Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia

Labeling na gravidez, no aleitamento, e na idade fértil: Comparação entre EMA, FDA e ANVISA

Milena Bandeira Barrozo

Dissertação orientada pelo Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha e pela Doutora Emilia da Silva Pons

Mestrado

Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

2018

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia

Labeling na gravidez, no aleitamento, e na idade fértil: Comparação entre EMA, FDA e ANVISA

Milena Bandeira Barrozo

Dissertação orientada pelo Professor Doutor João Pedro Fidalgo Rocha e pela Doutora Emilia da Silva Pons

Mestrado

Regulação e Avaliação de Medicamentos e Produtos de Saúde

2018

Para meu marido, meus pais e irmã.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. João Rocha, pela disponibilidade imediata que demonstrou aquando da abordagem que lhe fiz na forma de pedido de auxílio para que me acompanhasse e me orientasse à distância, e que aceitou o desafio de braços abertos, mesmo sabendo das dificuldades que teríamos. Mesmo com uma agenda atribulada e com a dificuldade do fuso horário, se fez sempre presente apontando as críticas necessárias e dando apoio desde sempre;

À Dra. Emilia Pons, a qual conheci através da amiga Débora Zechmeister, pela simpatia e abertura imediata desde o nosso primeiro contato, sem que me conhecesse, e que foi extremamente participativa e atuante em toda a construção deste documento, instruindo e apoiando. Ganhei também uma amiga e uma parceira de equipe.

À Profa. Dra. Ana Paula Martins, pela atenção em todos os momentos em que pedi ajuda e orientações ao longo do curso de mestrado. Sou uma grande admiradora da vossa pessoa;

Ao meu marido, Vandeli, por abdicar de muitos sonhos próprios para abraçar um sonho meu e o desafio de um ano distantes fisicamente, dentro do nosso primeiro ano de casados, mas na certeza de que estaríamos construindo algo melhor para o nosso futuro; por me apoiar incondicionalmente. Te amo.

Aos meus pais, Adenil e Fátima, por estarem sempre presentes, de que forma for, me incentivando e vibrando com cada passo por mim dado desde sempre e, nesta etapa principalmente, cobrando a dedicação à tese para que terminasse logo com isso e pudesse usufruir das etapas seguintes que hão de vir;

À minha irmã, Jana, por ligar-se sempre para apenas dar um “oi” e dizer que está ali para o que der e vier; e que, enquanto estive em Lisboa, fez um esforço enorme para vencer desafios pessoais para ir ao meu encontro;

À Maria e ao Luís, por me adotarem como filha desde o nosso primeiro encontro, e por terem tornado o ano de 2016/2017 mais leve, divertido, e seguro;

À Phagecon Serviços e Consultoria Farmacêutica, na pessoa do Diretor Geral Dr.

Augusto Costa e da Diretora de Assuntos Regulamentares Dra. Sandra Lourenço, por todo o apoio e ensinamentos que me deram, assim como a toda a equipe de profissionais com quem lá convivi, que muito me ensinaram e que sempre fizeram-me sentir parte integrante da equipa. Vocês não imaginam o quanto aprendi convosco e o quanto estes ensinamentos trouxeram-me novas perspectivas pessoais e profissionais;

À Ana Domingos, Joana Almeida e Andreia Rodrigues, por tornarem as aulas e trabalhos do mestrado mais leves e prazeirosas, pela construção diária desta amizade que ali nasceu, e por fazerem da distância geográfica uma brincadeira;

À Mariane Cossito, Júlia Almeida, Andreia Lemos, Marco Lages, André Preto, Marta Viras, Bruno Graça, Amélia Vieira, Sofia Guimas, José Alves, Margarida Guimarães, Mariana Vieria, Rita Costa, Duarte Santos, Sofia Cortesão, Sônia Pereira, Vítor Borges, Filipa Tomatas, Inês Piscalho, Márcia Borges, por me receberem de volta a Portugal, depois de 10 longos anos, como se não houvesse passado um dia sequer. Vocês são muito especiais na minha vida.

À Tahila Carvalho, por todo o companheismo, apoio, parceiria e incentivos aos estudos, trabalhos e lazer, principalmente em um ano de tantos desafios;

À Lorena Santos, minha sócia e amiga, por todo o respeito, incentivo e apoio diários, e por acreditar na nossa parceria e na Vita Regulatory Affairs Consulting. Sinto-me honrada em fazer parte desta construção com você.

À Tatiana Concon, presente que ganhei da Lorena, pelo apoio, participação, e por apostar na Vita Regulatory Affairs Consulting conosco.

À Sonata Brasil, por propor-me desafios que fizeram-se desenvolver competências que nunca imaginei ter, assim como pelo incentivo e apoio em estudar mais profundamente o ser humano, a história da humanidade, e o reflexo no meu modo de ser e viver, auxiliando-se a respeitar-me cada vez mais.

À restante família e amigos que não mencionei, mas que de alguma forma estiveram presentes, agradeço o apoio, o incentivo, a paciência e a amizade.

Resumo

A ausência de informações de segurança e eficácia do uso de medicamentos em mulheres grávidas, em fase de aleitamento e em idade fértil, assim como as questões éticas envolvidas, representam um conjunto de características de alto impacto e com grandes riscos relacionados à saúde pública.

A existência de diferentes regras, nas diversas agências reguladoras, de disposição das informações de uso de medicamentos nestas populações, assim como a ausência de registo do uso de medicamentos considerados *off-label,* gera diferentes interpretações e comportamentos dos profissionais de saúde e dos doentes.

Depois de mais de 30 anos de um sistema consolidado de classificação de riscos, a *Food and Drug Administration* (FDA) publicou, em 2014, novas regras, dispostas no documento *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR), com alterações significativas na apresentação das informações de uso do medicamento nesta população.

O objetivo principal trabalho estudo reside na comparação das exigências das legislações das agências reguladoras dos EUA, da União Europeia e do Brasil, no que se refere às informações de uso de medicamentos neste público, disponíveis no Resumo das Características do Medicamento (RCM), que é base para elaboração dos demais documentos de informação do medicamento.

A assertividade demonstrada nos RCMs americanos que já cumprem com o PLLR transmitem certa ausência de informação nos RCMs da Europa e do Brasil, porém, ainda é cedo para discutir sobre os impactos reais do PLLR na rotina da população america.

A velocidade com que as informações e a tecnologia tem avançado, assim como os acordos entre as diferentes agências reguladoras de medicamentos, tendem a provocar uma aceleração no que se refere à harmonização. Este facto exige cada vez mais de agentes reguladores, regulados, e profissionais de saúde em geral.

