE-Portugal. As classes B e C, respetivamente, englobam 14,57% de medicamentos correspondendo a 15,31% das notificações espontâneas de RAM e 72,68% de medicamentos representando os restantes 5,05% das notificações.

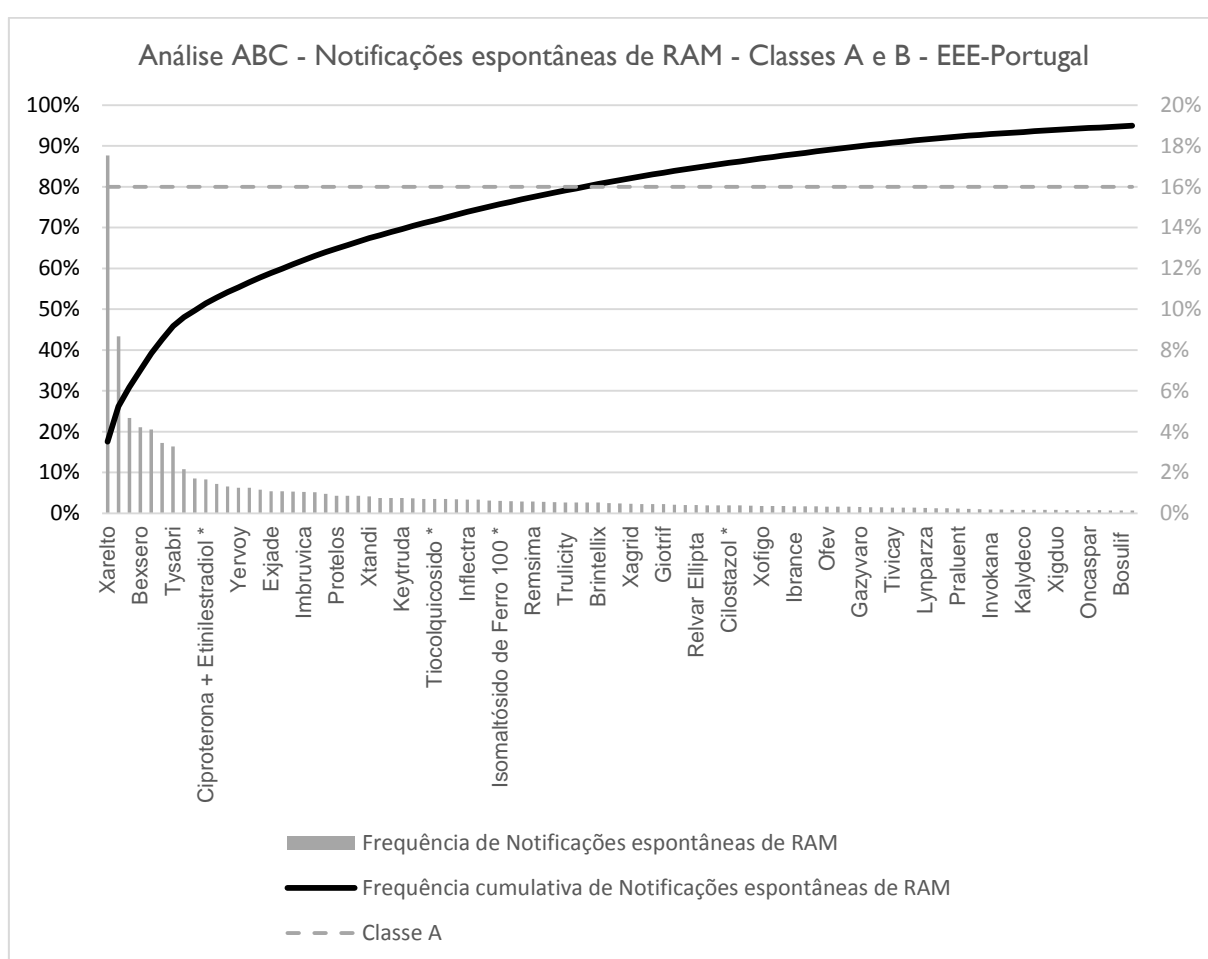


Figura 6 – Diagrama de Pareto – Classes A e B – Notificações espontâneas de RAM no EEE-Portugal.

Na tabela seguinte apresenta-se um resumo das diferentes classes para Portugal e EEE-Portugal.

Tabela 10 – Resumo das percentagens de medicamentos inseridos em cada Classe e notificações espontâneas de RAM que representam.

Classe	Percentagem do total de medicamentos		Percentagem das notificações espontâneas representadas	
	Portugal	EEE-Portugal	Portugal	EEE-Portugal
A	8,29%	12,57%	79,97%	79,63%
B	8,29%	14,57%	14,75%	15,31%
C	83,43%	72,86%	5,28%	5,05%

Pode-se concluir que em Portugal os medicamentos classificados como A e B apresentam um número superior de notificações espontâneas de RAM em relação aos medicamentos da classe C quando comparado com o EEE-Portugal. Em Portugal a tendência para notificar RAM acerca dos mesmos medicamentos será assim maior. Estes dados poderão talvez indicar uma maior propensão para usar os mesmos medicamentos repetidamente ou revelar um arsenal terapêutico disponível menos variado em Portugal.

4.3. Dados demográficos

Os dados recolhidos do EuroStat (18) são os que se observam na tabela seguinte. Foi calculada a média aritmética dos 5 anos para estimativa da população a considerar no cálculo do indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão e habitantes/Ano.

Tabela 11 – Dados demográficos de 2013 a 2017 da população residente a 1 de janeiro de cada ano de acordo com o Eurostat.

Área Geográfica	Anos					Média
	2013	2014	2015	2016	2017	
Islândia; Liechtenstein; Noruega	5 409 970	5 470 770	5 532 959	5 584 136	5 634 476	5 526 462
União Europeia (28 Países)	505 163 008	507 011 330	508 540 103	510 277 177	511 522 671	508 502 858
Espaço Económico Europeu	510 572 978	512 482 100	514 073 062	515 861 313	517 157 147	514 029 320
Portugal	10 487 289	10 427 301	10 374 822	10 341 330	10 309 573	10 388 063
Espaço Económico Europeu exceto Portugal	500 085 689	502 054 799	503 698 240	505 519 983	506 847 574	503 641 257

A população de Portugal mostra uma tendência de diminuição ao longo dos anos contrária à da totalidade da população dos restantes países que tem vindo a aumentar.

4.4. Cálculo do indicador - Notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos/Milhão de habitantes/Ano

Doravante são apresentados apenas os valores que serviram de comparação entre Portugal e EEE-Portugal para os medicamentos que representam as Classes A e B em Portugal. Apresentam-se na seguinte tabela, para Portugal e EEE-Portugal, o número de notificações espontâneas de suspeitas de RAM para os medicamentos das Classes A e B em Portugal com ordenação efetuada por ordem decrescente de acordo com o número de notificações espontâneas de suspeita de RAM de cada medicamento.

