



GRUPO
MEDINFAR

Compromisso com a Saúde



Paula Cristina Rodrigues Cubeiro

Relatório de Estágio em Farmacovigilância

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, orientado pela Dr.^a Ana Rita Castel-Branco Falcão e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Paula Cristina Rodrigues Cubeiro

Relatório de Estágio em Farmacovigilância

Relatório de Estágio realizado no âmbito do Mestrado Integrado em Indústria Farmacêutica, orientado pela
Dr.^a Ana Rita Castel-Branco Falcão e apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Setembro 2015



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Eu, Paula Cristina Rodrigues Cubeiro, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2010143404, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo do Relatório de Estágio apresentado à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade de Estágio Curricular.

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

Coimbra, 9 de Setembro de 2015.

(Paula Cristina Rodrigues Cubeiro)

A orientadora de estágio:

(Dra. Ana Rita Castel-Branco Falcão)

A estudante:

(Paula Cristina Rodrigues Cubeiro)

Data:

AGRADECIMENTOS

Os meus mais sinceros agradecimentos a todos os que, direta ou indiretamente, contribuíram para a minha formação académica, em especial:

Ao Grupo Medinfar, pela oportunidade de estágio e pela experiência adquirida, em particular.

À minha orientadora, Dra. Ana Rita Castel-Branco Falcão, por ter sido uma presença constante durante o meu estágio, acompanhando e ajudando perante todas as dificuldades.

À Dra. Andreia Santos, pela sua disponibilidade e companheirismo ao longo destes três meses.

À restante equipa, pelo excelente acolhimento e integração que me proporcionaram.

Aos meus pais e irmão, pelo carinho e apoio e por terem sido o meu pilar ao longo de todos estes anos.

A todos os professores da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, pelos conhecimentos transmitidos e por terem contribuído para a minha formação académica.

Ao João, pela força e motivação, e por me ter acompanhado em todas as etapas da minha vida académica.

Aos meus amigos, pela interajuda, amizade e por todos os momentos que partilhámos durante estes cinco anos de curso.

À cidade de Coimbra, pelo seu encanto, pela vida académica que me proporcionou e pelo que me fez crescer.

A todos, o meu muito obrigada!

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	6
INTRODUÇÃO	7
A EMPRESA MEDINFAR	8
1.1. Breve apresentação.....	8
1.2. Departamento de farmacovigilância.....	9
CONHECIMENTOS ADQUIRIDOS	10
2.1. Definição de FV	10
2.2. A importância da FV	10
2.3. Diferença entre efeito adverso e RAM	10
2.4. Classificação das RAMs	11
2.5. Fontes de informação de segurança.....	12
ATIVIDADES DESENVOLVIDAS.....	14
3.1. Enquadramento regulamentar da FV	14
3.2. Pesquisa bibliográfica sobre segurança de medicamentos	14
3.3. Transmissão de ICSR.....	16
3.4. Guia de referência para notificações de segurança em países terceiros.....	18
3.5. Formação em FV aos colaboradores do Grupo Medinfar	19
3.6. Relatório periódico de segurança.....	19
3.7. Adenda clínica	20
3.8. Base de dados <i>EudraVigilance</i>	20
3.9. Resposta a pedido de informação/medidas por parte das AC	21
3.10. Alterações dos termos da AIM.....	21
ANÁLISE SWOT	23
4.1. Pontos fortes.....	23
a) Integração no Grupo Medinfar	23
b) Forte aprendizagem	23
c) Integração da aprendizagem teórica na prática profissional.....	24
d) Única estagiária	24
4.2. Pontos fracos.....	25
a) Frequência do estágio	25
b) Falta de concretização de algumas atividades	25
c) Área muito teórica e informatizada.....	25
4.3. Oportunidades.....	26
a) Alargamento das áreas de estágio	26

b) Formação em FV	26
4.4. Ameaças.....	26
a) Reduzido número de farmacêuticos na área de FV	26
b) Pouca sensibilização para a área	26
CONCLUSÃO	27
BIBLIOGRAFIA	28

LISTA DE ABREVIATURAS

AC	Autoridades competentes
AIM	Autorização de introdução no mercado
AR	Assuntos regulamentares
B/R	Benefício/risco
EMA	Do inglês, <i>European Medicines Agency</i>
FI	Folheto informativo
FV	Farmacovigilância
GVP	Do inglês, <i>Good Pharmacovigilance Practises</i>
ICSR	Do inglês, <i>individual case safety report</i>
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P.
MICF	Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
PGR	Plano de gestão de risco
PQFV	Pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância
RAM	Reação adversa a medicamento
RCM	Resumo das características do medicamento
RPS	Relatório periódico de segurança
UFV	Unidade de farmacovigilância

INTRODUÇÃO

O presente relatório surge no âmbito do estágio curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas (MICF) da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra. Este estágio decorreu na empresa farmacêutica Medinfar, nas áreas de farmacovigilância (FV) e de assuntos regulamentares (AR), no período de 12 de janeiro de 2015 a 31 de março de 2015, em Algés, Lisboa. Foi realizado sob orientação da Dra. Ana Rita Castel-Branco Falcão, farmacêutica de formação.

O estágio em FV teve como principal objetivo tornar possível o contacto com o mundo profissional, complementando assim a formação académica, para além de possibilitar a aplicação e desenvolvimento dos conhecimentos adquiridos ao longo de todo o curso. Perante a oportunidade de estágio numa empresa farmacêutica, considerei que seria uma mais-valia no meu percurso académico de modo a experienciar outra das possíveis saídas profissionais do MICF, e assim ter uma ideia mais consistente das minhas preferências relativamente ao futuro. A escolha pela área de FV e de AR prendeu-se com o interesse revelado desde a frequência das unidades curriculares de Assuntos Regulamentares do Medicamento e de Farmacovigilância, ministradas no 4º e 5º ano, respetivamente. Por outro lado, sempre mostrei curiosidade em conhecer o dia-a-dia de uma empresa farmacêutica, uma vez que esta é responsável pelo ciclo de vida dos medicamentos, com especial destaque para a fase de registo dos mesmos através da autorização de introdução no mercado (AIM). Devido à disponibilidade do Grupo Medinfar, a maior parte do período de estágio decorreu na área de FV e foi sendo complementada, quando possível, por atividades no âmbito dos AR.