O surgimento de novas ações por parte de todos, entretanto, envolve custos, e gera a necessidade de políticas de incentivo às companhias farmacêuticas, como o desenvolvimento de novos Registos de Exposição na Gravidez (REG), e a contínua avaliação dos resultados destes.

Palavras–chave: Labeling, Resumo das Características do Medicamento; Regulamentação; Gravidez; Avaliação de risco.

Abstract

The absence of safety and efficacy information on the use of medicines in pregnancy, lactation and childbearing age, as well as the ethical issues involved, represent a set of high-impact characteristics with high risks related to public health.

The existence of different rules in the various regulatory agencies for the provision of information on the use of medicines in these populations, as well as the absence of registration of use of off-label drugs, generate different interpretations and behaviors of health professionals and patients.

After more than 30 years of a consolidated system of risk classification, the US Food and Drug Administration (FDA) published, in 2014, new rules, laid out in the document Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR), with significant changes in the information of drug use displayed for this population.

The main objective of this study is to compare the legal requirements of the United States of America (USA), European Union (EU) and Brazil's regulatory agencies, regarding information on the use of medicines for this population available in the Summary of Product Characteristics (SPC), which works as basis for preparation of the other information documents of the medicinal products.

The assertiveness manifested in the American SPCs that already comply with the PLLR, demonstrates some lack of information in the SPCs from EU and Brazil, but it is still early to conclude about the real impacts of the PLLR in the rotine.

The speed with which information and technology has advanced, as well as the agreements between the different medicine's regulatory agencies, tend to accelerate harmonization, requiring more and more from regulatory and regulated agents, and health professionals in general.

The emergence of new actions by all, however, involves costs, and generates the need to implement urgent policies to encourage pharmaceutical companies, as the development of new Pregnancy Registries, and their continuous evaluation.

Keywords: *Labeling, Summary of Product Characteristics; Regulation; Pregnancy; Risk assessment.*

"One can choose to go back toward safety or forward toward growth. Growth must be chosen again and again; fear must be overcome again and again."[1] *- Abraham Maslow, 1943.*

[1] "Podemos escolher recuar em direção à segurança ou avançar em direção ao crescimento. A opção pelo crescimento tem que ser feita repetidas vezes. E o medo tem que ser superado a cada momento."

Lista de Siglas

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BPFV – Boas Práticas de Farmacovigilância

CFR – *Code of Federal Regulations*

CHMP – Comitê de Medicamentos para o Uso Humano

CIM – Centro de Informação sobre Medicamentos

DOU – Diário Oficial da União

EMA – Agência Europeia de Medicamentos

EMRS – Sistema Regulador Europeu de Medicamentos

EUA – Estados Unidos da América

FDA – *Food and Drug Administration*

FI – Folheto informativo

Fig – Figura

GPUIM – Grupo de Prevenção do Uso Indevido de Medicamentos

ICH – *International Conference on Harmonization*

NOTIVISA – Sistema de Notificação em Vigilância Sanitária

OMS – Organização Mundial de Saúde

RCM – Resumo das Características do Medicamento

RCT - Ensaios Clínicos Controlados Aleatórios

REG – Registo de exposição na gravidez

SA – Substância Ativa

TAIM – Titular da Autorização de Introdução no Mercado

UE - União Europeia

UMS – Uppsala Monitoring Centre

Índice

Índice 1

1. Introdução 4

2. Objetivos 9

3. Metodologia e Métodos 10

4. Conceitos Gerais da Regulação de “Labeling” 12

4.1. FDA / EUA 14

4.2. EMA / União Europeia 15

4.3. ANVISA / Brasil 16

5. Mulheres Grávidas e o uso de Medicamentos 17

6. A Regulação do “*Labelling*” na gravidez, aleitamento e fertilidade 21

6.1. FDA 21

6.2. EMA 33

6.3. ANVISA 40

7. Discussão 50

8. Conclusões 77

9. Bibliografia 80

Lista de Figuras

Figura 1 - Idade média das mulheres no momento do parto – União Europeia 19

Figura 2 - Linha do tempo do PLLR – FDA 22

Figura 3 - Reordenação dos itens do RDC referentes à gravidez, aleitamento e idade reprodutiva 23

Figura 4 - Esquema decisório (EMEA/CHMP/203927/2005 (Appendix 2)) 35

Figura 5 - Exemplos de rotulagem da SA da lista C2 da Portaria 344/98. 42

Figura 6 - Parte do RCM e FI do medicamento Roacutan no Brasil - SA da lista C2 da Portaria 344/98. 43

Figura 7 - National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications 52

Figura 8 - Medicamentos os quais o centro faz acompanhamento. 53

Figura 9 – Lista de Registos de Exposição na Gravidez. 54

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Resumo com os nomes dos documentos das diferentes agências reguladoras. 13

Tabela 2 - Número de nascidos vivos x idade das mães no Brasil de 2012 a 2016 18

Tabela 3 - Número de óbitos fetais x duração da gestação x idade das mães no Brasil de 2012 a 2016 18

Tabela 4 - Integração dos dados clínicos e não-clínicos publicada no Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling. 34

Tabela 5 - Categorias de riscos de fármacos destinados às mulheres grávidas - RE 1548/2003. 40

Tabela 6 - Resumo comparativo das regras de elaboração de RCM para as três agências reguladoras, no que se refere à gravidez, aleitamento e fertilidade. 45

Tabela 7 - RCM Hycamtin FDA 2014 x RCM Hycamtin FDA 2018 62

Tabela 8 - RCM Hycamtin EMA 65

Tabela 9 - RCM Hycamtin ANVISA 66

Tabela 10 - RCM Xeljanz FDA 2012 x RCM Xeljanz FDA 2018 68

Tabela 11 - RCM Xeljanz EMA 2017 71

Tabela 12 - RCM Xeljanz ANVISA 2018 72

Tabela 13 - RCM europeu: informações em inglês e português 74

1. Introdução

A palavra “conhecimento” vem de uma base Indoeuropéia gn-, que gerou, em Grego, gnosis, "conhecimento" e seus derivados. Gnóme significava "razão, entendimento".(1) Por isso, o conhecimento cada vez mais aprofundado das características das moléculas e dos medicamentos que destas acabam por derivar proporcionam razão, entendimento sobre a segurança, eficácia e qualidade para o seu uso nas diferentes populações.

Dos estudos pré-clínicos e clínicos ao desenvolvimento do produto, da observação e dos resultados estatísticos, das avaliações de risco e das discussões técnicas junto a inúmeros peritos, todo este processo para registar um medicamento ocorre com o intuito de se obterem conclusões que permitam entender e proporcionar o máximo de segurança com os dados que se tem para o uso dos medicamentos em humanos, principalmente em populações especiais, como é o caso das mulheres grávidas.