Tabela 12 – Notificações espontâneas de suspeitas de RAM em Portugal e EEE-Portugal por medicamento das Classes A e B em Portugal.

Notificações espontâneas de suspeitas de RAM									
Nome Comercial [®]	Portugal		EEE-Portugal		Nome Comercial [®]	Portugal		EEE-Portugal	
	Classe		Classe			Classe		Classe	
Harvoni	280	A	1519	A	Remsima	15	B	827	A
Valproato de Sódio *	149	A	12449	A	Targocid *	15	B	1877	A
Sovaldi	133	A	1650	A	Imbruvica	15	B	1503	A
Bexsero	102	A	6049	A	Esbriet	15	B	1234	A
Gilenya	76	A	5885	A	Procoralan	14	B	992	A
Xarelto	75	A	25198	A	Zoely	14	B	576	B
Tiocolquicosido *	73	A	1002	A	Opdivo	13	B	2440	A
Revlimid	69	A	6707	A	Kadcyla	13	B	559	B
Tysabri	65	A	4700	A	Triumeq	13	B	526	B
Carboximaltose Férrica *	48	A	1081	A	Xofigo		B	515	B
Glivec	40	A	4941	A	Gardasil 9	12	B	486	B
Protelos	39	A	1235	A	Orkambi	10	B	170	C
Yervoy	38	A	1790	A	Ciproterona + Etinilestradiol *	10	B	2379	A
Keytruda	38	A	1065	A	Cosentyx	9	B	1543	A
Zydelig	35	A	996	A	Ultibro Breezhaler	9	B	777	A
Inflectra	27	A	960	A	Stribild	9	B	409	B
Óxido Férrico Sacarosado *	27	A	691	B	Ofev	9	B	465	B
Domperidona *	24	A	1475	A	Giotrif	8	B	642	B
Exjade	22	A	1552	A	Plegridy	7	B	803	A
Aubagio	21	A	1786	A	Seebri Breezhaler	7	B	459	B
Osseor	20	A	93	C	Bretaris Genuair	7	B	139	C
Flupirtina *	20	A	954	A	Zepatier	7	B	190	B
Entresto	19	A	2063	A	Alecensa	7	B	47	C
Viekirax	19	A	1230	A	Isomaltósido de Ferro 100 *	7	B	867	A
Xalkori	18	A	706	B	Xgeva	6	B	3090	A
Xtandi	18	A	1185	A	Daklinza	6	B	562	B
Exviera	18	A	1081	A	Xagrid	6	B	674	B
Perjeta	16	A	1045	A	Relvar Ellipta	6	B	565	B
Tivicay	16	A	393	B	Total Classes A e B	1 824		116 797	

Na tabela seguinte encontram-se os valores de Notificações espontâneas de suspeitas de reações adversas a medicamentos/Milhão de habitantes/Ano calculados a partir dos dados que anteriormente se apresentaram.

Tabela 13 – Notificações espontâneas de suspeitas de RAM / Milhão de habitantes / Ano em Portugal e EEE-Portugal por medicamento das Classes A e B em Portugal.

Notificações espontâneas de suspeitas de RAM / Milhão de habitantes / Ano									
Nome Comercial [®]	Portugal		EEE-Portugal		Nome Comercial [®]	Portugal		EEE-Portugal	
	Classe		Classe			Classe		Classe	
Harvoni	8,98	A	1,01	A	Remsima	0,35	B	0,39	A
Valproato de Sódio *	4,92	A	8,47	A	Targocid *	0,38	B	0,97	A
Sovaldi	3,34	A	0,85	A	Imbruvica	0,47	B	0,97	A
Bexsero	2,10	A	2,57	A	Esbriet	0,31	B	0,53	A
Gilenya	1,57	A	2,50	A	Procoralan	0,48	B	0,70	A
Xarelto	1,63	A	11,33	A	Zoely	0,34	B	0,29	B
Tiocolquicosido *	1,79	A	0,51	A	Opdivo	0,52	B	2,00	A
Revlimid	1,90	A	3,80	A	Kadcyla	0,31	B	0,28	B
Tysabri	1,34	A	2,00	A	Triumeq	0,40	B	0,33	B
Carboximaltose Férrica *	1,18	A	0,55	A	Xofigo	0,29	B	0,26	B
Glivec	1,18	A	3,02	A	Gardasil 9	0,39	B	0,39	B
Protelos	0,87	A	0,57	A	Orkambi	0,48	B	0,17	C
Yervoy	0,78	A	0,76	A	Ciproterona + Etinilestradiol *	0,22	B	1,09	A
Keytruda	1,51	A	0,88	A	Cosentyx	0,31	B	1,08	A
Zydelig	1,06	A	0,62	A	Ultibro Breezhaler	0,21	B	0,37	A
Inflectra	0,62	A	0,46	A	Stribild	0,20	B	0,18	B
Óxido Férrico Sacarosado *	0,66	A	0,35	B	Ofev	0,31	B	0,33	B
Domperidona *	0,68	A	0,86	A	Giotrif	0,18	B	0,31	B
Exjade	0,45	A	0,66	A	Plegridy	0,21	B	0,49	A
Aubagio	0,49	A	0,85	A	Seebri Breezhaler	0,14	B	0,20	B
Osseor	0,44	A	0,04	C	Bretaris Genuair	0,14	B	0,06	C
Flupirtina *	0,50	A	0,49	A	Zepatier	0,54	B	0,30	B
Entresto	0,91	A	2,05	A	Alecensa	0,90	B	0,12	C
Viekirax	0,65	A	0,86	A	Isomaltósido de Ferro 100 *	0,17	B	0,44	A
Xalkori	0,37	A	0,30	B	Xgeva	0,12	B	1,31	A
Xtandi	0,40	A	0,54	A	Daklinza	0,18	B	0,34	B
Exviera	0,61	A	0,76	A	Xagrid	0,12	B	0,29	B
Perjeta	0,33	A	0,44	A	Relvar Ellipta	0,14	B	0,28	B
Tivicay	0,40	A	0,20	B	Total Classes A + B	41,70	-	48,32	-

A ordenação apresentada é feita por ordem decrescente de acordo com o número de notificações espontâneas de suspeita de RAM de cada medicamento.

4.5. Análise estatística

4.5.1. *Notificações espontâneas de reações adversas a medicamentos*

Apresenta-se na tabela seguinte, para os medicamentos da Classe A e B, os OR, IC95% e valor-p do OR relativos ao número de notificações de suspeitas de reações de RAM dos vários medicamentos em Portugal e EEE-Portugal.

Tabela 14 – Odds Ratio, IC95% e valor-p calculados para as notificações espontâneas de suspeitas de RAM.

