

## Farmacovigilância da Anvisa responde dúvidas mais frequentes

O Brasil sediou dois grandes encontros internacionais de farmacovigilância em novembro de 2012: o IX Encontro Internacional de Farmacovigilância das Américas (IX EIFVA) e o 35º Encontro Internacional de Países Membros do Programa de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde (OMS)/Uppsala. A organização foi de responsabilidade da Gerência de Farmacovigilância (GFARM) – que faz parte do Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária (Nuvig) – e da Coordenação de Eventos e Cerimonial (Cevec) da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), com o apoio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e do Programa de Monitoramento de Medicamentos da Organização Mundial de Saúde (OMS) – o *Uppsala Monitoring Centre* (UMC).

O conteúdo desse boletim é resultado de discussões levantadas no IX Encontro Internacional de Farmacovigilância das Américas, na mesa redonda “Desafios para a superação da subnotificação”, que contou com a participação da Dr.<sup>a</sup> Shanti Pal – Coordenadora do programa da OMS –, da Dr.<sup>a</sup> Fernanda Simioni Gasparotto – Gerente substituta da GFARM – e da Dr.<sup>a</sup> Ieda Verreschi – representante do Conselho Federal de Medicina (CFM).

Após as apresentações, perguntas foram direcionadas à GFARM. Como não havia tempo suficiente para responder a todos os questionamentos, a moderadora da mesa, Dr.<sup>a</sup> Maria Eugênia Carvalhaes Cury (chefe do Nuvig), anunciou que as dúvidas seriam esclarecidas no próximo boletim da GFARM.

Para complementar esse trabalho, foram verificadas as perguntas mais frequentes recebidas pela GFARM, nos últimos dois anos. Para isso, foram pesquisados os sistemas da Ouvidoria (Ouvidori@tende), Sistema de Atendimento ao Público (SAT) e os e-mails recebidos pela área. As demandas foram enviadas por profissionais de saúde, usuários de medicamentos, profissionais da indústria farmacêutica, vigilâncias sanitárias locais e membros da Rede Sentinela. O conteúdo dessas dúvidas coincide com as perguntas apresentadas durante o congresso. Sendo assim, o compilado das perguntas recebidas e as respostas para essas dúvidas compõe o tema base do boletim de Farmacovigilância - 3ª edição.

////////////////////////////////////

A Anvisa disponibilizou as apresentações do IX Encontro de Farmacovigilância das Américas. As apresentações, em formato PDF, podem ser acessadas no blog: [www.ixEIFVA.blogspot.com](http://www.ixEIFVA.blogspot.com)

Além das apresentações, é possível acessar a programação e as fotos do evento.



### PÁGINA ELETRÔNICA

Este espaço destina-se a atualizar os leitores do nosso boletim quanto às notícias, alertas/informes e cartas aos profissionais de saúde disponibilizadas no site entre novembro de 2012 e junho de 2013.

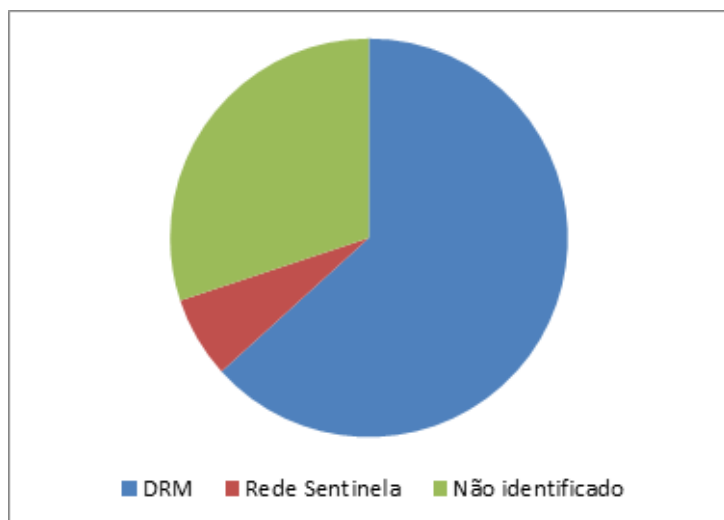
#### 16/11/2012

► *Carta da empresa: dabigatrana*  
Comunicado aos profissionais de saúde sobre o risco de sangramento associado ao tratamento com Pradaxa® (etexilato de dabigatrana)