O conhecido caso dos eventos adversos gerados com o uso da Talidomida na década de 60 fez o mundo deparar-se com a necessidade de dedicar uma atenção cada vez maior aquando da avaliação da segurança do medicamento antes da aprovação para comercialização.

Em 1979, a Agência Americana de Medicamentos e Alimentos (FDA) aprovou o documento “*Labeling for Prescription Drugs Used in Man”,* onde foi estabelecido um sistema de classificação com 5 categorias de risco de uso de medicamentos em mulheres grávidas, em relação ao potencial teratogénico, utilizadas ainda nos dias atuais. Estas categorias então deveriam estar inseridas no Resumo das Características do Medicamento (RCM), de modo que o médico, ao necessitar prescrever um medicamento para uma mulher grávida ou em idade fértil, pudesse ter algum tipo de segurança na tomada de decisão da relação benefício/risco tanto para a gestante como para o feto.(2)

Apesar dos avanços desde então nas regras de estudos de desenvolvimento pré-clínico e clínico para aprovação do registo de medicamentos, a verdade é que muito pouco ainda se sabe da utilização segura da maioria dos medicamentos em mulheres grávidas ou em idade fértil, ou seja, a maioria dos medicamentos utilizados em gestantes, ainda hoje, são utilizados em regime *off-label*.

Por uso *off-label* entende-se qualquer utilização intencional de um produto autorizado

não abrangido pelos termos da sua Autorização de Introdução no Mercado (AIM) e, portanto, em não conformidade com o RCM. Por exemplo, a utilização para uma indicação diferente, uma dosagem diferente, frequência de dosagem ou duração de utilização, utilização de uma via de administração diferente ou a utilização por um grupo de doentes diferente (como crianças em vez de adultos, mulheres grávidas em vez de mulheres não grávidas).(3)

Cabe comentar que o Grupo de Peritos da Comissão Europeia sobre o Acesso Seguro e Atempado a Medicamentos para os Doentes (STAMP *Commission Expert Group)* publicou um estudo em 17 de março de 2017 (STAMP 6/30) do uso *off-label* de medicamentos, contemplando informações importantíssimas sobre este tema, como a de que o Tribunal de Justiça das Comunidades Europeias confirmou que "a prescrição *off label* não é proibida, nem mesmo regulamentada, pelo direito da UE" e que "Não há nenhuma disposição que impeça os médicos de receitar um medicamento para indicações terapêuticas diferentes daquelas para as quais a autorização foi concedida." (T-452/14 Laboratoires CTRS / Comissão, parágrafo 79). A utilização *off-label* é, no entanto, reconhecida como um conceito pela legislação farmacêutica da UE (ver considerando 2 do Regulamento Pediátrico e disposições de farmacovigilância da Directiva 2010/84 / UE).(3)

Entre as conclusões apresentadas neste estudo, consta a de que os Estados-Membros (EM) da UE lidam de modo não harmonizado no que se refere ao uso *off-label,* e que os dados da literatura revelaram que a farmacoterapia em crianças e doenças órfãs continuam a ser áreas de particular interesse, uma vez que o uso *off-label* nestas áreas ainda é generalizado. Pacientes idosos (de acordo com representantes reguladores, profissionais de saúde e especialistas independentes) e mulheres grávidas (de acordo com todos os grupos de partes interessadas) também podem merecer atenção especial, embora menos informações sobre a extensão do uso *off-label* nesses dois grupos esteja disponível. De acordo com a literatura, as áreas clínicas de interesse no uso *off-label* são oncologia, hematologia, psiquiatria e reumatologia. (3)

De acordo com as partes interessadas na reunião de peritos, a UE poderia atuar sobre a utilização *off-label* em:

- Explorar as possibilidades de incluir outras evidências além das baseadas na indústria;
- Ensaios Clínicos Controlados Aleatórios (RCTs), para a autorização de comercialização de produtos *off-label,* indicações e outras modalidades, e as condições sob as quais isso seria possível. Evidências de monitorização de coortes de pacientes,

registos de dados de pacientes rotineiros, e do reporte de eventos adversos, voluntariamente ou de outro forma, são exemplos de outras fontes de dados. Essa opção é especialmente útil para situações em que os RCTs são difíceis de organizar, por exemplo, devido ao baixo número de pacientes elegíveis;
- Proporcionar orientação aos EMs sobre a utilização *off label*, por exemplo, desenvolvendo aconselhamento geral sobre a utilização *off-label* que forneça orientações para o desenvolvimento de orientações nacionais. (3)

Muitos estudos publicados em revistas científicas demonstram que o número de mulheres grávidas com doenças crónicas como diabetes, hipertensão, epilepsia ou depressão têm aumentando consideravelmente. Muitas mulheres são expostas ao uso de medicamentos durante a gestação, sendo que muitos destes medicamentos não possuem dados de segurança comprovada para esta população, podendo levar gestantes e fetos a riscos elevados e irreversíveis. (4)

O termo “labeling/labelling” possui significados diferentes nas legislações referentes a medicamentos, publicadas pelas agências americana e europeia. Ao longo deste trabalho caracterizaremos este termo e exploraremos mais estas diferenças,. Neste momento, importa informar que, mesmo com as diferenças, as definições nas duas regiões estão relacionadas às informações de qualidade, segurança e eficácia referentes a cada medicamento registado.

Em 2005, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) publicou os esboços dos Guias *On the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: need for post-authorisation data* e *On Risk Assessment of Medicinal Products On Human Reproduction and Lactation: From data to Labelling*. Ambos foram adotados pelo Comité de Medicamentos para Uso Humano (CHMP) em 2008, e a vigência deles deu-se a partir de 2009, tendo como objetivo descrever o processo de integração de dados clínicos e não-clínicos. Além deste, também a importância deles para uma avaliação de risco adverso de desenvolvimento reprodutivo em humanos (fertilidade, gravidez, saúde do feto e da criança), baseados na avaliação dos estudos de toxicidade reprodutiva em animais e nos dados dos estudos clínicos em humanos, e de como tudo isso poderia ser comunicado ao profissional de saúde, através do RCM, em termos de risco identificado ou em potencial para esta população em especial.(5)(6)

Vários países acabaram por adotar a classificação de risco publicada pela FDA, entre elas, a Agência Brasileira de Vigilância Sanitária (ANVISA). Na legislação atual de textos

de RCM e folheto informativo (FI), Resolução RDC nº 47, de 8 de setembro de 2009, a ANVISA exige que seja informado nestes documentos qual a categoria de risco para as grávidas, que está estabelecida pela Resolução RE nº 1548, de 23 de setembro de 2003.[6] A Agenda Regulatória do Ciclo Quadrienal da Anvisa 2017-2020 demonstra que as legislações referentes à bula (documento legal sanitário que contém informações técnico-científicas e orientadoras sobre os medicamentos para o seu uso racional), atual RDC nº 47/2009, e rotulagem de medicamentos, atual RDC nº 71/2009, estão em revisão.(7)