Notificações espontâneas de RAM							
Medicamento [®]	Classe A			Medicamento [®]	Classe B		
	OR	IC 95%	valor p		OR	IC 95%	valor p
Harvoni	0,076	(0,066 ; 0,088)	< 0,001	Remsima	0,931	(0,557 ; 1,554)	0,002
Valproato de Sódio *	1,476	(1,245 ; 1,749)	< 0,001	Targocid *	2,137	(1,282 ; 3,56)	0,017
Sovaldi	0,195	(0,162 ; 0,234)	< 0,001	Imbruvica	1,704	(1,022 ; 2,84)	0,004
Bexsero	1,002	(0,818 ; 1,227)	0,987	Esbriet	1,395	(0,836 ; 2,326)	0,011
Gilenva	1,329	(1,054 ; 1,676)	0,016	Procoralan	1,199	(0,706 ; 2,037)	< 0,001
Xarelto	7,451	(5,906 ; 9,401)	< 0,001	Zoely	0,693	(0,407 ; 1,18)	0,001
Tiocolquicosido *	0,223	(0,175 ; 0,285)	< 0,001	Opdivo	3,229	(1,868 ; 5,583)	0,019
Revlimid	1,692	(1,328 ; 2,157)	< 0,001	Kadcyla	0,725	(0,417 ; 1,259)	0,002
Tysabri	1,233	(0,96 ; 1,584)	0,100	Triumeq	0,682	(0,392 ; 1,184)	< 0,001
Carboximaltose Férrica *	0,373	(0,278 ; 0,5)	< 0,001	Xofigo	0,723	(0,407 ; 1,285)	0,00301
Glivec	2,148	(1,567 ; 2,944)	< 0,001	Gardasil 9	0,820	(0,437 ; 1,537)	< 0,001
Protelos	0,528	(0,383 ; 0,73)	< 0,001	Orkambi	0,286	(0,151 ; 0,542)	0,073
Yervoy	0,791	(0,572 ; 1,096)	0,174	Ciproterona + Etinilestradiol *	4,098	(2,198 ; 7,643)	0,415
Keytruda	0,467	(0,337 ; 0,648)	< 0,001	Cosentyx	2,928	(1,518 ; 5,649)	0,299
Zydelig	0,475	(0,338 ; 0,668)	< 0,001	Ultibro Breezhaler	1,462	(0,756 ; 2,826)	0,327
Inflectra	0,596	(0,405 ; 0,877)	0,015	Stribild	0,766	(0,395 ; 1,487)	0,297
Óxido Férrico Sacaroso *	0,428	(0,29 ; 0,631)	< 0,001	Ofev	0,872	(0,45 ; 1,69)	0,200
Domperidona *	1,039	(0,692 ; 1,559)	0,854	Giotrif	1,358	(0,675 ; 2,732)	0,350
Exjade	1,195	(0,782 ; 1,825)	0,397	Plegridy	1,946	(0,923 ; 4,101)	0,352
Aubagio	1,445	(0,937 ; 2,228)	0,077	Seebri Breezhaler	1,108	(0,524 ; 2,341)	0,394
Osseor	0,078	(0,048 ; 0,126)	< 0,001	Bretaris Genuair	0,334	(0,156 ; 0,716)	0,332
Flupirtina *	0,804	(0,515 ; 1,255)	0,352	Zepatier	0,457	(0,215 ; 0,974)	0,068
Entresto	1,853	(1,176 ; 2,919)	0,003	Alecensa	0,113	(0,051 ; 0,25)	0,010
Viekirax	1,095	(0,694 ; 1,727)	0,155	Isomaltósido de Ferro 100 *	2,102	(0,998 ; 4,43)	0,698
Xalkori	0,660	(0,412 ; 1,056)	0,104	Xgeva	8,967	(4,019 ; 20,006)	0,643
Xtandi	1,113	(0,697 ; 1,778)	0,648	Daklinza	1,586	(0,708 ; 3,55)	0,371
Exviera	1,014	(0,635 ; 1,621)	0,952	Xagrid	1,904	(0,851 ; 4,26)	0,470
Perjeta	1,104	(0,672 ; 1,814)	0,691	Relvar Ellipta	1,594	(0,712 ; 3,569)	0,421
Tivicay	0,412	(0,249 ; 0,681)	0,002				

Para uma melhor percepção representam-se na figura abaixo os OR e IC95% das notificações espontâneas de suspeita de RAM.