Os objetivos deste relatório centram-se na descrição das atividades realizadas ao longo de todo o estágio e dos conhecimentos adquiridos, que irei completando com uma análise SWOT. Por uma questão de organização, encontra-se dividido em quatro partes, cada qual com diferentes tópicos integrados: breve apresentação da empresa Medinfar; exposição de conhecimentos importantes que foram lembrados e aprofundados e que são necessários para perceber as atividades que foram realizadas; a terceira parte descreve resumidamente as atividades desempenhadas; terminando então com a análise SWOT, de modo a apontar de uma maneira crítica, sob o ponto de vista interno, os pontos fortes (*strengths*) e fracos (*weaknesses*), e do ponto de vista externo, as oportunidades (*opportunities*) e as ameaças (*threats*).

A EMPRESA MEDINFAR

1.1. Breve apresentação

O Grupo Medinfar foi fundado em 1970, como uma empresa da indústria farmacêutica de capital exclusivamente nacional. Desenvolve, promove e distribui medicamentos sujeitos a receita médica (de marca e genéricos), medicamentos não sujeitos a receita médica, produtos cosméticos, suplementos alimentares, dispositivos médicos de uso humano e veterinário e produtos de uso veterinário. Para além das suas marcas próprias, produz e comercializa produtos licenciados em parceria com muitas empresas farmacêuticas mundiais.¹

As empresas do Grupo Medinfar incluem Laboratório Medinfar, Medinfar Consumer Health, GP- Genéricos Portugueses, Farmalabor, Medinfar Sorológico e Cytothera, como se pode visualizar na figura abaixo.¹



Figura 1 - Empresas do Grupo Medinfar.¹

As distintas áreas do Grupo Medinfar têm localizações diferentes: a plataforma industrial, a Farmalabor, está sediada em Condeixa, Coimbra; o armazém de distribuição situa-se no Cacém, Lisboa; a área de investigação e desenvolvimento tem localização na Venda Nova, Amadora, e por último, os setores responsáveis pelas vendas/marketing, FV, departamento médico e regulamentar encontram-se em Algés, Lisboa.

O Grupo Medinfar está focado na comercialização de medicamentos em áreas como pneumologia, cardiologia, diabetologia e dermatologia, e tem apostado em áreas inovadoras, com especial relevo para o isolamento e criopreservação de células estaminais do tecido do cordão umbilical através da Cytothera, e da Medinfar Sorológico que produz dispositivos

eletrónicos de identificação animal, alimentos compostos e vacinas de rebanho ou autovacinas.¹

1.2. Departamento de farmacovigilância

Segundo o Estatuto do Medicamento, Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro, “... os titulares de autorizações de introdução no mercado, ou registo, devem adotar e manter em funcionamento um sistema de farmacovigilância..., e dispor, de modo permanente e contínuo, de uma pessoa responsável pela farmacovigilância possuidora das qualificações adequadas.”² No Grupo Medifar a Unidade de farmacovigilância (UFV) é composta pelo Dr. Mário Marques, Diretor Médico; pela Dra. Ana Rita Falcão, pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância (PQFV) e pela Dra. Andreia Santos, *deputy* PQFV.

De modo a fazer uma contextualização relativamente à importância da FV no setor farmacêutico, apresento alguns objetivos do sistema de FV referido: recolha sistemática de informações sobre os riscos dos medicamentos para os doentes ou para a saúde pública; avaliação científica de toda a informação derivada da utilização de medicamentos nos termos da AIM ou fora desses termos; ponderação das medidas de segurança adequadas à prevenção ou minimização dos riscos; adoção das medidas regulamentares necessárias, respeitantes à AIM e comunicação e divulgação de outra informação pertinente aos profissionais de saúde, aos doentes e ao público em geral.²

No âmbito do sistema de FV, a UFV é responsável por inúmeras atividades, destacando-se as seguintes:

- Manutenção de um dossiê do sistema de FV, que deve conter informações e documentos essenciais que abrangem todos os aspetos das atividades de FV;
- Revisão periódica da literatura científica;
- Transmissão de notificações de suspeitas de reações adversas;
- Preparação e submissão de relatórios periódicos de segurança (RPS);
- Desenvolvimento de sistemas de gestão de risco e elaboração de planos de gestão de risco (PGR);
- Elaboração de estudos de segurança pós-autorização;
- Resposta a pedido de informação por parte das autoridades competentes (AC);
- Detecção de sinais.^{2,3}

CONHECIMENTOS ADQUIRIDOS

Ao longo do estágio assimilei um conjunto de conceitos e conhecimentos, através da leitura de diversas *guidelines* e de documentos no âmbito da FV, que foram sendo bastante importantes para o desempenho das diversas atividades. De seguida vou expor os que considero ser mais relevantes e necessários a fim de melhor perceber o que está adiante.

2.1. Definição de FV

Farmacovigilância é definida como a ciência e atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou qualquer outro problema relacionado com os medicamentos (reações adversas a medicamentos ou RAMs). O objetivo desta atividade é promover a utilização segura e eficaz de medicamentos, particularmente através da disponibilização de informação atempada aos doentes e aos profissionais de saúde, contribuindo assim para a proteção da saúde pública.⁴

2.2. A importância da FV

Quando um medicamento é lançado no mercado existe uma grande quantidade de informação que é desconhecida relativamente à segurança do produto. Este facto deve-se às limitações dos ensaios clínicos, nomeadamente ao número restrito de doentes, reduzida duração de exposição, exclusão de doentes de risco e de terapêuticas associadas e difícil deteção de RAMs raras.⁵ Assim, é necessário que durante o período de comercialização do medicamento a sua segurança seja monitorizada, não só para detetar RAMs, mas também para completar a sua informação de segurança.

2.3. Diferença entre efeito adverso e RAM

Uma noção muito importante a ter é a diferença entre efeito adverso e RAM, já que são conceitos distintos e muito usados em FV.