Depois de mais de 30 anos de um sistema consolidado, que classificava os riscos através de uma legenda já conhecida mundialmente, facilmente encontram-se publicações indexadas em renomadas revistas científicas internacionais apresentando resultados que demonstram que, nos EUA, os impactos do uso destas legendas, na prática, não eram tão fidedignos às características de segurança do medicamento no ser humano.(8)

A FDA passou, assim, anos discutindo a necessidade de atualização e reavaliação da sua classificação de risco de uso dos medicamentos em mulheres grávidas. Em 4 de dezembro de 2014 publicou uma nova legislação, conhecida como *Pregnancy and Lactation Labeling Rule* (PLLR), na qual o sistema de categorias de risco foi excluído e alguns itens do RCM sofreram pequenas alterações, inclusive nos seus títulos. Foi então gerada a necessidade das empresas fabricantes de medicamentos de elaborarem e fornecerem resumos dos riscos dos medicamentos durante a gravidez, aleitamento e idade fértil, de acordo com os resultados dos estudos realizados para o medicamento e resultados oriundos da pós-comercialização, no caso de medicamentos já autorizados. O PLLR não se aplica aos medicamentos não sujeitos à prescrição médica (MNSRM), e as novas regras estão vigentes desde 30 de junho de 2015.(8)

O desconhecimento do uso de medicamentos na gestação vem acompanhado de um grande receio ao nível internacional, seja em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. Nenhum órgão regulador quer ser responsabilizado pela aprovação de um medicamento que venha a causar danos irreversíveis à gestante, ao feto e, consequentemente, ao desenvolvimento da criança. Considerando ainda que a farmacovigilância, ou seja, a vigilância pós-mercado, vem avançando em muitas regiões, novas informações são adquiridas todos os dias em relação ao uso de medicamentos em gestantes, e começa-se a obter dados reais, apesar do longo caminho que se tem a percorrer, tanto para os novos medicamentos quanto para os

medicamentos já aprovados.

Um estudo publicado em junho de 2018 na Revista *Journal of Womens Health* comparou as informações referentes à gravidez, presentes no Resumo das Características do Medicamento (RCM), dos mesmos medicamentos registados em quatro diferentes países (EUA, Reino Unido, Coreia do Sul e Japão). Foram evidenciadas muitas discrepâncias entre os RCMs, reforçando a importância da harmonização global para recomendações de uso de medicamentos em mulheres grávidas, visto que tais discrepâncias podem causar confusões consideráveis principalmente para os profissionais de saúde.(9)

2. Objetivos

Avaliar, comparativamente, as informações para uso de medicamentos durante a gravidez, aleitamento e idade reprodutiva, exigidas pelas agências reguladoras de três importantes mercados farmacêuticos mundiais – Estados Unidos da América (FDA), União Europeia (EMA) e Brasil (ANVISA) – a partir do terceiro ano de vigência (2018) das novas regras da FDA sobre *labeling* aplicado a estas condições.

Neste contexto, busca-se também avaliar estas diferenças no **Resumo das Características do Medicamento (RCM), que é o documento base para a elaboração do Folheto Informativo (FI) e dos rótulos dos medicamentos.**

3. Metodologia

Para a procura dos pontos de convergência e divergência entre os sistemas destas três regiões, realizou-se uma pesquisa bibliográfica através da Internet, usando inicialmente o Google® como consulta, além dos sites das agências reguladoras FDA, EMA e ANVISA e bases de dados de publicações científicas, como PubMed.

A globalização permite o acesso *on-line* da informação de modo imediato e, buscando reconhecer as semelhanças e diferenças entre elas, conduziu-se uma avaliação comparativa quanto aos requisitos técnicos para elaboração de RCM, FI e dizeres de rotulagem nos procedimentos de aprovação e manutenção da AIM;

A pesquisa foi realizada, inicialmente, em inglês, por envolver as agências reguladoras americana e europeia. Além disso, as revistas científicas mais importantes são publicadas na língua inglesa. Por envolver uma agência reguladora brasileira, a pesquisa também foi realizada na língua portuguesa.

Nas pesquisas realizadas no período entre agosto de 2017 e junho de 2018, além de entidades oficiais, as publicações em *sites* de revistas científicas internacionais publicadas nos últimos 5 anos foram fortemente consideradas pelo impacto da nova legislação americana referente às informações de segurança e eficácia do uso de medicamentos em mulheres grávidas, lactantes e em fase reprodutiva que devem estar presentes no RCM, FI e rotulagem de MSRM. As novas regras foram publicadas em 4 de dezembro de 2014, e estão vigentes desde 30 de junho de 2015.

Deste modo, os seguintes portais e os derivados destes, visto as extensões para vários outros, foram considerados os mais relevantes para este estudo:

- http://ec.europa.eu/index_en.htm (*European Commission*);
- http://www.ema.europa.eu/ema/ (*European Medicines Agency*)
- http://www.fda.gov/ (*United States Food and Drug Administration*);
- http://anvisa.gov.br (Agência Brasileira de Vigilância Sanitária);
- https://www.nlm.nih.gov/ (U.S. National Library of Medicine)
- https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed (US National Library of Medicine National Institutes of Health)

As estratégias de busca por artigos científicos indexados incluíram os seguintes termos

e combinações:

- “Labelling and Pregnancy”
- “Labelling and Pregnancy FDA”
- “Labelling and Pregnancy EMA”
- “Labelling and Pregnancy Europe”
- “Labeling and Pregnancy”
- “Labeling and Pregnancy FDA”
- “Labeling and Pregnancy EMA”
- “Labeling and Pregnancy Europe”
- “Medicines in Pregnancy FDA”
- “Medicines in Pregnance EMA”
- “Medicines in Pregnancy in the United States”
- “Medicines in Pregnance in Europe”
- “Gravidez e bula ANVISA”
- “Medicamentos na gravidez no Brasil”
- “Benefit and Risk Medicines during Pregnancy”
- “Pregnancy Exposure Registry”
- “Uso off-label in pregnancy”
- “Off-label use in pregnancy”
- “Off-label use and pregnancy”

4. Conceitos Gerais da Regulação de “Labeling”

O termo “labeling/labelling” tem significados diferentes nas legislações publicadas pelas agências americana e europeia.