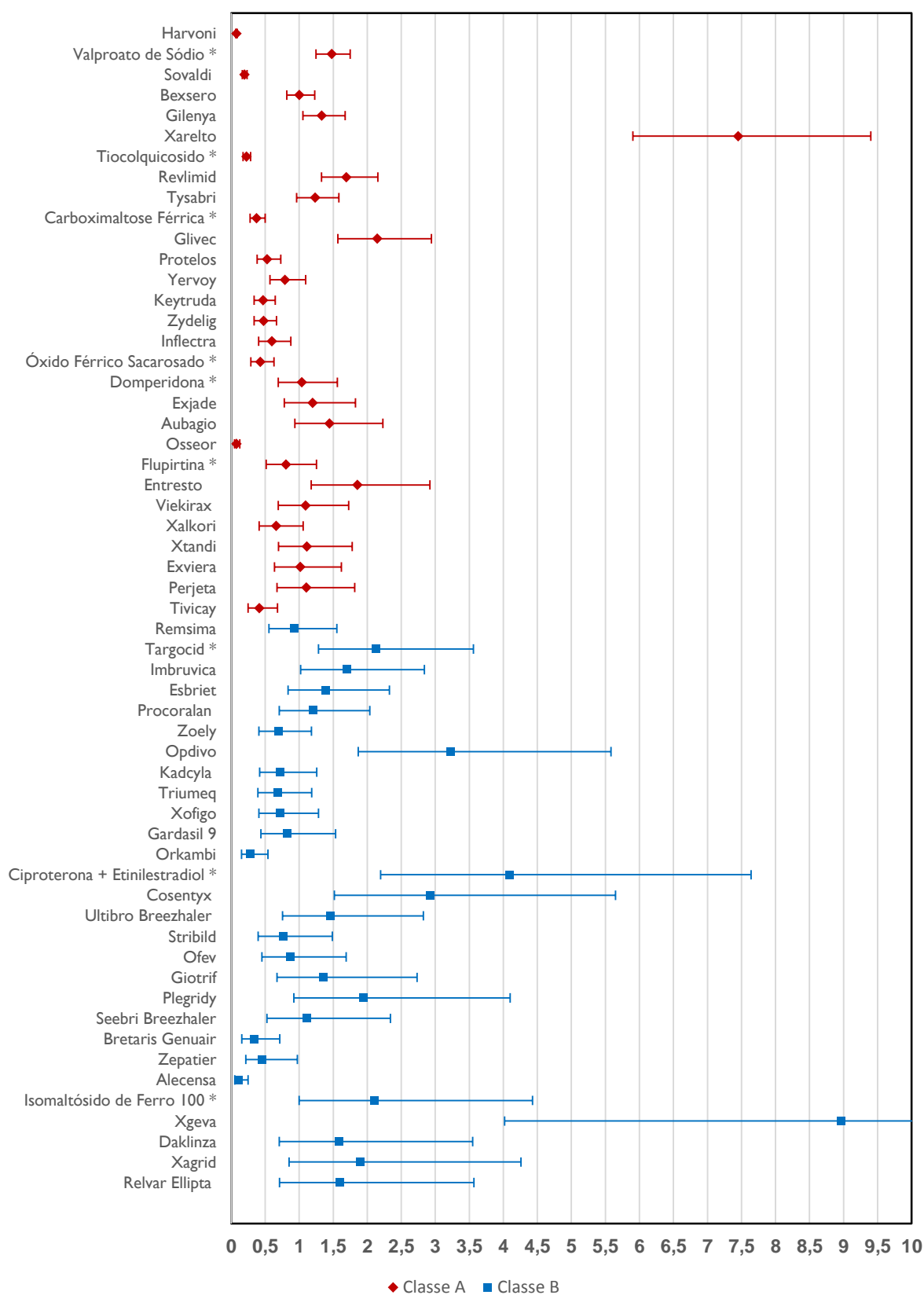


Figura 7 – Odds Ratio e IC95% das notificações espontâneas de suspeita de RAM.

4.5.2. Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano

Apresenta-se na tabela seguinte, para os medicamentos da Classe A e B, os OR, IC95% e valor-p do OR relativos às Notificações espontâneas de suspeitas de RAM/Milhão de habitantes/Ano dos vários medicamentos em Portugal e EEE-Portugal.

Tabela 15 – Odds Ratio, IC95% e valor-p calculados para o indicador Notificações espontâneas de suspeitas de RAM/Milhão de habitantes/Ano.

Notificações espontâneas de RAM / Milhão de habitantes / Ano							
Medicamento	Classe A			Medicamento	Classe B		
	OR	IC 95%	valor p		OR	IC 95%	valor p
Harvoni	0,077	(0,009 ; 0,637)	< 0,001	Remsima	0,683	(0,007 ; 70,991)	0,783
Valproato de Sódio *	1,591	(0,48 ; 5,271)	< 0,001	Targocid *	1,612	(0,034 ; 76,405)	0,003
Sovaldi	0,207	(0,019 ; 2,311)	< 0,001	Imbruvica	1,276	(0,035 ; 46,428)	0,039
Bexsero	1,059	(0,163 ; 6,874)	< 0,001	Esbriet	1,034	(0,011 ; 95,245)	0,200
Gileny	1,399	(0,182 ; 10,766)	< 0,001	Procoralan	0,884	(0,02 ; 39)	0,502
Xarelto	7,505	(1,372 ; 41,072)	0,002	Zoely	0,506	(0,003 ; 75,501)	0,175
Tiocolquicosido *	0,236	(0,01 ; 5,478)	< 0,001	Opdivo	2,574	(0,107 ; 61,838)	< 0,001
Revlimid	1,793	(0,298 ; 10,775)	< 0,001	Kadcyla	0,531	(0,003 ; 94,423)	0,251
Tysabri	1,299	(0,14 ; 12,062)	< 0,001	Triumeq	0,496	(0,005 ; 54,614)	0,171
Carboximaltose Férrica *	0,394	(0,016 ; 9,974)	< 0,001	Xofigo	0,530	(0,002 ; 116,24)	0,267
Glivec	2,279	(0,261 ; 19,892)	< 0,001	Gardasil 9	0,599	(0,006 ; 56,436)	0,535
Protelos	0,558	(0,019 ; 16,338)	0,023	Orkambi	0,204	(0,001 ; 55,75)	0,001
Yervoy	0,836	(0,035 ; 20,123)	0,038	Ciproterona + Etinilestradiol *	3,148	(0,03 ; 326,712)	< 0,001
Keytruda	0,490	(0,034 ; 7,038)	0,002	Cosentyx	2,245	(0,037 ; 136,199)	< 0,001
Zydelig	0,500	(0,021 ; 11,697)	0,011	Ultibro Breezhaler	1,086	(0,005 ; 249,659)	0,229
Inflectra	0,629	(0,014 ; 29,222)	0,056	Stribild	0,565	(0,001 ; 346,152)	0,450
Óxido Férrico Sacaroso *	0,452	(0,007 ; 27,647)	0,042	Ofev	0,640	(0,004 ; 95,76)	0,691
Domperidona *	1,096	(0,044 ; 27,291)	0,063	Giotrif	1,007	(0,003 ; 344,918)	0,367
Exjade	1,259	(0,028 ; 56,413)	0,135	Plegridy	1,455	(0,008 ; 264,815)	0,050
Aubagio	1,523	(0,044 ; 53,049)	0,133	Seebri Breezhaler	0,821	(0,001 ; 778,218)	0,785
Osseor	0,082	(0 ; 1714,51)	0,067	Bretaris Genuair	0,246	(0 ; 3655,308)	0,016
Flupirtina *	0,848	(0,016 ; 43,983)	0,097	Zepatier	0,327	(0,003 ; 30,531)	0,070
Entresto	1,974	(0,162 ; 24,066)	0,048	Alecensa	0,076	(0 ; 30,544)	< 0,001
Viekirax	1,155	(0,045 ; 29,881)	3,261	Isomaltósido de Ferro 100 *	1,572	(0,006 ; 441,578)	4,924
Xalkori	0,696	(0,006 ; 86,993)	0,144	Xgeva	7,010	(0,019 ; 2534,102)	< 0,001
Xtandi	1,174	(0,019 ; 71,223)	0,156	Daklinza	1,180	(0,004 ; 385,762)	0,226
Exviera	1,070	(0,036 ; 31,909)	0,076	Xagrid	1,418	(0,002 ; 1174,49)	0,080
Perjeta	1,164	(0,013 ; 107,169)	0,197	Relvar Ellipta	1,185	(0,002 ; 716,611)	0,220
Tivicay	0,435	(0,002 ; 91,437)	0,112				

Tal como no ponto anterior, representam-se na figura seguinte os OR e IC95% para os dados relativos ao indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano.