Efeito Adverso

Qualquer ocorrência não desejada num indivíduo saudável ou doente após a administração de um medicamento e **em que não existe necessariamente um nexo de causalidade** entre a ocorrência adversa e a administração ou toma do medicamento.⁴

RAM

Reação nociva e não intencional a um medicamento. Termo correto a utilizar sempre que **existe um possível nexo de causalidade** entre a ocorrência de um efeito adverso e a utilização de um medicamento.⁴

O conceito de RAM inclui todas as situações decorrentes da utilização do medicamento, de acordo com o que se encontra descrito no resumo das características do medicamento (RCM) ou no folheto informativo (FI), bem como das que ocorrem de uma utilização fora das condições da AIM, tais como os resultados de erros de medicação, utilização indevida ou abusiva, ou resultante de exposição ocupacional ao medicamento. Na tabela abaixo dá-se uma noção de cada um destes termos.⁴

Abuso de medicamentos: utilização intencional e excessiva, persistente ou esporádica, de medicamentos, associada a consequências físicas ou psicológicas lesivas.

Erro de medicação: qualquer erro não intencional que ocorra na prescrição, dispensa ou administração de um medicamento.

Exposição ocupacional: refere-se à exposição a um medicamento, decorrente da atividade profissional ou não.

Má utilização: ou uso indevido de um medicamento. Utilização não apropriada e intencional de um medicamento fora das condições previstas no RCM e FI.

Sobredosagem: administração de uma quantidade de medicamento, por cada administração ou cumulativa, superior à quantidade máxima recomendada no RCM ou FI.

Utilização off-label: utilização intencional de um medicamento não coerente com a dose, via de administração e/ou indicações terapêuticas aprovadas para o mesmo.

Tabela 1- RAMs que ocorrem de uma utilização fora das condições da AIM ou resultante de exposição ocupacional.⁴

2.4. Classificação das RAMs

Uma RAM pode ser caracterizada de acordo com os seguintes critérios: causalidade, gravidade e previsibilidade.⁶

A definição de uma RAM implica pelo menos uma possibilidade razoável de uma relação causal entre um medicamento suspeito e um efeito adverso. Quanto à **causalidade**, a RAM pode ser classificada em: definitiva, provável, possível, improvável, não classificada/condicional ou não classificável. Para avaliação da imputação da causalidade, existem vários processos disponíveis, como introspeção global, algoritmos e árvores decisórias e outros como modelos bayesianos e sistemas de inteligência artificial.⁶

Em relação à **gravidade**, uma RAM grave é qualquer reação adversa em que ocorreu umas das seguintes situações:

- resultou em morte;
- colocou a vida em risco ou em perigo de morte;

- motivou ou prolongou o internamento;
- resultou em incapacidade significativa, isto é, provocou um desconforto e/ou incapacidade (temporária ou definitiva) no desempenho das atividades diárias habituais;
- causou anomalia congénita, ou seja, malformação à nascença;
- requereu a intervenção de um profissional de saúde para prevenir a ocorrência de alguma das situações acima descritas.^{4,6}

Por sua vez, uma RAM não grave é qualquer outra reação adversa que não seja considerada como grave ou que não cumpra os critérios de gravidade acima estabelecidos.^{4,6}

A **previsibilidade** está relacionada com as informações do RCM, pelo que uma RAM esperada é aquela que vem descrita no RCM, enquanto uma RAM inesperada é aquela cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências não se encontre descrita no RCM.

2.5. Fontes de informação de segurança

Para a recolha de informações de segurança existem dois tipos de métodos: solicitados e não solicitados. Dentro dos solicitados estão incluídos os ensaios pré-clínicos, os ensaios clínicos, os estudos não-intervencionais, os estudos sobre utilização de medicamentos, entre outros. Os métodos não solicitados compreendem notificações espontâneas, literatura científica, internet ou *digital media*, diretamente de doentes ou utentes, autoridades regulamentares ou profissionais de saúde.⁶

A notificação espontânea é realizada voluntariamente por profissionais de saúde ou por utentes, sempre que existe uma suspeita de ter ocorrido uma RAM decorrente da utilização de um medicamento na prática clínica corrente.⁴ Esta envolve não só as RAMs, mas também qualquer informação de segurança, como *overdose*, prolongamento ou agravamento da doença, abuso, exposição durante a gravidez, exposição durante a amamentação, interação medicamento-medicamento, interação medicamento-alimento, interação medicamento-álcool, perda de eficácia, erros de medicação, exposição ocupacional, má utilização, uso *off-label*, transmissão de doenças infecciosas via medicamento ou efeito benéfico inesperado. A informação relativa à existência de efeitos adversos com os medicamentos é importante, porque de acordo com esta, o RCM e o FI podem ser alterados, ou determinar uma suspensão ou revogação da AIM.

Da informação recolhida pode resultar um relatório de segurança de um caso individual (ICSR). Este refere-se ao conteúdo disponível sobre uma suspeita de RAM que ocorre num só doente num determinado momento.⁶ Para ser considerado um **caso válido** deve ter quatro critérios mínimos válidos:⁶



Figura 2 - Critérios mínimos válidos.⁶

Outro conceito essencial é a convenção **MedDRA**, que é um dicionário de terminologia médica utilizado em FV a nível internacional, para codificar as RAMs, doenças, sinais e sintomas de doenças, indicações clínicas dos medicamentos e outras informações clínicas relevantes.⁴ Em função da sua frequência, a convenção MedDRA, classificou as RAMs de acordo com a seguinte tabela:⁷

Classificação da RAM	Frequência
Muito frequente	>1/10
Frequente	>1/100, <1/10
Pouco frequente	>1/1000, <1/100
Rara	>1/10 000, <1/1000
Muito rara	<1/10 000

Tabela 2- Classificação das RAMs.⁷

ATIVIDADES DESENVOLVIDAS

O presente capítulo incidirá sobre a descrição das atividades que foram desenvolvidas ao longo deste estágio, nas quais foram aplicados os conhecimentos mencionados anteriormente. Pretendo dar uma ideia do trabalho que é realizado na UFV, de uma maneira crítica, e quando pertinente apontar os pontos fortes, pontos fracos, oportunidades e ameaças do mesmo.

3.1. Enquadramento regulamentar da FV

Os primeiros dias de estágio no Grupo Medinfar foram pautados pela leitura de documentos importantes no âmbito da FV, uma vez que se trata de uma área bastante teórica e que se encontra legislada, tanto a nível nacional, como a nível europeu. Deste modo, foi disponibilizado para leitura e análise o Estatuto do Medicamento, algumas diretivas e regulamentos do Parlamento Europeu e do Conselho relativamente à realização das atividades de FV e ainda diversas *guidelines*, como as *Good Pharmacovigilance Practises* (GVP) publicadas pela Agência Europeia do Medicamento (EMA). Para além disso, tive acesso a alguns procedimentos referentes às atividades desempenhadas pela UFV do Grupo Medinfar, no sentido de facilitar a compreensão e realização das mesmas.