## Perfil dos questionamentos recebidos no IX EIFVA

Dos questionamentos recebidos, a maioria (63,3%) era proveniente de profissionais que trabalham em empresas detentoras do registro de medicamentos (DRM), 6,6% eram provenientes de profissionais de saúde que trabalham em instituições da Rede Sentinela e os demais (30,1%) não foram identificados (Gráfico 1):

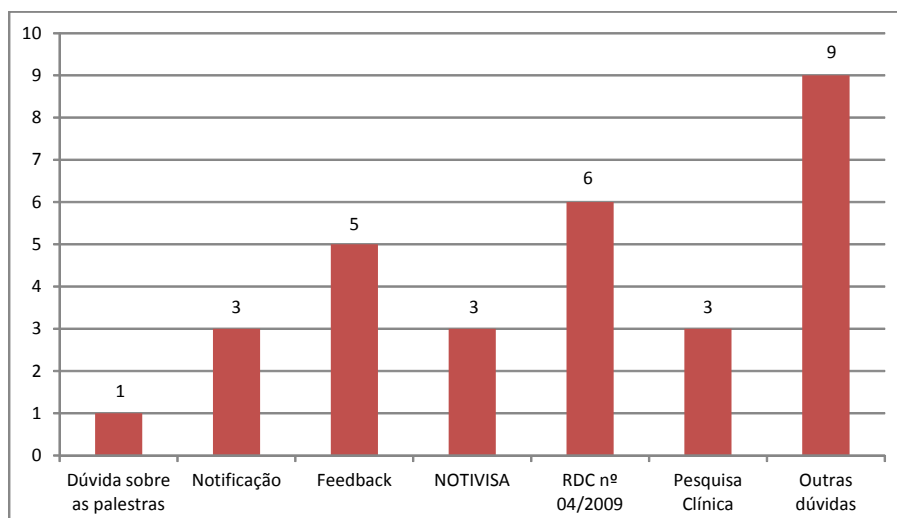
**Gráfico 1.** Perfil dos profissionais que enviaram os questionamentos à GFARM (n = 30)



As perguntas recebidas foram agrupadas pela GFARM e divididas nos seguintes temas relevantes para a vigilância pós-comercialização de medicamentos (Gráfico 2):

- Dúvidas referentes às palestras apresentadas;
- Dúvidas referentes à obrigatoriedade da notificação por parte dos profissionais de saúde;
- Dúvidas referentes ao *feedback* das notificações aos notificadores;
- Dúvidas referentes ao Sistema Nacional de Notificação em Vigilância Sanitária (Notivisa);
- Dúvidas sobre a RDC nº 04/2009;
- Dúvidas referentes à Pesquisa Clínica;
- Outras dúvidas.

**Gráfico 2.** Distribuição das perguntas segundo temas recebidos.



**04/01/2013**

▶ Carta da empresa: roflumilaste  
Comunicado sobre possível risco de comportamento suicida associado ao uso de Daxas® (roflumilaste)

**10/01/2013**

▶ Carta da empresa: etexilato de dabigatrana  
Contraindicação do medicamento Pradaxa® (etexilato de dabigatrana) em pacientes com prótese de valva cardíaca

**11/01/2013**

▶ Carta da empresa: telaprevir  
Atualização da bula do medicamento Incivo® (telaprevir) para incluir informações atualizadas sobre reações cutâneas graves

**14/01/2013**

▶ Alerta nº 01/13  
Pradaxa® (etexilato de dabigatrana): contraindicação para pacientes com próteses de válvulas cardíacas que necessitem de tratamento anti-coagulante

**14/01/2013**

▶ Carta da empresa: trimetazidina  
Atualização de informação de segurança do medicamento Vastarel® (trimetazidina)

**15/01/2013**

▶ Alerta nº 02/13  
Cordaptive® (ácido nicotínico/laropiranto): retirada do medicamento do mercado

**16/01/2013**

▶ Carta da empresa: ácido nicotínico e laropiranto  
Retirada do mercado do medicamento Cordaptive® (ácido nicotínico + laropiranto)

**29/01/2013**

▶ Informe nº 01/13.  
Diane® 35: contraindicação para pacientes com histórico de processos trombóticos

**30/01/2013**

▶ Carta da empresa: denosumabe  
Risco de reação anafilática associado ao uso do medicamento Prolia® (denosumabe)

• **Esclarecimento sobre dúvida referente às palestras apresentadas**

Como se pode observar no Gráfico 2, foi recebido apenas um questionamento sobre a palestra “A estratégia brasileira para a superação da subnotificação”. A dúvida foi referente ao gráfico das notificações de eventos adversos recebidas pela GFARM – se os dados apresentados incluíam as notificações das vigilâncias sanitárias estaduais.