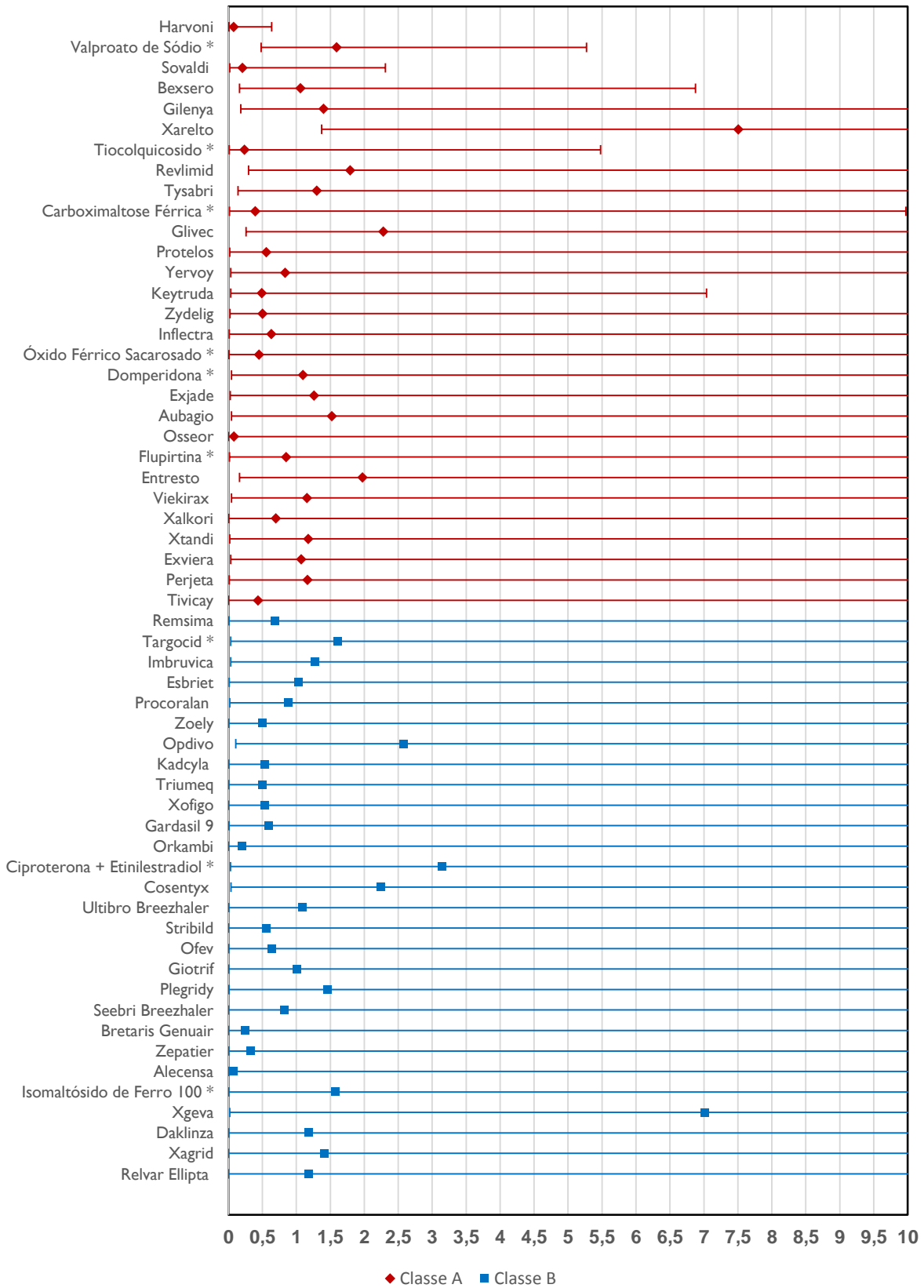


Figura 8 – Odds Ratio e IC95% do Indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano.

4.5.3. Correlação entre notificações espontâneas de RAM em Portugal e restante Espaço Económico Europeu

Testou-se para os medicamentos das classes A e B, quer de forma isolada quer em conjunto, a existência de relação entre ao número de notificações espontâneas de suspeita de RAM em Portugal e no EEE-Portugal. Os resultados, para $\alpha=0,05$, foram os seguintes:

Classe A	$\rho(27) = 0,60; p = 0,001$. Correlação moderada, significativa.
Classe B	$\rho(26) = 0,30; p = 0,125$. Correlação não existente.
Classes A + B	$\rho(55) = 0,62; p < 0,001$. Correlação moderada, significativa.

4.5.4. Teste de independência das notificações espontâneas de RAM em Portugal e restante Espaço Económico Europeu

Testou-se a hipótese de ser diferente, para os medicamentos das classes A e B, tanto de forma isolada como em conjunto, o número de notificações espontâneas de suspeita de RAM em Portugal e no EEE-Portugal. Os resultados, para $\alpha=0,05$, foram os seguintes:

Classe A	$\chi^2(28) = 3358,80; p < 0,001$. Diferença significativa.
Classe B	$\chi^2(27) = 229,40; p < 0,001$. Diferença significativa.
Classe A + B	$\chi^2(56) = 3829,82; p < 0,001$. Diferença significativa.

4.5.5. Correlação entre Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e restante Espaço Económico Europeu

Testou-se para os medicamentos das classes A e B, quer de forma isolada quer em conjunto, a existência de relação entre o indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e no EEE-Portugal. Os resultados, para $\alpha=0,05$, foram os seguintes:

Classe A	$\rho(27) = 0,74; p < 0,001$. Alta correlação, significativa.
Classe B	$\rho(26) = 0,12; p = 0,530$. Correlação não existente.
Classes A + B	$\rho(55) = 0,58; p < 0,001$. Correlação moderada, significativa.

4.5.6. Teste de independência das Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e restante Espaço Económico Europeu

Testou-se a hipótese de ser diferente, para os medicamentos das classes A e B, tanto de forma isolada como considerados em conjunto, o indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano em Portugal e no EEE-Portugal. Os resultados, para $\alpha=0,05$, foram os seguintes:

Classe A $\chi^2(28) = 19,93$; $p = 0,471$. Não se verifica a existência de diferença significativa.

Classe B $\chi^2(27) = 3,57$; $p = 0,999$. Não se verifica a existência de diferença significativa.

Classe A + B $\chi^2(56) = 24,06$; $p = 0,999$. Não se verifica a existência de diferença significativa.

V - *Discussão e conclusões*

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

A identificação dos medicamentos a incluir na lista base revestiu-se de alguma dificuldade pela maneira como está organizada a Lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional. A lista da EMA inclui entradas que correspondem a nomes comerciais de medicamentos juntamente com entradas que correspondem a substância ativas. Este facto complica a identificação exata dos medicamentos em causa apesar da entrada da lista respeitante à substância ativa remeter para subseqüentes listas, cada uma correspondendo a inúmeros nomes comerciais. Pelo contrário, a lista contém entradas distintas, de nomes comerciais diferentes, mas que correspondem efetivamente à mesma substância ativa (por exemplo as entradas Osseor[®] e Protelos[®], em que a substância ativa de ambos é o ranelato de estrôncio).