Esta atividade constituiu um ponto forte e uma grande ajuda na integração na UFV, já que permitiu um enquadramento, simultaneamente teórico e prático, para a matéria que ia ser desenvolvida durante o estágio, e assim aprofundar alguns conhecimentos importantes nesta área. Fiquei a conhecer as obrigações legais a que os titulares de AIM estão sujeitos relativamente à FV, e a sua importância no setor farmacêutico e na saúde em geral. Foi assim, o primeiro contacto com o departamento de FV e com as atividades que são realizadas, e onde pude esclarecer as primeiras dúvidas que surgiram. Contudo, a extensão destes documentos foi o ponto fraco denotado, pelo que ia dependendo de todo o tempo livre durante o período de estágio para o seu estudo completo.

3.2. Pesquisa bibliográfica sobre segurança de medicamentos

A revisão periódica da literatura científica é uma das atividades realizadas semanalmente na UFV, no sentido de recolher informações de segurança dos medicamentos comercializados pelo Grupo Medinfar. Esta revisão é feita a nível nacional e a nível internacional, e de uma forma breve, consiste em pesquisar no site das revistas médicas portuguesas (www.indexrmp.com) para a pesquisa nacional, e na base de dados *pubmed*

(www.pubmed.com) para a pesquisa internacional, artigos científicos que contenham o nome da substância ativa ou o nome do medicamento que está a ser pesquisado. Segue-se a leitura dos *abstracts* dos respetivos artigos, e a recolha e análise daqueles que evidenciam alguma suspeita de RAM ou informação de segurança relevante. Como foi anteriormente referido, para ser considerado um ICSR tem de conter os quatro critérios mínimos válidos. Se não tiver, é guardado na mesma mas não é passível de ser notificado.

De seguida vou apresentar um exemplo de ICSR que foi encontrado durante a pesquisa internacional no meu período de estágio:

[Clin J Gastroenterol](#), 2015 Apr;8(2):97-102. doi: 10.1007/s12328-015-0553-3. Epub 2015 Feb 25.

Successful living donor liver transplantation for acute liver failure after acetylsalicylic acid overdose.

[Shirota T¹](#), [Ikegami T](#), [Sudiyama S](#), [Kubota K](#), [Shimizu A](#), [Ohno Y](#), [Mita A](#), [Urata K](#), [Nakazawa Y](#), [Kobayashi A](#), [Iwaya M](#), [Miyagawa S](#).

Author information

Abstract

A 20-year-old woman was admitted to an emergency hospital after ingesting 66 g of acetylsalicylic acid in a suicide attempt. Although she was treated with gastric lavage, oral activated charcoal, and intravenous hydration with sodium bicarbonate, her hepatic and renal function gradually deteriorated and serum amylase levels increased. Steroid pulse therapy, plasma exchange, and continuous hemodiafiltration did not yield any improvement in her hepatic or renal function, and she was transferred to our hospital for living donor liver transplantation. Nine days after drug ingestion, she developed hepatic encephalopathy; thus, we diagnosed the patient with acute liver failure with hepatic coma accompanied by acute pancreatitis due to the overdose of acetylsalicylic acid. Living donor liver transplantation was immediately performed using a left lobe graft from the patient's mother. Following transplantation, the patient's renal and hepatic function and consciousness improved, and she was discharged. In this report, we describe a rare case of acetylsalicylic acid-induced acute liver failure with acute hepatic coma and concomitant acute pancreatitis and acute renal failure, which were treated successfully with emergency living donor liver transplantation.

Neste caso encontram-se presentes os quatro critérios mínimos válidos: identificação do doente (*20-year-old woman*), medicamento suspeito (*acetylsalicylic acid*), notificador identificável (*Clin J Gastroenterology*) e reação adversa suspeita (*acute liver failure, acute renal failure and acute pancreatitis*). Para além disso constitui informação de segurança já que aborda os efeitos causados pela sobredosagem do medicamento.

A importância desta atividade reside no aumento do conhecimento do perfil de segurança dos medicamentos que se encontram no mercado, e constituiu uma maior consciencialização da minha parte para a necessidade de obter o máximo de informação de segurança relevante. Por outro lado, foi possível ter contacto com casos reais de suspeita de RAM e estar mais alerta para as reações que os medicamentos podem causar. Como ponto fraco aponto a morosidade associada a esta atividade, já que por vezes era necessário depender de um dia para cada pesquisa. Seria uma boa oportunidade para recorrer a outras ferramentas, como *softwares*, que facilitassem a sua realização.

3.3. Transmissão de ICSR

Os titulares de AIM devem “registar todas as suspeitas de reações adversas na União Europeia ou em países terceiros de que tenham conhecimento...”² Durante o estágio tive contacto com a receção de casos através: da notificação espontânea por parte de profissionais de saúde, doentes ou utentes, quer via telefónica quer via *email*; da revisão periódica de leitura; por parceiros; por delegados médicos e pelas AC. Perante a suspeita de reações adversas, deve ser registado o máximo de informações de modo a constituir um caso válido. Se faltar algum dos quatro critérios requeridos faz-se, se possível, um *follow-up* do caso para reunir a informação que falta.

A UFV do Grupo Medinfar dispõe de uma base de dados denominada *PcVManager*, que permite a gestão de suspeitas de RAMs de uma maneira bastante simples. Depois da pesquisa bibliográfica, a introdução dos casos nesta base de dados é a atividade que se segue. Assim após a sua validação, qualquer caso identificado é introduzido no *PcVManager* através do preenchimento do máximo de informações possíveis referentes ao mesmo, e é classificado quanto à sua gravidade, previsibilidade e causalidade, como foi descrito anteriormente. A imputação da causalidade é, na minha opinião, o aspeto que mais dúvidas desperta, pelo que é necessário a análise crítica dos seguintes pontos:

- relação temporal entre o aparecimento da RAM e a toma do medicamento;
- plausibilidade farmacológica;
- ausência de variáveis de confundimento (como doenças ou medicação concomitantes);
- evolução da RAM após a suspensão do medicamento;
- reaparecimento da RAM após introdução do medicamento.