Pela legislação americana, o termo "label" significa uma exibição de material escrito, impresso ou gráfico no recipiente imediato de qualquer artigo, conhecido como “rótulo”; enquanto o termo “labeling” significa todos os rótulos e outros materiais escritos, impressos ou gráficos sobre qualquer produto ou qualquer de seus frascos ou embalagens, ou acompanhando tal produto.(10)

Pela legislação europeia, “labelling” significa as menções contidas na embalagem externa ou no acondicionamento primário, sendo os materiais informativos escritos que acompanham o produto até o consumidor final e o profissional de saúde, chamados de FI e RCM, respectivamente.(11)

Sendo, pois, as informações contidas na embalagem externa ou no acondicionamento primário, derivadas das informações contidas no RCM, consideraremos, neste trabalho, o significado de “labeling” conforme a legislação americana.

Sabendo-se que cada região possui denominações próprias para os documentos de informação do medicamento que são fornecidos aos profissionais de saúde e aos doentes (além das informações de rotulagem contidas nas embalagens primárias e secundárias) e, visto termos neste trabalho a abordagem de três regiões distintas, torna-se necessário estabelecer uma nomenclatura comum a ser utilizada ao longo deste trabalho. Assim:

- **FDA (EUA):** *Full Prescribing Information* (FPI), o documento de consulta que contém todas as informações referentes ao MSRM, que é normalmente usado pelos profissionais de saúde (mas disponível para a população através da FDA)(12). Quanto ao documento que é fornecido ao doente dentro das embalagens dos medicamentos, pode ser:

Patient Package Inserts (PPI) - desenvolvidos pelo fabricante, aprovados pela FDA, e que devem ser dispensados com produtos específicos ou classes de produtos;

Medication Guide (MG) – que vem com muitos MSRM e que abordam questões específicas de determinados medicamentos e classes de medicamentos e contêm informações aprovadas pela FDA que podem ajudar os doentes a evitar eventos

adversos graves;

Instructions for Use (IFU) – dispensados com produtos específicos que possuem instruções de dosagem mais complexas para ajudar o doente a usar o produto adequadamente.(13) (tabela 1)

- EMA (União Europeia): *Summary of Products Caracteristics* (SPC ou RCM) é o documento de consulta normalmente usado pelos profissionais de saúde (mas disponível para a população através do site das agências reguladoras europeias) e o *Package Leaflet* (PL ou PI) é aquele que fornecido ao doente dentro das embalagens dos medicamentos.(14) (tabela 1)

- **ANVISA (Brasil):** *Bula para o Profissional de Saúde* é o documento de consulta normalmente usado apenas pelos profissionais de saúde e *Bula para o Paciente* é aquele fornecido ao doente dentro das embalagens dos medicamentos (ambos disponíveis também no site da ANVISA).(15) (tabela 1)

Em suma:

Tabela 1 - Resumo com os nomes dos documentos das diferentes agências reguladoras.

Agência Reguladora	**Documento de consulta dos profissionais de saúde**	**Documento de consulta da população (na embalagem do medicamento)**
FDA	*Full Prescribing Information*	*Patient Package Inserts* / *Medication Guide* / *Instructions for Use*
EMA	Resumo das Características do Medicamento	Folheto Informativo
ANVISA	Bula para o Profissional de Saúde	Bula para o Paciente

De modo a promover o uso de denominação comum, padrão para os documentos contendo informação do medicamento das três regiões, neste trabalho, chamaremos de **Resumo das Características do Medicamento (RCM)** o documento de consulta normalmente usado apenas pelos profissionais de saúde (mas disponível para a população através dos sites das agências reguladoras) e **Folheto Informativo (FI),** aquele que fornecido ao doente dentro das embalagens dos medicamentos. Visto que

o FI é elaborado com base nas informações do RCM, focaremos nas regras para elaboração do RCM no que se refere ao uso de medicamentos em grávidas, no aleitamento e na população em idade fértil.

Sendo este um trabalho que envolve três diferentes regiões, é importante compreender as legislações de cada agência reguladora, conceituar a linguagem por elas utilizadas, assim como pelas indústrias de medicamentos que também as utilizam. Estas últimas, não apenas para a AIM em cada uma das regiões, como também nas variações geradas pelos estudos pós-mercado, como, por exemplo, de farmacovigilância.

4.1. FDA / EUA

Nos EUA, o *Federal Register* (Fed. Reg. ou FR) é o Diário Oficial do Governo Federal dos Estados Unidos da América, sendo este publicado pela agência governamental *Office of the Federal Register*. É no Fed. Reg. que são publicadas as normas e os regulamentos americanos. (16)

O *Code of Federal Regulations* (CFR)14, edição anual, é a codificação das normas e regulamentos publicados, no Fed. Reg. pelos departamentos e agências do governo federal americano. O CFR divide-se em 50 títulos que representam as diversas áreas sujeitas à regulamentação federal, ou seja, às leis vigentes. (16)

Cada título do CFR é dividido em capítulos que, normalmente, possuem o nome da agência reguladora que os emitiu, e cada capítulo é subdivido em partes específicas (organizadas em secções), que também são subdivididos em subpartes. Em sendo assim, a maioria das citações relacionadas ao CFR referem-se ao material de uma secção.(16)

Neste trabalho estamos a discutir sobre a publicação no Fed. Reg, em 4 de dezembro de 2014, do novo PLLR, ou regra final, 79 FR 72064 (10), além do *Small Businesses Review*, publicado em paralelo pela FDA, para orientar os fabricantes de medicamentos no cumprimento das novas exigências (17).

O guia deixa claro que não é obrigatório o seu cumprimento, porém, representa o entendimento da FDA em relação a este assunto e não se aplica aos MNSRM.(17)

4.2. EMA / União Europeia

O Sistema Regulador Europeu de Medicamentos (EMRS) é composto por uma rede de quase 50 autoridades reguladoras dos 31 países do EEE (28 EMs da UE, Islândia, Listenstaine e Noruega) – *em 2019 serão 30 países, considerando a saída do Reino Unido* -, a Comissão Europeia e a EMA, agência descentralizada da UE, criada em 1995 que promove a interface entre todos os EMs. (18)

Dentro da EMA, há também os Comitês Científicos:

• Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

• Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

• Committee for Medicinal Products for Veterinary Use (CVMP)

• Committee for Orphan Medicinal Products (COMP)

• Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)

• Committee for Advanced Therapies (CAT)

• Paediatric Committee (PDCO) (18)

A legislação comum da UE exige que cada EM opere segundo as mesmas regras e os mesmos requisitos no que diz respeito à autorização e monitorização de medicamentos e, por isso, há uma troca diária de conhecimentos especializados entre a EMA e os EMs, e o trabalho conjunto é essencial para a manutenção da mais elevada qualidade.