Esclarecemos que o gráfico apresentado durante o evento se refere apenas às notificações recebidas por meio do sistema Notivisa. Não representa o total de notificações enviadas pelas vigilâncias sanitárias estaduais por meio de outros sistemas à Anvisa.

• **Esclarecimentos sobre as dúvidas referentes ao Notivisa**

- Acesso do DRM às notificações de seus produtos no sistema;
- Campo para identificação do notificador primário;
- Como realizar uma notificação de seguimento;
- Acesso das vigilâncias sanitárias estaduais e municipais ao sistema e compartilhamento de informações dos bancos de dados.

O acesso dos detentores de registro de medicamentos (DRMs) às notificações referentes aos seus produtos está previsto para a versão 2.0 do Notivisa, que está em processo de construção. Nessa mesma versão, serão incluídos campos referentes aos dados do notificador primário no formulário que será acessado pelos DRMs. Atualmente, os dados referentes ao notificador primário podem ser informados por meio do campo “Descrição detalhada do evento adverso”.

Sobre a interação da Anvisa com as vigilâncias sanitárias (Visas) dos Estados e Municípios, informamos que todas as Visas possuem acesso ao Notivisa e podem gerenciar as notificações referentes à sua área de atuação. O estado de São Paulo repassa as informações de seus bancos de dados à GFARM de forma periódica.

• **Esclarecimento sobre as dúvidas referentes à obrigatoriedade da realização da notificação por parte dos profissionais de saúde**

A realização de notificações de eventos adversos a medicamentos é compulsória aos DRM, conforme determinação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 04/2009. Além disso, a Anvisa publicou a Consulta Pública nº 9, de 01 de abril de 2013, que instituirá as ações de vigilância sanitária para segurança do paciente em serviços de saúde. De acordo com a proposta, a notificação dos eventos adversos associados à assistência à saúde passa a ser compulsória aos serviços de saúde.

Entretanto, é importante ressaltar que a conscientização dos profissionais de saúde e usuários acerca dos riscos relacionados aos medicamentos e da importância da notificação de eventos adversos ainda é a maneira mais eficaz de se obter notificações com a qualidade necessária à produção de informações sobre a segurança dos medicamentos comercializados no país.

• **Esclarecimento sobre as dúvidas referentes à pesquisa clínica**

O prazo para notificação de um evento adverso grave à área de pesquisa clínica, entendendo as legislações vigentes (Portaria CVS 05/2010, RDC 04/2009 e RDC 39/2008) é de 15

**06/02/2013**

▶ *Carta da empresa: rituximabe*  
Informação de segurança sobre ocorrência de Necrólise Epidérmica Tóxica e Síndrome de Stevens-Johnson relacionados ao uso de Mabthera® (rituximabe)

**07/02/2013**

▶ *Carta da empresa: citalopram e escitalopram*  
Informações de segurança do Proximax® (citalopram) e Reconter® (escitalopram)

**08/02/2013**

▶ *Informe nº 02/13.*  
Medicamentos à base de citalopram: alteração nas bulas

**15/02/2013**

▶ *Carta da empresa: cinacalcete*  
Relato de um caso fatal de hipocalcemia severa em um estudo clínico pediátrico com paciente em uso de Mimpara® (cinacalcete)

**25/02/2013**

▶ *Carta da empresa: pazopanibe*  
Importante alteração na frequência do exame de monitoramento hepático para hepatotoxicidade relacionada ao uso do medicamento Votrient® (pazopanibe).

**18/03/2013**

▶ *Carta da empresa: apixabana*  
Orientação aos médicos sobre o uso do produto Eliquis® (apixabana)

**18/03/2013**

▶ *Carta da empresa: tioguanina*  
Descontinuação de fornecimento do medicamento Lanvis® (tioguanina)

**27/03/2013**

▶ *Carta da empresa: azitromicina*  
Novas informações de segurança na bula do medicamento Zitromax® (azitromicina di-hidratada) – risco de prolongamento do intervalo QT

**12/04/2013**

▶ *Carta da empresa: bevacizumabe*  
Informação de segurança aos profissionais de saúde sobre casos raros de fasciite necrosante reportados sob uso de Avastin®.