Entendeu-se, pelos motivos descritos acima, realizar a recolha do número de notificações espontâneas de suspeita de RAM por busca na ADRReports pelo nome comercial. Sempre que não estava disponível a busca pelo nome comercial realizou-se a busca pela substância ativa do medicamento e consideradas todas as notificações espontâneas identificadas como sendo do medicamento. O resultado da busca por nome comercial resultou em 49 duplicações de notificações espontâneas que foram identificadas. A ferramenta ADRReports apesar de permitir inquéritos e devolver resultados para nomes comerciais diferentes, no caso de estes corresponderem à mesma substância ativa o número de notificações espontâneas de RAM identificadas pela ferramenta é o mesmo para cada nome comercial. A contabilização em duplicado dessas notificações espontâneas seria motivo de enviesamento dos resultados.

Dos 350 medicamentos considerados na lista que serviu de base ao presente estudo, apenas 1 foi eliminado de qualquer tipo de análise comparativa entre Portugal e o restante Espaço Económico Europeu. Quanto ao número de notificações espontâneas de suspeita de RAM, o medicamento eliminado (Adcetris[®]) apresentava, à data da recolha de dados, uma quantidade desproporcional de notificações espontâneas (mais de 80% do total de todas as notificações espontâneas de RAM) facto que certamente enviesaria qualquer tipo de análise estatística realizada sobre os dados recolhidos.

Como apenas menos de metade dos medicamentos da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional estão comercializados em Portugal e desses apenas uma parte é que apresenta notificações espontâneas de suspeita de RAM, parece fazer todo o sentido selecionar um grupo mais pequeno de medicamentos onde efetivamente possa haver diferença entre EEE-Portugal e Portugal que seja identificável. Escolher para esse grupo medica-

mentos para os quais não existem ou existem poucas notificações espontâneas não permite tirar conclusões exceto, talvez, de que esses dados podem sugerir que o medicamento é seguro ou gravemente afetado pela subnotificação.

Verificou-se que em Portugal e EEE-Portugal a maior parte das notificações espontâneas de RAM seguem a teoria de Pareto, ou seja, cerca de 80% das notificações espontâneas são originadas por uma percentagem relativamente pequena de medicamentos (ca. 10%) sendo esses os medicamentos que foram selecionados para servir de comparação entre Portugal e EEE-Portugal (medicamentos da Classe A da análise ABC), estendendo-se por vezes a análise aos medicamentos que representam a Classe B.

Optou-se por ser a partir do número de notificações espontâneas de RAM originadas em Portugal que se efetuou a seleção dos medicamentos da classe A e B. Uma vez que a ordenação dos medicamentos por número de notificações espontâneas resulta diferente em Portugal e EEE-Portugal, inserir medicamentos que têm características distintas num mesmo grupo para comparação poderá originar um resultado aparente indicativo de diferença desse grupo em Portugal e EEE-Portugal quando efetivamente essa diferença possa não existir.

A população média residente no EEE-Portugal é cerca 48,5 vezes maior do que a população média residente em Portugal, no entanto, é originária de cerca de 74 vezes mais notificações espontâneas de suspeita de RAM. A comparação de valores absolutos dada a diferença de escala entre Portugal e EEE-Portugal poderia não ser viável. Deste modo, foram realizados vários tipos de análise no sentido de minimizar esse risco.

Calculou-se o indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano usado pela OMS para caracterização de sistemas de farmacovigilância. Este indicador apresenta a vantagem de normalizar o número de notificações de reações espontâneas pela população e permitir estimar a incidência. De modo a garantir a qualidade de um sistema de farmacovigilância a Organização Mundial de Saúde aponta como desejável a existência de 200 notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano (29) e propõe como meta a atingir o valor de 250 notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano (30,31) para todos os medicamentos consumidos abrangidos por esse sistema de farmacovigilância. Este indicador calculou-se como sendo ca. 41,7 e 48,3 notificações/milhão de habitantes/Ano para Portugal e EEE-Portugal respetivamente, não parecendo diferir muito um do outro. Estes valores estão longe do objetivo proposto pela OMS, no entanto, referem-se a uma pequena parte dos medicamentos possíveis e passíveis de serem consumidos pela população. É possível estimar em ca. 435 notificações espontâneas de RAM/milhão de habitantes/Ano recebidas pelo Sistema Nacional de Farmacovigilância (32) e de ca. 659 notificações

espontâneas de RAM/milhão de habitantes/Ano no total do EEE recebidas pela Eudravigilance (16), ou seja, os medicamentos sujeitos a monitorização adicional representam cerca de 1/10 a 1/12 do total de notificações espontâneas de RAM/milhão de habitantes/Ano. Para se perceber se este valor representa um valor elevado comparativamente com os restantes medicamentos que não fazem parte da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, seria necessário obter os dados da totalidade de medicamentos que correspondem às notificações espontâneas de RAM exceto os medicamentos sujeitos a monitorização adicional. Verificou-se que o modo como se distribuem as notificações espontâneas de RAM pelos diversos medicamentos em estudo não é feita de forma uniforme logo, o mesmo pode suceder com os restantes medicamentos comercializados em Portugal ou EEE-Portugal.

Pela falta de dados relativos ao consumo dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional, difíceis e onerosos de obter devido ao elevado número de medicamentos em estudo, não foi possível tomar uma abordagem distinta do trabalho, estimando a exposição aos mesmos bem como a frequência de RAM esperada para estes medicamentos e então comparar com os dados aqui reunidos.

Analisando as indicações terapêuticas dos medicamentos da Classe A em Portugal, descritas nos respetivos resumos das características do medicamento (RCM), pode-se assumir que não será um número muito elevado de doentes a formar a população consumidora daquele grupo de medicamentos pelo que, provavelmente a existência da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional – medicamentos com triângulo negro invertido, seja realmente um fator importante de incentivo à notificação espontânea de suspeitas de RAM. No entanto, não é possível concluir ou afirmar com certeza, a partir dos dados disponíveis e valores calculados, que a notificação espontânea de RAM aos medicamentos sujeitos a monitorização adicional seja superior à dos outros medicamentos comercializados em geral.

Em relação ao objetivo de identificar possíveis diferenças entre EEE-Portugal e Portugal é possível afirmar que na generalidade, pelo menos, para os medicamentos que representam o grosso das notificações espontâneas de RAM (Classe A), a tendência apresentada pelo número de notificações espontâneas é semelhante nos dois grupos em Estudo (EEE-Portugal e Portugal). Apesar de ter sido identificada uma diferença significativa entre os dois grupos (facilmente perceptível pela diferença de escala entre EEE-Portugal e Portugal, resultando em números muito mais elevados de notificações espontâneas em EEE-Portugal) quando consideradas isoladamente e em conjunto as classes A e B, a tendência apresentada na ordenação de cada medicamento pelo número de notificações espontâneas de RAM num grupo e nou-

tro é diretamente e moderadamente correlacionável. Assim, quando um medicamento apresenta um grau mais elevado de notificações espontâneas em relação ao total num dos grupos em estudo, espera-se que os valores de notificação apresentados pelo mesmo medicamento no outro grupo também sejam mais elevados, e vice-versa. Esta correlação não se verifica nos medicamentos da classe B, no entanto, quando consideradas as duas classes em conjunto a tendência volta a ser correlacionável de modo significativo o que evidencia o peso dos medicamentos considerados na Classe A em relação à notificação espontânea de RAM.