Assim, de acordo com estes critérios, definiu-se os seguintes graus de probabilidade:

Definitiva- Ocorre com uma relação temporal plausível e não é explicada por doenças concomitantes nem por outros fármacos. A resposta à suspensão do fármaco deve ser justificável clinicamente. O acontecimento deve ser aceitável do ponto de vista farmacológico ou fenomenológico, utilizando dados de reexposição se necessário;

Provável- Ocorre com uma relação temporal aceitável e em que o nexo de causalidade com doenças concomitantes ou outros fármacos é pouco provável. A evolução após a suspensão do fármaco é aceitável, do ponto de vista clínico. A informação sobre o resultado da reexposição não é necessário para a atribuição deste grau de probabilidade;

Possível- Ocorre com uma relação temporal aceitável mas que pode também ser explicada por doenças concomitantes ou outros fármacos. A informação sobre a evolução após a suspensão do fármaco pode não estar disponível ou ser inconclusiva;

Improvável- Relação temporal que torna improvável o nexos de causalidade com o fármaco e em que a associação com outros fármacos ou doenças concomitantes constitui uma explicação plausível;

Condicional/Não classificada- É necessária informação adicional para uma avaliação de causalidade adequada ou em que o processo de avaliação ainda está em curso;

Não classificável- Uma notificação que sugere uma reação adversa mas em que não é possível fazer uma avaliação de causalidade porque a informação é insuficiente ou contraditória e não pode ser complementada ou confirmada.⁸

Durante o meu estágio utilizei a escala de Naranjo para determinar a imputação da causalidade. Este algoritmo consiste em 10 perguntas com 3 possibilidades de resposta exclusivas entre si, às quais é atribuída uma pontuação final. A esta associa-se uma classificação qualitativa expressiva da probabilidade de se tratar realmente (ou não) de uma RAM. As questões são indicadas no quadro abaixo representado, bem como as pontuações, consoante a resposta:

Pergunta	Sim	Não	Não sei
1. Existem notificações prévias conclusivas sobre esta reação?	+1	0	0
2. O efeito adverso manifestou-se depois da administração do fármaco suspeito?	+2	-1	0
3. A reação adversa desapareceu com a suspensão do fármaco ou administração de um antagonista específico?	+1	0	0
4. A reação adversa reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	+2	-1	0
5. Existem causas alternativas (outras que não o fármaco) capazes de provocar a reação?	-1	+2	0
6. A reação adversa reapareceu com administração de um placebo?	-1	+1	0
7. Foi detetado fármaco no sangue (ou em outros fluidos) em concentrações tóxicas?	+1	0	0
8. A reação foi mais severa com aumento da dose e/ou tornou-se menos grave com a redução da dose?	+1	0	0
9. O doente apresentou uma reação similar ao fármaco ou a semelhantes em alguma exposição prévia?	+1	0	0
10. O efeito adverso foi confirmado por qualquer tipo de evidência objetiva?	+1	0	0
<1 ponto= Duvidosa; 1-4 pontos=Possível; 5-8 pontos= Provável; >8 pontos=Definitiva			

Tabela 3- Escala de Naranjo.

No caso do Grupo Medinfar, a transmissão de suspeitas de RAMs às AC concretizava-se quando estávamos perante um caso considerado grave, e se o medicamento em questão estivesse comercializado no país a partir do qual foi reportado o caso. Caso contrário ficava anotado internamente.

Durante o estágio realizei frequentemente o registo de suspeitas de RAMs no *PcVManager*, pelo que foi uma oportunidade de desenvolver competências nesta área, através da reflexão crítica dos casos identificados. Uma vez que o Grupo Medinfar também dispõe de cosméticos contactei com a gestão de suspeitas de efeitos indesejáveis dos mesmos através da Cosmetovigilância, o que constituiu uma mais-valia. Ainda neste sentido fiquei a saber que os efeitos indesejáveis dos suplementos alimentares são notificados à Direção Geral de Alimentação e Veterinária.

3.4. Guia de referência para notificações de segurança em países terceiros

A realização do guia de referência para notificações de segurança em países terceiros foi mais uma das atividades que concretizei durante o período de estágio, que resultou da obrigatoriedade legal da Medinfar dar formação aos seus distribuidores, para os quais comercializa medicamentos, relativamente às suas responsabilidades no âmbito da FV. Uma vez que se refere a assuntos de FV, foi concretizado pela UFV em associação com o departamento da exportação.

Assim, foi-me proposto realizar uma formação, em formato *PowerPoint*, em três idiomas diferentes (inglês, francês e português), cujos objetivos seriam transmitir as noções básicas de FV, tais como a descrição do sistema de FV, o conceito de RAM, entre outras; as suas responsabilidades em FV; qual a informação que deveriam notificar e o procedimento a adotar, caso tivessem conhecimento de alguma suspeita de RAM. Em resposta, cada país deveria identificar a pessoa de contacto para assuntos de FV e confirmar a leitura e compreensão desta formação.

Posso destacar esta atividade como um ponto forte deste estágio, já que possibilitou desenvolver um tipo de trabalho que é menos conhecido, mas necessário por parte dos titulares da AIM. Consistiu num projeto cuja responsabilidade em grande parte da sua realização me foi atribuída e que permitiu aprimorar o conhecimento em inglês e francês. Como ponto fraco aponto algumas dificuldades na realização do guia em francês, e por isso foi indispensável a ajuda de uma outra colaboradora na revisão da tradução feita.

3.5. Formação em FV aos colaboradores do Grupo Medinfar

Sob o ponto de vista legal é obrigatório a adequada formação de todos os colaboradores de uma empresa farmacêutica, no mínimo de dois em dois anos, de forma a assegurar o conhecimento de um procedimento simples, imediato e eficaz para identificar a informação recebida como uma notificação espontânea de uma suspeita de RAM, e encaminhá-la para a UFV.