////////////////////////////////////

Com relação às notificações de seguimento, que são realizadas para complementar ou corrigir informações de uma notificação que já foi enviada à Anvisa, informamos que a funcionalidade denominada “Retificação” foi incluída no formulário de notificação de eventos adversos a medicamentos. Para acessar tal funcionalidade, o notificador deve clicar no ícone “Acompanhar notificação”, situado no menu lateral e buscar a notificação por meio de um clique em “Pesquisar”. Em seguida, deve clicar no ícone “Retificar” ao lado da notificação.

dias. Este entendimento é corroborado pelas áreas responsáveis da Anvisa (GFARM e Copem/ GGMED).

• **Esclarecimento sobre as dúvidas referentes ao *feedback* aos notificadores**

A GFARM entende que o *feedback* estimula a continuidade das notificações e, por conta disso, busca alternativas para melhorar a comunicação com os notificadores e com os demais cidadãos que fazem uso dos medicamentos.

De maneira geral, o *feedback* ou retorno ao notificador é realizado por meio da comunicação das ações regulatórias adotadas após a investigação de uma notificação ou de um conjunto de notificações.

Entre os mecanismos utilizados pela GFARM para a comunicação sobre as informações de segurança dos medicamentos estão os alertas e informes de farmacovigilância. Essas informações podem ser acessadas por meio do portal eletrônico da Anvisa, no sítio <http://migre.me/e39vB>. Ao entrar nessa página, clique em uma das duas opções que se localizam abaixo do título “Comunicação em Farmacovigilância”, no lado esquerdo da tela.

Outra estratégia de *feedback* são as cartas circulares encaminhadas pela GFARM aos seus parceiros, em especial às instituições sentinelas e às vigilâncias sanitárias estaduais e municipais.

Entretanto, esclarecemos que atualmente não é possível fornecer *feedback* individual ao notificador. A avaliação das notificações quanto à probabilidade de um evento ter ocorrido devido ao uso de um medicamento é realizada caso a caso. Porém, nem toda notificação gera um sinal de segurança para determinado produto. Isso porque muitas reações adversas notificadas – mesmo as graves – normalmente estão descritas para o medicamento suspeito.

É importante destacar que, no Notivisa, o notificador possui acesso à avaliação individual de sua notificação. Para visualizar a avaliação, o notificador deve acessar o relato por meio do

ícone “Acompanhar” e abrir a notificação realizada quando seu status estiver apresentado como “Concluído”.

Além do status “Concluído”, as notificações podem apresentar outros status no sistema, a saber:

- Em análise: indica que a avaliação da notificação quanto à causalidade já foi iniciada, porém ainda não foi concluída pelo técnico da vigilância sanitária.
- Em agrupamento: indica que o caso notificado, em princípio, não necessita de investigação. De maneira geral, são notificações classificadas como não graves.

• **Esclarecimento de dúvidas sobre a RDC nº 04/2009**

- Notificação (prazos, completude das informações)
- Relatório Periódico de Farmacovigilância – RPF (conteúdo e avaliação)
- Plano de Minimização de Risco – PMR (quando deve ser apresentado pelo DRM)

## Notificação

Sobre a dúvida referente ao envio das notificações pelo DRM fora dos prazos estabelecidos na RDC nº 04, de 10 de fevereiro de 2009, lembramos que:

- Os eventos adversos graves ocorridos em território nacional que envolvam óbito ou risco de morte devem ser notificados por meio do Notivisa o mais breve possível, sendo estabelecido o prazo máximo de sete dias corridos, a partir da data de recebimento da informação;
- Os demais eventos adversos graves ocorridos em território nacional devem ser notificados por meio do Notivisa o mais breve possível, sendo estabelecido o prazo máximo de quinze dias corridos, a partir da data de recebimento da informação.