Quando comparamos os dois grupos com base no indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano, é eliminado o efeito da diferença de escala referida anteriormente. Este facto é comprovado pelos testes estatísticos realizados onde se verifica, de modo significativo, não haver diferença entre os dois grupos. Esta semelhança entre os dois grupos é tanto mais reforçada pela existência de alta correlação, que se volta a verificar de modo significativo e de um modo ainda mais forte, para os medicamentos da Classe A. Quando considerada a combinação das Classe A e B o resultado obtido é o mesmo embora seja apresentada uma correlação moderada entre Portugal e EEE-Portugal. De novo, o peso do número de notificações espontâneas apresentado pelos medicamentos da Classe A em relação à classe B será a justificação para a manutenção da existência de uma correlação significativa entre Portugal e EEE-Portugal.

Apesar da tendência geral do comportamento no EEE-Portugal e em Portugal ser semelhante e não ser possível identificar diferenças entre estes grupos quando usado o indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano, foram identificadas diferenças significativas ao nível da análise particular de alguns medicamentos quando comparados com a totalidade de todos os outros, tendo por base as notificações espontâneas de RAM. A grande extensão dos IC95% relativos aos OR baseados em Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano não permite, à partida, fazer inferências sobre a chance da notificação espontânea ter ocorrido preferencialmente num dos grupos. Uma das limitações na fiabilidade do método usado, deve-se ao facto deste método obter melhores resultados quando os valores esperados para cada célula da tabela de contingência forem superiores a 5 o que não se verifica na grande maioria dos casos calculados usando os valores de Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano.

No entanto, é interessante comparar os OR de cada medicamento baseado nas notificações espontâneas de RAM, onde o resultado foi significativo permitindo inferir da maior chance de um medicamento específico ser notificado num dos grupos em estudo, com o

valor obtido do cálculo do indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano desses medicamentos, conforme a tabela apresentada de seguida.

Tabela 16 – Sentido do aumento da chance de notificação em Portugal ou EEE-Portugal.

A seta indica a área geográfica onde é maior a chance de cada medicamento identificado ser alvo de notificação espontânea de suspeita de RAM. São indicados para facilidade de comparação os OR, IC95% e valor-p baseados no número de notificações espontâneas de suspeitas de RAM por medicamento, bem como é apresentado o indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano e a classe em que cada medicamento se insere por área geográfica.

Nome Comercial [®]	Aumento da chance de ser notificado em		Notificações espontâneas de RAM			Notificações espontâneas de suspeitas de RAM / Milhão de habitantes / Ano			
	Portugal	EEE-Portugal	OR	IC 95%	valor p	Portugal		EEE-Portugal	
						Classe		Classe	
Harvoni	←		0,076	(0,066 ; 0,088)	< 0,001	8,98	A	1,01	A
Valproato de Sódio *		→	1,476	(1,245 ; 1,749)	< 0,001	4,92	A	8,47	A
Sovaldi	←		0,195	(0,162 ; 0,234)	< 0,001	3,34	A	0,85	A
Gileny		→	1,329	(1,054 ; 1,676)	0,016	1,57	A	2,50	A
Xarelto		→	7,451	(5,906 ; 9,401)	< 0,001	1,63	A	11,33	A
Tiocolquicosido *	←		0,223	(0,175 ; 0,285)	< 0,001	1,79	A	0,51	A
Revlimid		→	1,692	(1,328 ; 2,157)	< 0,001	1,90	A	3,80	A
Carboximaltose Férrica *	←		0,373	(0,278 ; 0,500)	< 0,001	1,18	A	0,55	A
Glivec		→	2,148	(1,567 ; 2,944)	< 0,001	1,18	A	3,02	A
Protelos	←		0,528	(0,383 ; 0,73)	< 0,001	0,87	A	0,57	A
Keytruda	←		0,467	(0,337 ; 0,648)	< 0,001	1,51	A	0,88	A
Zydelig	←		0,475	(0,338 ; 0,668)	< 0,001	1,06	A	0,62	A
Inflectra	←		0,596	(0,405 ; 0,877)	0,015	0,62	A	0,46	A
Óxido Férrico Sacarosado *	←		0,428	(0,290 ; 0,631)	< 0,001	0,66	A	0,35	B
Osseor	←		0,078	(0,048 ; 0,126)	< 0,001	0,44	A	0,04	C
Entresto		→	1,853	(1,176 ; 2,919)	0,003	0,91	A	2,05	A
Tivicay	←		0,412	(0,249 ; 0,681)	0,002	0,40	A	0,20	B
Targocid *		→	2,137	(1,282 ; 3,560)	0,017	0,38	B	0,97	A
Imbruvica		→	1,704	(1,022 ; 2,840)	0,004	0,47	B	0,97	A
Opdivo		→	3,229	(1,868 ; 5,583)	0,019	0,52	B	2,00	A
Orkambi	←		0,286	(0,151 ; 0,542)	0,073	0,48	B	0,17	C
Alecensa	←		0,113	(0,051 ; 0,250)	0,010	0,90	B	0,12	C

Ao contrário da comparação direta dos valores absolutos de notificações espontâneas de RAM, verifica-se que é possível estimar se um determinado medicamento irá apresentar uma chance maior de ter sido notificado em Portugal ou EEE-Portugal a partir do indicador Notificações espontâneas de suspeita de RAM/Milhão de habitantes/Ano calculado para esse medicamento em Portugal e EEE-Portugal embora não seja possível saber se essa diferença é significativa.

Nos medicamentos apresentados na tabela anterior, casos em que o valor-p calculado está dentro do nível de significância pré-definido, não há dúvida de que houve diferença no nível de notificação desses medicamentos. O nível de notificação terá sido tanto maior em Portugal quanto menor for o valor de OR. De modo inverso, o nível de notificação terá sido tanto maior no Espaço Económico Europeu, excetuando Portugal, quanto mais elevado for o valor de OR calculado.

Apenas foi possível afirmar da existência de diferença em 22 dos 57 medicamentos pertencentes às classes A e B em Portugal. A notificação teve um nível superior em Portugal em 13 medicamentos (11 da Classe A e 2 da Classe B em Portugal e um nível superior de notificação foi atingido no EEE-Portugal para 9 medicamentos, pertencendo todos à Classe A no EEE-Portugal. Os medicamentos onde essa diferença foi mais marcada são o Harvoni[®] (maior notificação em Portugal) e o Xarelto[®] (maior notificação no EEE-Portugal).