Sendo uma das atividades da UFV do Grupo Medinfar que estava a decorrer aquando do meu estágio, beneficieei da oportunidade de visualizar esta formação. Esta foi realizada recorrendo a uma plataforma *e-learning* interativa, em que cada colaborador conseguia aceder através do nome de usuário e de uma *password*, com exposição de conceitos teóricos essenciais na área da FV, alguns dos quais referidos neste relatório. A importância desta formação está relacionada com a identificação e recolha de qualquer informação de segurança dos medicamentos e de suspeitas de RAMs, bem como o procedimento que deve ser dado perante esta deteção. Esta atividade abrangeu toda a equipa do Grupo Medinfar, inclusivamente os colaboradores que não estão intimamente ligados aos medicamentos, já que é necessário uma forte aposta em métodos eficazes e abrangentes de recolha de informação do perfil de segurança dos medicamentos comercializados pelo Grupo.

Apesar de parecer uma atividade simples, o grande número de colaboradores do Grupo Medinfar, pressupõe uma boa organização e perceção por todos, pelo que foi dividida em vários grupos e, por último, realizada uma análise global aos resultados desta formação.

3.6. Relatório periódico de segurança

Por definição, um RPS é um documento elaborado pelo titular da AIM e que contém toda a informação atualizada sobre a segurança de um medicamento, acompanhada da avaliação científica dos riscos e benefícios do mesmo.⁴

Antes de iniciar a realização desta atividade fiz a sua contextualização através da da visualização de outros RPSs e da leitura da *guideline* Módulo VII- *Periodic safety update report* das GVP, que define o formato e os módulos que devem estar presentes. De uma forma muito resumida, este deve incluir um resumo de dados relevantes para a avaliação da relação benefício/risco (B/R) do medicamento e posterior avaliação científica desta relação e todos os dados relativos ao volume de vendas do medicamento e ao volume das receitas médicas, incluindo uma estimativa da população exposta ao medicamento.² A importância do RPS reside na monitorização da evolução do perfil de segurança de um medicamento, através da reavaliação da relação B/R, que pode ter sofrido alterações desde o último RPS. Com base

nestes dados, deve-se concluir sobre a necessidade de modificações e/ou da adoção de medidas adicionais.

A nível pessoal, a sua concretização foi uma mais-valia neste estágio, permitindo ver como deve ser submetido às AC. A sua extensão e a falta de conhecimentos específicos levaram a que fosse necessário algum tempo para a sua conclusão.

3.7. Adenda clínica

Outra das atividades que desenvolvi durante o período de estágio foi a preparação e submissão de uma adenda clínica no INFARMED. Na sequência do RPS, este documento expõe toda a informação relevante para a avaliação da B/R e é agrupada com o pedido de renovação de AIM dos medicamentos. A elaboração das seguintes seções deve estar em conformidade com o Módulo VII- *Periodic safety update report* das GVP:

Seções da adenda clínica

- Situação da AIM a nível mundial;
- Dados de exposição;

3.8. Base de dados EudraVigilance

“A Agência Europeia do Medicamento é responsável pelo desenvolvimento, manutenção e coordenação da base de dados EudraVigilance, um sistema concebido para a notificação de suspeitas de efeitos secundários.”¹⁰ Esta base de dados permite a comunicação eletrónica, de uma forma simples entre a EMA, as AC e os titulares de AIM, de suspeitas de RAMs, bem como a deteção precoce de sinais de segurança e monitorização contínua, de modo que os riscos sejam detetados, avaliados e minimizados. Esta base de dados tem uma extensão designada XEVMPD, que permite à EMA:

- Criar uma lista dos medicamentos autorizados e registados na União Europeia;
- Identificar com precisão os medicamentos, especialmente medicamentos incluídos em notificações de suspeitas de RAMs;

- Coordenar o acompanhamento regulamentar e de segurança dos medicamentos na União Europeia.¹⁰

Ao longo de todo o estágio contactei com esta base de dados, o que permitiu desenvolver competências na sua gestão. De facto, esta é uma ferramenta importante na monitorização de todas as suspeitas de RAMs, e a publicação destes dados possibilita que o público tenha acesso, de uma forma bastante simples, a informação de segurança existente sobre determinado medicamento.

3.9. Resposta a pedido de informação/medidas por parte das AC

Após a submissão de documentos, como RPS ou PGR, ou por outra razão, as AC podem solicitar elementos e esclarecimentos adicionais que acharem pertinentes e que são prestados pela UVF. As AC podem, ainda, determinar a adoção de medidas relativas à AIM, por alterações da relação B/R, tais como manter, alterar, suspender ou revogar a AIM.

Durante o meu estágio, o INFARMED requereu o esclarecimento de questões na sequência da submissão de um RPS, pelo que foi mais uma atividade realizada, em que tomei conhecimento do tipo de procedimento que é dado nestas situações.

3.10. Alterações dos termos da AIM

Segundo o Estatuto do Medicamento, uma alteração dos termos de uma AIM, é uma *“alteração dos termos em que uma autorização de introdução no mercado de um medicamento foi concedida, desde que não seja qualificável como extensão, nos termos definidos na legislação da União Europeia”*.²

Nas últimas semanas do estágio foi possível ter um maior contacto com as atividades que são realizadas no departamento dos AR, como a submissão de alterações dos termos da AIM. Esta atividade foi simultaneamente realizada no âmbito da FV, já que as alterações foram relativas à segurança, eficácia e farmacovigilância.

Antes da realização desta tarefa foi necessário proceder à leitura do documento *“Instruções aos requerentes sobre submissão de pedidos de alteração aos termos da Autorização de Introdução no Mercado”* de modo a clarificar o procedimento que é feito. A submissão destes pedidos é feita, exclusivamente por via eletrónica, num portal disponibilizado pelo INFARMED. Para isso, é necessário reunir a documentação para cada tipo de alteração e atribuir um número de processo geral e um número de processo individual.

Na sequência destas alterações realizei também a atualização de textos, como RCM, FI e rotulagem de acordo com os requisitos nacionais e europeus.

O contacto com os AR foi um ponto forte deste estágio já que permitiu alargar o conhecimento sobre as atividades que são realizadas por este departamento, e a nível pessoal foi muito interessante. A realização de alterações aos termos da AIM representou uma grande valia deste estágio e, com certeza, no mundo profissional que se aproxima. Como ponto fraco aponto a falta de desenvolvimento de outras atividades dos AR devido à carência de tempo e de disponibilidade.