A Comissão Europeia (CE) é responsável pela publicação das legislações e guias ao nível europeu e as legislações são publicadas através do Jornal Oficial da União Europeia.(19) Quando publicado um “Regulamento”, este é um ato legislativo vinculativo, aplicável em todos os seus elementos em todos os países da UE, ou seja, deve ser adotado tal qual em todos os EMs. Quando publicada uma “Directiva”, esta é um ato legislativo que fixa um objetivo geral que todos os países da UE devem alcançar, porém, cabe a cada país elaborar a sua própria legislação para dar cumprimento a esse objetivo, ou seja, estas podem ser transpostas para uma lei nacional, podendo o texto inicial vir a sofrer alterações. Quando publicada uma “Decisão”, esta só é vinculativa para os seus destinatários específicos (por exemplo, um país da UE ou uma empresa), sendo-lhes diretamente aplicável. Já uma “Recomendação” não é vinculativa e permite às instituições dar a conhecer os seus pontos de vista e sugerir uma linha de conduta sem, todavia, impor uma obrigação legal aos seus destinatários. Assim como os “Pareceres”, que são instrumentos que não são vinculativos, mas que permitem às

instituições fazer uma declaração sem impor qualquer obrigação legal aos seus destinatários. (20)

4.3. ANVISA / Brasil

No Brasil, as legislações referentes ao âmbito da ANVISA são publicadas no Diário Oficial da União (DOU), um edital onde todos os assuntos nele publicados tornam-se oficiais no país. No caso, as legislações que regem a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos, tornam-se oficiais após suas publicações no DOU.

O artigo 59 da Constituição Federal do Brasil, de 1988, apresenta como o processo legislativo brasileiro é organizado, a chamada hierarquia das normas. Ele compreende as chamadas emendas, leis ordinárias, leis delegadas, medidas provisórias, decretos legislativos e outras normas, que incluem as resoluções. (21)

Os **decretos**, as **resoluções** e as **portarias** são as chamadas normas regulamentares. A ANVISA trabalha com dois tipos de Resoluções: **Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)**, elaborada pela Diretoria Colegiada, submetida à consulta pública e, após, redigida e publicada; e a **Resolução RE (RE)**, elaborada e aprovada pelo Diretor-Presidente.

Adiante discutiremos sobre as atuais regras aplicadas aos documentos de informação do medicamento (SPC e FI, no que se refere à gravidez, aleitamento e idade fértil). As atuais regras aplicadas aos rótulos presentes nos acondicionamentos primário e secundário são superficialmente comentadas neste trabalho, porém, não são o foco desta discussão.

5. Mulheres Grávidas e o uso de Medicamentos

Com o aumento da independência das mulheres, obtivemos também um aumento de gestações mais tardias, sendo hoje comum mulheres engravidarem depois dos 30 anos, assim como é comum que, nesta fase, muitas destas mulheres estejam no auge das suas carreiras. É fácil encontrar pesquisas em saúde que demonstram também um aumento dos problemas de saúde relacionados a fatores internos e externos, como o surgimento de doenças congênitas que se manifestam na vida adulta, assim como de doenças relacionadas ao emocional devido ao ritmo de vida que hoje temos.

Como resultado houve um aumento de doenças crônicas, assim como um aumento do uso contínuo de medicamentos e, consequentemente, um aumento do número de mulheres grávidas fazendo uso contínuo de medicamentos, a maioria deles sem todos os estudos que garantam a sua segurança durante a gravidez.

É sabido também que, apenas por conta de estudos realizados já depois que os medicamentos estavam disponíveis para comercialização, ou como resultado da farmacovigilância das empresas e agências reguladoras, foi possível ter a certeza de que alguns medicamentos, quando usados durante a gravidez, podem causar sérios problemas no feto.

Nos EUA, de acordo com a FDA, ocorrem em média 6 milhões de gestações por ano.(22) Um estudo publicado no *American Journal of Obstetrics and Gynecology* apresentou resultados da coleta de dados de mulheres grávidas entre 1976 e 2008 (pelo *Slone Epidemiology Center Birth Defects Study* (BDS)), e de 1997 a 2003 (pelo *National Birth Defects Prevention Study* (NBDPS)). Juntos, eles entrevistaram mais de 30.000 mulheres sobre o uso de medicação pré-natal e demonstraram que, por 3 décadas, o uso de MSRM no primeiro trimestre de gestação aumentou cerca de 60%, e o uso de 4 ou mais medicamentos mais que triplicou. Por meados de 2008, cerca de 50% das mulheres reportou ter tomado pelo menos um medicamento.(23)

O Brasil possui pouco mais de 200 milhões de habitantes e, de acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no que se refere às gestações, no ano de 2015, houve registo de 3.058.783 bebés nascidos vivos e, em relação à idade das mães destes bebés, 1.723.009 (56%) delas tinha acima de 25 anos (tabela 2). Em 2016 foi identificada uma queda neste número e, segundo os pesquisadores do Instituto, vários

fatores podem ter influenciado essa redução. Além da tendência crescente de ter filhos mais tarde, várias famílias podem ter se assustado com a epidemia de zika que afetou o país entre 2015 e 2016, associada ao nascimento de bebés com microcefalia.(24)

Tabela 2 - Número de nascidos vivos x idade das mães no Brasil de 2012 a 2016

https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/registro-civil/quadros/brasil/2016 (acessado em 30/03/2018)

Lugar do registo - Brasil					
Registos de nascidos vivos	2012	2013	2014	2015	2016
TOTAL	3030364	2989981	3041568	**3058783**	**2903933**
Idade da mãe na ocasião do parto					
Menos de 15 anos	26626	25760	26669	25409	23141
15 a 19 anos	542731	533453	534461	518175	477035
20 a 24 anos	779400	748112	752373	754827	724443
25 a 29 anos	725885	707529	725294	**729273**	682182
30 a 34 anos	556084	564466	585862	**601256**	570357
35 a 39 anos	264962	270655	292762	**312423**	309066
40 a 44 anos	67273	66939	70197	**73352**	73743
45 a 49 anos	5949	5429	5403	**5445**	5178
50 anos ou mais	1748	1581	1393	**1260**	1132
Ignorada	59706	66057	47154	37363	37656
Fonte: IBGE - Estatísticas do Registo Civil - 2016					

Já em relação ao número de óbitos fetais, em 2015, dos 26.654 óbitos fetais, 14.933 foram bebés de mães acima de 25 anos (56%). Em 2016, o número de óbitos fetais também foi maior em mulheres acima de 25 anos. (tabela 3)

Tabela 3 - Número de óbitos fetais x duração da gestação x idade das mães no Brasil de 2012 a 2016