No trabalho que agora se conclui foi estudado e caracterizado o comportamento das notificações espontâneas de RAM dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional em Portugal e no restante EEE, desde a criação da lista de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, no sentido de averiguar a existência de diferenças entre estas duas áreas geográficas no nível de notificação espontânea.

Foram identificados como parâmetros e indicadores passíveis de ser usados para diferenciação do nível de notificação espontânea de RAM dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional nos vários países do EEE os OR e Notificações espontâneas de RAM/Milhão de habitantes/Ano.

Concluiu-se que, apesar da diferença de escala dos valores absolutos de notificações espontâneas de RAM nas duas áreas geográficas em estudo, não houve diferenças significativas no nível de notificação de RAM dos medicamentos sujeitos a monitorização adicional em Portugal e no restante Espaço Económico Europeu.

Foi, no entanto, possível identificar casos particulares de medicamentos em que foi significativa a diferença no nível de notificação espontânea de RAM entre Portugal e restante EEE.

Não foi possível estabelecer com certeza se o nível de notificação de RAM foi superior para os medicamentos sujeitos a monitorização adicional em relação aos restantes medicamentos aprovados para comercialização no EEE pelo que, não é possível validar se o conceito de “medicamento sujeito a monitorização adicional” serviu para aumentar o nível de notificação de RAM destes medicamentos. Para tal será necessário obter mais dados, nomeadamente os relacionados com exposição e consumo de medicamentos sujeitos a monitorização adicional, o que não foi possível no decurso do presente estudo.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. European Medicines Agency. Screening for adverse reactions in EudraVigilance Table of contents. Vol. 44. 2016.
2. Kaeding M, Schmälder J, Klika C. Pharmacovigilance in the European Union [Internet]. 2017. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-658-17276-3>
3. Batel-Marques F, Mendes D, Alves C, Penedones A, Dias P, Martins A, et al. Farmacovigilância em Portugal: Atividade da Unidade Regional do Centro. *Acta Med Port.* 2015;28(2):222–32.
4. Santoro A, Genov G, Spooner A, Raine J, Arlett P. Promoting and Protecting Public Health: How the European Union Pharmacovigilance System Works. *Drug Saf.* Springer International Publishing; 2017;40(10):855–69.
5. Lasser KE, Allen PD, Woolhandler SJ, Himmelstein DU, Wolfe SM, Bor DH. Timing of new black box warnings and withdrawals for prescription medications. *J Am Med Assoc.* 2002;287(17):2215–20.
6. World Health Organization (WHO). Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines. *World Health* [Internet]. 2004;1–6. Available from: http://pytoolkit.org/toolkit/readers/pv_ensuring_safe_medicine_use.pdf
7. Mota Gomes SM. Notificação de reacções adversas medicamentosas : sua relevância para a saúde pública. *Rev Port Saude Publica.* 2001;19(2):5–14.
8. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions: A systematic review. *Drug Saf.* 2006;29(5):385–96.
9. Varallo FR, Guimarães S de OP, Abjaude SAR, Mastroianni P de C. Causes for the underreporting of adverse drug events by health professionals: A systematic review. *Rev da Esc Enferm.* 2014;48(4):739–47.
10. European Medicines Agency. O Sistema Regulador Europeu de Medicamentos. 2016; Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf

-
11. European Medicines Agency. Qual o significado do triângulo preto? 2017.
 12. PRAC. List of Medicinal Products under additional monitoring [Internet]. The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee - European Medicines Agency. 2017 [cited 2017 Dec 15]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000366.jsp&mid=WC0b01ac058067c852
 13. INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed I.P. INFOMED [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 20]. Available from: <http://app7.infarmed.pt/infomed/>
 14. European Medicines Agency. ADRReports [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 14]. Available from: <http://www.adrreports.eu/pt/index.html>
 15. European Medicines Agency. <http://www.adrreports.eu/pt/index.html> [Internet]. 2018 [cited 2018 Jan 14]. Available from: <http://www.adrreports.eu/pt/index.html>
 16. European Medicines Agency. 2016 Annual Report on EudraVigilance for the European Parliament, the Council and the Commission. 2017;9942(December 2016):37. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2017/03/WC500224056.pdf
 17. Institute of Management Services. ABC Analysis/Pareto Analysis [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 16]. Available from: <https://www.ims-productivity.com/page.cfm/content/ABCPareto-analysis/>
 18. Eurostat. Population change - Demographic balance and crude rates at national level [Internet]. 2018 [cited 2018 Jun 16]. Available from: <http://ec.europa.eu/eurostat/data/database>
 19. World Health Organization. WHO Pharmacovigilance indicators: A practical manual for the assessment of pharmacovigilance systems. World Health Organization, editor. 2015. 73 p.
 20. McHugh ML. The odds ratio: calculation, usage and interpretation. *Biochem Medica*. 2009;19(2):120–6.
 21. Szumilas M. Explaining Odds Ratios. *J Can Academy Child Adolesc Psychiatry*. 19(3):227–9.

22. Wagner MB, Callegari-Jacques SM. Mediadas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e odds ratio. *J Pediatr (Rio J)*. 1998;74:247–51.
23. Asuero AG, Sayago A, González AG. The correlation coefficient: An overview. *Crit Rev Anal Chem*. 2006;36(1):41–59.
24. Hollander M, Wolfe DA, Chicken E. *Nonparametric Statistical Methods*, 3rd Edition. John Wiley and Sons; 848 p.
25. Bolboacă SD, Jäntschi L, Sestraş AF, Sestraş RE, Pamfil DC. Pearson-Fisher Chi-Square Statistic Revisited. *Information* [Internet]. 2011;2(4):528–45. Available from: <http://www.mdpi.com/2078-2489/2/3/528/>
26. Greenwood PE, Nikuli MS. *A Guide to Chi-Squared Testing*. Wiley; 304 p.
27. McHugh ML. The Chi-square test of independence Lessons in biostatistics. *Biochem Medica* [Internet]. 2013;23(2):143–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2013.018>
28. McDonald JH. *Handbook of Biological Statistics* [Internet]. [cited 2018 Jun 18]. Available from: <http://www.biostathandbook.com/chiind.html>
29. Kiguba R, Karamagi C, Waako P, Ndagije HB, Bird SM. Recognition and reporting of suspected adverse drug reactions by surveyed healthcare professionals in Uganda: Key determinants. *BMJ Open*. 2014;4:1–11.
30. Anes AM. *Farmacovigilância em Portugal*. Lisboa: INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed I.P.; 2003. 526 p.
31. Ribeiro-Vaz I, Herdeiro MT, Polónia J, Figueiras A. Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal. *Rev Saude Publica*. 2011;45(1):129–35.
32. INFARMED. Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - Infarmed I.P. *Boletim de Farmacovigilância*. 2017;21(10):4.