ANÁLISE SWOT

4.1. Pontos fortes

a) Integração no Grupo Medinfar

O primeiro dia de estágio (12 de janeiro de 2015) foi composto por um plano de acolhimento e de formação, que costuma ser dado aos novos colaboradores do Grupo Medinfar. Este consistiu numa abordagem ampla de como o Grupo está organizado, quais as áreas terapêuticas em que atua, bem como alguns medicamentos e produtos que comercializa. A nível interno foram transmitidas algumas regras de funcionamento e apresentado o espaço físico da empresa. Com a entrada de outros novos colaboradores, tive oportunidade de visitar as instalações da Farmalabor em todo o seu espaço, bem como as restantes instalações no Cacém e na Venda Nova.

Na minha opinião, a excelente organização foi um dos pontos fortes deste estágio. Antes do seu início, foi realizada uma reunião para todos os estagiários em que, de uma forma breve, foram apresentados os objetivos do estágio e também discutidas as expectativas dos estagiários. Para além disso, devo destacar o plano de acolhimento e de formação, que foi muito importante no enquadramento da empresa, e que permitiu a visita acompanhada a todas as instalações do Grupo Medinfar e ver o trabalho desempenhado em cada área. Adicionalmente possibilitou conhecer a maior parte dos colaboradores da Medinfar, que juntamente com as pessoas que trabalham em Algés, constituem uma equipa simpática e prestável, sempre disponível para esclarecer qualquer dúvida que apresentava, o que ajudou na integração na empresa.

b) Forte aprendizagem

Outro dos pontos fortes a apontar foi a grande aprendizagem, teórica e prática, através das atividades desenvolvidas e mencionadas anteriormente. A escolha por um estágio curricular na área de FV e de AR foi determinante para conhecer, na prática profissional, todo o trabalho que é desenvolvido, e de uma enorme ajuda caso queira optar por um futuro numa empresa farmacêutica. Esta aprendizagem foi verificada, também, ao nível dos conceitos mencionados no primeiro capítulo, que foram aplicados nas atividades desenvolvidas e que determinaram, sem dúvida, um aumento do conhecimento enquanto futura farmacêutica.

De destacar também a oportunidade de contacto com uma equipa muito profissional e competente, que sempre procurou uma contextualização prévia à realização das atividades propriamente ditas, através da leitura de determinados documentos e de procedimentos escritos.

Por último, o conhecimento do dia-a-dia de uma empresa farmacêutica permitiu uma amplificação de opiniões, já que é completamente diferente de uma farmácia comunitária, pelo que foi uma mais-valia, não só no meu percurso profissional como também pessoal.

c) Integração da aprendizagem teórica na prática profissional

Durante a realização deste estágio foi possível pôr em prática muitos dos conhecimentos adquiridos durante o MICF, mais concretamente durante as unidades curriculares de Farmacovigilância e de Assuntos Regulamentares do Medicamento. Assim, aquando da leitura de documentos importantes na FV, a maior parte dos conhecimentos já estava consolidado, ou pelo menos, tinha sido referido durante o MICF, o que facilitou a aprendizagem e o desempenho das atividades. Esta integração foi mais verificada para a unidade curricular de Farmacovigilância, já que o conceito de RAM, a classificação das RAMs, a definição de ICSR, as fontes de informação de segurança, os critérios mínimos de validação de uma suspeita de RAM e a estrutura de um RPS tinham sido objeto de análise durante a sua frequência. No que se refere à unidade curricular de Assuntos Regulamentares do Medicamento, as alterações aos termos da AIM também tinham sido discutidas de uma forma breve, mas a falta de uma situação prática impediu a sua maior clareza. Na generalidade, o MICF fornece uma boa adequação para quem pretender seguir a área de FV, com as unidades curriculares referidas a serem valiosas na aquisição dos diversos conhecimentos.

d) Única estagiária

Para terminar os pontos fortes, gostaria de apontar o facto de ser a única estagiária no Grupo Medinfar, o que a nível pessoal constituiu um contributo para a aprendizagem, através do melhor acompanhamento durante o estágio e que qualquer dúvida ou questão que surgisse fosse facilmente esclarecida.

4.2. Pontos fracos

a) Frequência do estágio

A frequência do estágio é, em parte, um ponto fraco que tenho a apontar, apesar do aumento do tempo de estágio de 2 para 3 meses, relativamente ao ano anterior, já ter sido uma melhoria. O alargamento para 4 meses, tal como no estágio curricular em farmácia comunitária, seria uma mais-valia pois permitiria ampliar as áreas de estágio e ter uma ideia mais abrangente de todo o trabalho realizado numa empresa farmacêutica, para além de possibilitar ao estagiário a autonomia, conhecimento e implementação de ideias que é pressuposto.

b) Falta de concretização de algumas atividades

Devido à falta de tempo e de oportunidade não foi possível concretizar todas as atividades que são realizadas no âmbito da FV. Cito, a título de exemplo, a elaboração do PGR que constitui uma parte muito importante na identificação do sistema de gestão de risco que é aplicado a cada medicamento. No que respeita ao departamento dos AR, a falta de disponibilidade determinou que muitas outras atividades ficassem por desenvolver. Contudo, devo destacar que a sua aprendizagem teórica permitiu ultrapassar esta lacuna, e que sempre que possível foi feita uma interligação entre a FV e os AR.

c) Área muito teórica e informatizada

Um dos pontos fracos ainda a apontar está relacionado com a natureza do trabalho inerente à área escolhida, uma vez que a maioria das atividades é realizada informaticamente, o que permite pouco contacto com os utentes/doentes. Na minha opinião, seria importante um maior papel do farmacêutico no diálogo com o doente identificado na suspeita de RAM, de modo a permitir um total acompanhamento da situação. Para além disso, é uma área muito teórica que pressupõe a leitura de *guidelines* e o conhecimento da legislação que vai sendo atualizada. Os documentos que são submetidos, como por exemplo o RPS e a adenda clínica, são bastante extensos e seguem formatos já definidos, pelo que a sua realização ocupa bastante tempo.