De acordo com o parágrafo 4º da referida resolução, o não cumprimento dos prazos estabelecidos para a submissão das notificações não desobriga o DRM de seu envio

**16/04/2013**

► *Carta da empresa: citalopram*  
Atualizações de dados de segurança a serem implementadas nas bulas do medicamento genérico Citalopram e do Celapram®

**25/04/2013**

► *Informe nº 03/13.*  
Sucrofer®: medidas de monitoramento de reações adversas

**25/04/2013**

► *Carta da empresa: sacarato de hidróxido de ferro*  
Informações sobre o medicamento Sucrofer®

**26/04/2013**

► *Carta da empresa: terapias hormonais estrógeno-andrógeno*  
Recomendações ao uso de terapias hormonais estrógeno-andrógeno e do produto Diclin® (etinilestradiol e acetato de ciproterona)

**10/05/2013**

► *Carta da empresa: metoclopramida*  
Informação sobre importante alteração na bula do medicamento Plasil® (cloridrato de metoclopramida)

**17/05/2013**

► *Informe nº 04/13.*  
Prolift® (reboxetina): restrições da indicação e mudanças na bula do medicamento

**17/05/2013**

*Carta da empresa: reboxetina*  
Comunicado sobre a decisão da ANVISA de restringir a indicação do medicamento Prolift® (reboxetina) para pacientes com depressão severa

**24/05/2013**

► *Carta da empresa: metformina*  
Comunicado sobre a continuidade da comercialização de toda a linha Glifage® XR e Glucovance®

**29/05/2013**

► *Carta da empresa: vemurafenibe e ipilimumabe*  
Roche: Informação de segurança aos profissionais de saúde sobre risco de hepatotoxicidade com o uso concomitante de Zelboraf® (vemurafenibe) e Yervoy® (ipilimumabe)

posterior. Em caso de atraso no envio da notificação por qualquer motivo, a empresa deverá enviar a notificação assim que for possível por meio do Notivisa. Existe um campo dentro do formulário que permite ao notificador registrar a justificativa do atraso no envio do relato.

Conforme o artigo 20, “sem prejuízo de outras cominações legais, inclusive penais, de que sejam passíveis os responsáveis técnicos e legais, a empresa responderá administrativa e civilmente por infração sanitária resultante da inobservância desta Resolução e demais normas complementares, nos termos da Lei n.º 6.437, de 20 de agosto de 1977”.

Sobre a qualidade das notificações realizadas pelos DRMs, a GFARM entende que há dificuldades no processo de se obter os dados referentes aos relatos. Entretanto, lembramos que, de acordo com o artigo 4º, “o DRM deve entrar em contato com o notificador para complementação de dados ou verificação das informações, se necessário”. Assim, a busca pela completude dos dados de uma notificação constitui uma das responsabilidades da empresa.

### Relatório Periódico de Farmacovigilância e Plano de Minimização de Risco

Informamos que a especificação do conteúdo dos documentos exigidos pela RDC nº 04/2009 – o Relatório Periódico de Farmacovigilância (RPF), o Plano de Farmacovigilância (PF) e o Plano de Minimização de Risco (PMR) – encontra-se descrita nos guias publicados por meio da Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009.

Devem constar nos RPFs a descrição e análise dos relatos de eventos adversos associados ao uso dos medicamentos. As queixas técnicas não devem ser incluídas no documento.

Os PFs e os PMRs deverão ser entregues junto com os RPFs ou sempre

que forem solicitados pela Anvisa. O PMR também poderá ser desenvolvido de forma voluntária pelo DRM. Esse plano pode ser exigido para todas as classes de medicamentos registrados na agência, uma vez identificada a necessidade de sua realização.

O PF deve apresentar a especificação de segurança do produto e a descrição das medidas de farmacovigilância relacionadas aos riscos potenciais e identificados com o uso do medicamento. O PMR – que possui a finalidade de gerenciar os riscos identificados no período de comercialização do medicamento ou os riscos identificados em populações anteriormente estudadas – deve conter, além da rotina de farmacovigilância da empresa, uma proposta efetiva para a minimização dos riscos referentes ao uso do produto, além da descrição do método que será utilizado pelo DRM para medir a efetividade das ações propostas.

Os documentos exigidos pela RDC nº 04 são avaliados por um grupo de técnicos da GFARM. Quando estes documentos são protocolados por ocasião do registro ou da renovação do registro de medicamentos, a avaliação é realizada pela Gerência Geral de Medicamentos (GGMED). Tais documentos também podem ser enviados à GFARM pela GGMED, em caso de necessidade de um parecer da área.

Os documentos recebidos são cadastrados em uma planilha e classificados conforme a prioridade de avaliação definida pela GFARM. Aqueles que atendem à obrigatoriedade de envio determinada por meio da RDC nº 04/2009 recebem prioridade na avaliação.