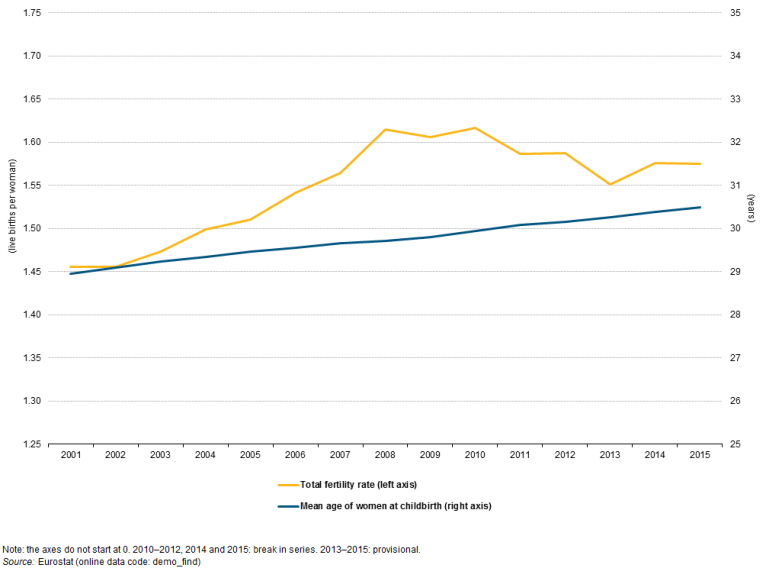
https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/registro-civil/quadros/brasil/obitos-fetais (acessado em 30/04/2018)

Local do registo - Brasil					
	2012	2013	2014	**2015**	2016
Óbitos fetais ocorridos no ano					
TOTAL	25620	25744	25748	26654	25137
Duração da gestação					
Menos de 22 semanas	1571	2113	1796	2029	1710
22 a 27 semanas	5023	4764	5258	5759	5342
28 a 31 semanas	4538	4216	4136	4442	4226
32 a 36 semanas	5288	5529	5665	6662	6561
37 a 41 semanas	4618	4778	4752	5417	5174
42 semanas ou mais	1287	921	300	330	263
Ignorada	3295	3423	3841	2015	1861
Idade da mãe na ocasião do parto					

Local do registo - Brasil					
	2012	2013	2014	**2015**	2016
Menos de 15 anos	237	248	269	280	245
15 a 19 anos	3695	3797	3860	4051	3867
20 a 24 anos	5304	5309	5268	5689	5395
25 a 29 anos	5166	4772	5103	**5556**	4990
30 a 34 anos	4362	4333	4494	**4830**	4483
40 a 44 anos	1058	1014	1102	**1109**	1193
45 a 49 anos	104	122	108	**98**	107
50 anos ou mais	53	34	22	**11**	5
Ignorada	2932	3429	2633	1701	1532
Fonte: IBGE - Estatísticas do Registo Civil - 2016					

Em estudo publicado em 2017 e realizado com 1091 mulheres em uma Unidade Básica de Saúde de uma cidade no interior do Brasil, evidenciou-se o uso de pelo menos um medicamento durante a gravidez em 84,7% das gestantes, prevalência semelhante à encontrada em trabalhos realizados no Brasil e em outros países.(25)

O EUROSTAT, *website* da União Europeia que apresenta estatísticas da região, apresenta que a população formada pelos 28 países, em 2017, foi estimada em 511,8 milhões, sendo o número de bebés nascidos na região no ano 2015, de 5,1 milhões (entre nascidos vivos e natimortos).(26) A média de idade das mulheres no parto continuou a aumentar entre 2001 e 2015, passando de 29,0 para 30,5 anos. [Fig.1]. (27)



Note: the axes do not start at 0. 2010–2012, 2014 and 2015: break in series. 2013–2015: provisional.
Source: Eurostat (online data code: demo_find)

Figura 1 - Idade média das mulheres no momento do parto – União Europeia

http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Fertility_indicators,_EU-28,_2001–2015_YB17.png (acessado em 05/04/2018)

Em 2017, na Revista *Pharmacoepidemiology and Drug Dafety*, uma publicação demonstrou que, em 15 países da Europa (dados do estudo coletados entre outubro de 2011 e fevereiro de 2012), a maioria das mulheres usou medicamentos considerados seguros durante a gravidez, mas que uma proporção considerável de mulheres também usou medicamentos sem nenhum conhecimento dos riscos, sendo as doenças crônicas o principal motivo que levou ao uso destas medicações. Os dados foram coletados através de questionário *on-line*, enviado a mulheres grávidas ou que tiveram filho a menos de um ano. As participantes foram encontradas em *websites* e redes sociais normalmente visitadas por mulheres grávidas e novas mães. Para classificar todos os medicamentos citados nos resultados, foram usados, em ordem de prioridade, os sistemas de classificação de risco sueco, australiano e americano, sendo usados a segunda ou terceira opção conforme não encontrada classificação no sistema anteriormente pesquisado. Apesar de usar as características populacionais de cada país, o estudo demonstrou também que a amostra foi composta por um grupo de mulheres com nível educacional superior ao da população geral em cada país estudado, demonstrando também a influencia real das condições sócio-demográficas no uso consciente de medicamentos, e a importância do aconselhamento pré-natal. (29)(30)

Em 2017, um trabalho de revisão da literatura oriunda de diferentes regiões do globo, referente às questões que cercam o uso de antipsicóticos e antidepressivos em doentes grávidas, fortaleceu a relação do aumento do tratamento de doenças crônicas em mulheres grávidas e os desafios que esta população enfrenta com o uso destes medicamentos, como o risco genético de transtornos psicóticos e o risco de teratogenicidade causado por estes fármacos.(31)

Ou seja, apenas nestas três regiões, EUA, UE e Brasil, estamos a falar de, pelo menos, **14 milhões de mulheres grávidas** que, podem vir a ser expostas a medicamentos sem comprovada segurança durante a gestação.

6. A Regulação do "*Labeling*" na gravidez, aleitamento e fertilidade

A seguir é apresentada uma descrição do *labeling* na gravidez, aleitamento e fertilidade, conforme FDA, EMA e ANVISA e, na sequência, uma tabela comparativa entre elas.

6.1. FDA

Nos EUA, a regulamentação sobre o *labeling* na gravidez passou por muitas mudanças desde o seu surgimento na legislação americana, em 1979, quando a *FDA Drug Bulletin* anunciou cinco categorias (A, B, C, D, X) para indicar o potencial teratogênico dos fármacos. Estas categorias eram assim definidas:

- Categoria A – medicamentos e substâncias as quais os estudos controlados em mulheres não têm mostrado risco para o feto durante o primeiro trimestre, não havendo nenhuma evidência de risco em trimestres posteriores, sendo, pois, bastante remota a possibilidade de dano fetal.