4.3. Oportunidades

a) Alargamento das áreas de estágio

Uma das oportunidades referentes ao estágio que concretizei passa por um alargamento das áreas de estágio, tais como *marketing* farmacêutico, comunicação e publicidade ou *compliance*. Apesar da interligação com os AR sempre que possível, sinto que inúmeras atividades ficaram por desenvolver, pelo que a sua extensão a este departamento tornaria o estágio mais promissor e interessante.

b) Formação em FV

Outra das oportunidades que detetei reside na formação dos farmacêuticos, no que à FV diz respeito. O maior conhecimento nesta área por parte do farmacêutico comunitário e do farmacêutico hospitalar permitiria um melhor esclarecimento face à segurança dos medicamentos e alertar para os riscos associados, bem como ter um contributo mais significativo na deteção de suspeitas de RAM.

4.4. Ameaças

a) Reduzido número de farmacêuticos na área de FV

Uma das principais ameaças com que me deparei no estágio é o reduzido número de farmacêuticos que integra a área de FV. Na atualidade, as empresas farmacêuticas apostam numa equipa restrita para o departamento de FV, o que é uma barreira para os farmacêuticos que procuram trabalhar nesta área. Para além disso, a legislação não obriga a que o PQFV tenha formação em Ciências Farmacêuticas, o que constitui, simultaneamente uma ameaça e uma oportunidade de os farmacêuticos mostrarem que os seus conhecimentos são determinantes para ocupar este cargo, ao invés de outras profissões.

b) Pouca sensibilização para a área

Apesar de a FV ser uma área em pleno crescimento, ainda existe pouca sensibilização para a mesma. Durante o estágio pude assistir a algumas notificações por parte de farmacêuticos e também diretamente de utentes/doentes, mas em pequeno número, pelo que penso ser necessário uma maior divulgação da importância de notificar qualquer suspeita de RAM, mesmo para aquelas que já se encontram descritas. O farmacêutico comunitário, ao dispor de uma grande proximidade com o público, poderá ter aqui um papel relevante já que é capaz de detetar uma possível RAM e obter um caso válido.

CONCLUSÃO

O estágio curricular em FV mostrou ser uma experiência muito interessante e enriquecedora. Após finalização do mesmo, posso concluir que os objetivos propostos foram atingidos e que consegui conhecer a realidade de trabalhar numa empresa farmacêutica, para além de pôr em prática os conceitos adquiridos ao longo destes cinco anos de formação.

Neste estágio tive oportunidade de contactar em pormenor com a área de FV, desempenhando várias atividades que alertaram para a importância da mesma no conhecimento e na monitorização do perfil de segurança dos medicamentos. Por outro lado, o conhecimento das RAMs e de informação de segurança permite a melhoria da informação disponibilizada aos médicos e farmacêuticos e uma contribuição no sentido de uma prescrição segura e racional dos medicamentos. Mas a FV não se restringe somente à notificação de suspeitas de RAMs; abrange também os estudos de segurança pós-autorização, a deteção e gestão de sinais, medidas de monitorização adicionais através da inclusão de um triângulo preto no RCM e no FI; comunicação de segurança dirigida aos profissionais de saúde, entre outros, pelo que muito mais ficou por aprofundar.

Termino este estágio com a noção de que, qual seja o meu futuro profissional, vou estar mais alerta para qualquer suspeita de RAM e para o dever de a notificar. Contudo, é necessário desenvolver a área de FV e dar-lhe a importância que merece, de modo a contribuir para que todos, sejam profissionais de saúde ou não, estejam sensibilizados para a obtenção do máximo de informações relativamente à segurança dos medicamentos, o que só assim permitirá a sua utilização segura e eficaz. Fica, assim a certeza de que todos os conhecimentos que adquiri serão uma mais-valia no meu percurso profissional e pessoal, pelo que agradeço ao Grupo Medifar a oportunidade de estágio concebida.

BIBLIOGRAFIA

1. [Acedido a 21 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.medinfar.pt/>
2. Decreto-Lei n.º 128/2013, de 5 de setembro. **Alteração ao Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto, que estabelece o regime jurídico dos medicamentos de uso humano.** [Acedido a 27 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: http://www.INFARMED.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_III/TITULO_III_CAPITULO_I/035-G2_DL_128_2013_VF.pdf
3. Regulamento de Execução (UE) N.º 520/2012 da Comissão, de 19 de junho de 2012. **Regulamento relativo à realização das atividades de farmacovigilância previstas no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho e na Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho.** [Acedido a 27 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: http://www.INFARMED.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/FARMACOVIGILANCIA/NOVA_LEGISLACAO_FARMACOVIGILANCIA/PT_Regulamento%20de%20Execucao_520_2012_19_06_2012.pdf
4. Glossário [Acedido a 28 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: http://www.INFARMED.pt/portal/pls/portal/!PORTAL.wwpob_page.show?_docname=8661172.PDF
5. European Medicines Agency. **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Module V – Risk management systems (Rev I)**, 2014. [Acedido a 28 de fevereiro de 2015]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500129134.pdf
6. European Medicines Agency. **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VI – Management and reporting of adverse reactions to medicinal (Rev I)**, 2014. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/09/WC500172402.pdf
7. European Medicines Agency. [Acedido a 20 de março de 2015]. Disponível na internet: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Template_or_form/2009/10/WC500004419.doc

8. OMS. **Avaliação de Causalidade- Graus de probabilidade**, 1991. [Acedido a 23 de março de 2015]. Disponível na internet: http://www.INFARMED.pt/portal/page/portal/INFARMED/PERGUNTAS_FREQUENTES/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/MUH_FARMACOVIGILANCIA/Causalidade_gaus_probabilidade.pdf
9. European Medicines Agency. **Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) - Module VII – Periodic safety update report (Rev I)**; 2013 [Acedido a 26 de março de 2015]. Disponível na Internet: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/04/WC500142468.pdf
10. [Acedido a 30 de março de 2015]. Disponível na Internet: <http://www.adrreports.eu/pt/eudravigilance.html>
11. Instruções aos requerentes sobre submissão de pedidos de alteração aos termos da Autorização de Introdução no Mercado. [Acedido a 4 de abril de 2015]. Disponível na Internet: http://www.INFARMED.pt/portal/page/portal/INFARMED/MEDICAMENTOS_USO_HUMANO/AUTORIZACAO_DE_INTRODUCAO_NO_MERCADO/ALTERACOES_TRANSFERENCEIA_TITULAR_AIM/Instrucoes%2Baos%2Brequerentes-final_2013-07-10.pdf.pdf.