No caso do RPF, o técnico verifica o preenchimento do formulário com as principais informações relacionadas à segurança do medicamento. Em seguida, busca no relatório as informações relevantes para a análise e registra os dados em uma ficha de avaliação. As informações que constam no RPF são comparadas com o

relatório enviado no período anterior. É realizada, ainda, uma busca nos bancos de dados – Notivisa e Periweb (banco de dados do estado de São Paulo), além de sites de agências internacionais – com o intuito de gerar possíveis sinais de segurança relacionados ao medicamento.

A análise dos dados dos PFs e dos PMRs é realizada de forma semelhante e inclui a verificação da pertinência dos procedimentos descritos pela empresa para o monitoramento dos riscos associados ao uso dos medicamentos.

Caso seja gerado um sinal após a análise dos documentos, a GFARM entra em contato com o DRM para discussão do caso. Algumas das medidas regulatórias que podem ser determinadas pela Anvisa incluem a solicitação de alteração de informações na bula do medicamento, a elaboração de cartas aos profissionais de saúde, a exigência de elaboração de PMR, entre outras ações consideradas pertinentes.

- Outras dúvidas:
  - Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos do Brasil
  - Centros de Farmacovigilância

De acordo com o artigo 18, inciso XVI, incluído pela Portaria nº 696/MS, de 7 de maio de 2001, a GFARM é a sede do Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) e representa o Brasil como membro do Programa Internacional de Monitoramento de Medicamentos da OMS. Assim, uma das atribuições da Gerência é o envio periódico de notificações ao *Uppsala Monitoring Centre* (UMC).

Além do CNMM, há Centros de Farmacovigilância em alguns Estados brasileiros, incluindo Bahia, Mato Grosso do Sul, Paraná, Rio de Janeiro, Santa Catarina e São Paulo. Tais centros possuem profissionais capacitados para a avaliação de eventos adversos que conduzem ou dão suporte às investigações sobre problemas relacionados ao uso dos medicamentos.

## Referências bibliográficas

i. BRASIL. Resolução – RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. Diário Oficial da União, Brasília, 11 fev. 2009. Disponível em: <<http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudeflegis/>

anvisa/2009/res0004\_10\_02\_2009.html>. Acesso em: 29 out. 2012.

ii. BRASIL. Instrução Normativa nº 14, de 27 de outubro de 2009. Aprova os Guias de Farmacovigilância para a execução da RDC nº4, de 10.02.2009. Diário Oficial da União, Brasília, 28 out. 2009. Disponível em: <<http://www.brasilsus.com.br/legisla->

coes/instrucao-normativa/101047-14.html>. Acesso em: 29 out. 2012.

iii. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). Guias de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamentos. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 156p.

## Galeria



**NOTIFIQUE! Acesse o site do Notivisa: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>**

### Expediente

#### Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

#### Nuvig – Núcleo de Gestão do Sistema Nacional de Notificação e Investigação em Vigilância Sanitária

#### GFARM – Gerência de Farmacovigilância

Endereço:

SIA, Trecho 5, Área Especial 57, Bloco D, 1º Andar, Nuvig

CEP: 71.205-050, Brasília, DF

[farmacovigilancia@anvisa.gov.br](mailto:farmacovigilancia@anvisa.gov.br)

#### Gerência de Farmacovigilância

Argentina Santos de Sá  
Carolina Souza Penido  
Fernanda do Carmo Santa Cruz  
Fernanda Simioni Gasparotto  
Láís de Fátima Souza França  
Leandro Alves Macedo da Silva  
Lívia Regina Labre Lourenço Serra da Costa  
Mariana Ferreira Xavier  
Milena Oliveira Bittencourt  
Nádia Soledade Estrela Renovato  
Patrícia Mandali de Figueiredo  
Giselle Silva Calado

#### Pesquisa, análise de dados e texto

Argentina Santos de Sá  
Fernanda do Carmo Santa Cruz  
Leandro Alves Macedo da Silva

#### Revisão do texto

Carolina Souza Penido  
Fernanda Simioni Gasparotto  
Giselle Silva Calado  
Leandro Alves Macedo da Silva

#### Coordenação da publicação

Maria Eugênia Cury  
Giselle Silva Calado

**[www.anvisa.gov.br](http://www.anvisa.gov.br) · [www.twitter.com/anvisa\\_oficial](https://twitter.com/anvisa_oficial)  
Anvisa Atende: 0800-642-9782 · [ouvidoria@anvisa.gov.br](mailto:ouvidoria@anvisa.gov.br)**



**ANVISA**  
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

Ministério da  
Saúde