- Categoria B – medicamentos os quais os estudos realizados em animais não demonstraram risco fetal, mas não há estudos controlados em mulheres ou animais que mostrem efeitos adversos (que não seja uma diminuição na fertilidade), não sendo confirmado em estudos controlados em mulheres no primeiro trimestre (e não há nenhuma evidência de um risco em trimestres posteriores). Também se aplica aos medicamentos nos quais os estudos em animais mostraram efeitos adversos sobre o feto, mas os estudos controlados em humanos não demostraram riscos para o feto. Medicamentos e substâncias incluídas nessa categoria são considerados como de prescrição com cautela.

- Categoria C – medicamentos os quais os estudos em animais têm demonstrado que podem exercer efeitos teratogênicos ou é tóxico para os embriões, mas não há estudos controlados em mulheres ou não há estudos controlados disponíveis em animais nem em humanos. Este tipo de medicamento deve ser utilizado apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial para o feto. Medicamentos e substâncias incluídas nessa categoria são considerados como de prescrição com Risco.

- Categoria D – Na categoria D já existe evidência de risco para os fetos humanos, mas os benefícios em certas situações, como nas doenças graves ou em situações que

põem em risco a vida, e para as quais não existe outra alternativa terapêutica – para os quais fármacos seguros não podem ser utilizados ou são ineficazes – podem justificar seu uso durante a gravidez, apesar dos riscos. Medicamentos e substâncias incluídas nessa categoria são considerados como de prescrição com Alto Risco.

- Categoria X – Na categoria X, os estudos em animais ou humanos têm demonstrado que o medicamento causa anormalidades fetais ou há evidências de risco fetal baseadas em experiências em humanos ou ambos. O risco supera claramente qualquer possível benefício. Medicamentos e substâncias dessa classe são contraindicados em mulheres gestantes e são considerados como de prescrição com Perigo (contraindicado).

Este sistema de categorias manteve-se intacto mesmo no ano de 2006, quando a FDA publicou o *Physician Labeling Rule* (PLR), revisando o conteúdo e o formato do RCM. As informações permaneceram substancialmente as mesmas do formato anterior, mas sofreram uma reordenação e reorganização. Por exemplo, as secções como ESTUDOS CLÍNICOS, NÃO-CLÍNICOS e TOXICOLÓGICOS, antes optativas, passaram então a ser requeridas quando aplicável (a maior parte deste conteúdo estava já incluída no documento, mas sob diferentes secções). As informações sobre o uso do medicamento durante a gravidez, antes na secção de PRECAUÇÕES, passou então a ser uma subsecção da secção USO EM POPULAÇÕES ESPECÍFICAS.(32)

Entre 2008 e 2013 houve muita discussão entre a agência reguladora americana, os profissionais de saúde, os titulares de autorização de introdução no mercado (TAIM) e o público em geral a respeito dos novos dizeres relacionados à gravidez. [Fig.2].

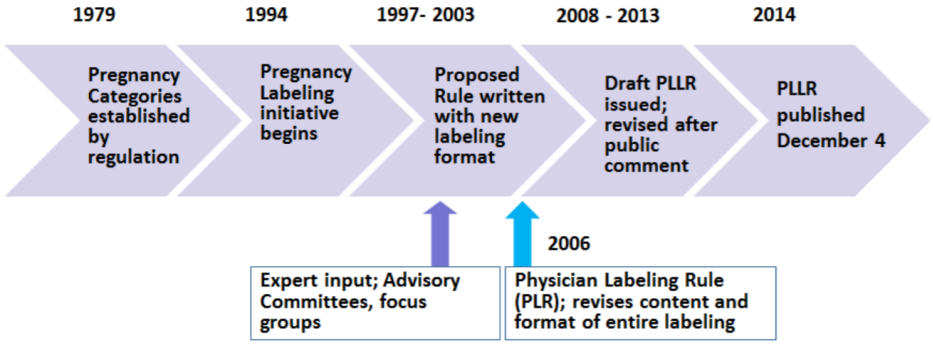


Figura 2 - Linha do tempo do PLLR – FDA

https://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/PediatricAdvisoryCommittee/UCM520454.pdf

(Acessado em 14/02/2018)

Neste período, o que a FDA concluiu de problemas com as informações referentes ao uso de medicamentos na gravidez nos documentos foi:

- O sistema era considerado muito simples;
- Era mal interpretado como um sistema de classificação;
- Uma informação de reação adversa nos animais podia ser rotulada com a mesma categoria de uma substância ativa (SA) sem informação no animal;
- Havia ausência de estudos tanto em mulheres como em animais.

Em 2014 foram então publicadas as novas regras, o PLLR, para a disponibilização de informações referentes ao uso de medicamentos em mulheres grávidas, lactantes e homens e mulheres em idade reprodutiva. Estas entraram em vigência em 30 de junho de 2015, com um cronograma estabelecido até 2020, para a adequação de todos os medicamentos sob prescrição médica e medicamentos biológicos, autorizados no mercado americano desde 30 de junho de 2001, também se atualizarem. Estas novas regras não são aplicáveis aos medicamentos isentos de prescrição.(8)

Com isso, as letras A, B, C, D e X, usadas nas diferentes categorias do sistema de classificação de risco, tornaram-se obsoletas, e os itens do RCM foram então reordenados com pequenas mudanças [Fig.3]:

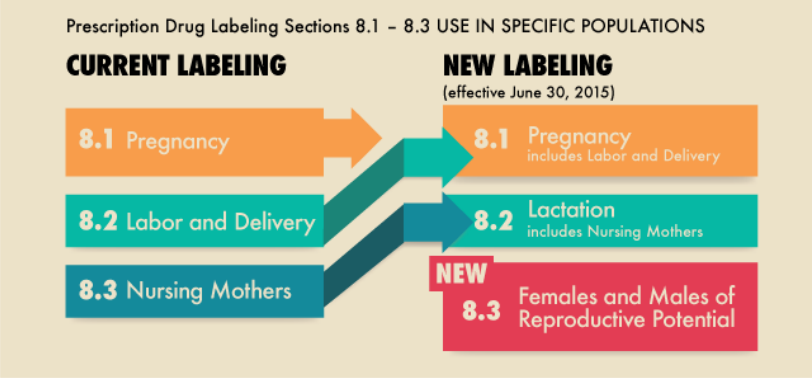


Figura 3 - Reordenação dos itens do RDC referentes à gravidez, aleitamento e idade reprodutiva

https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm (acessado em 25/02/2018)

Embora essa orientação forneça recomendações sobre quando os estudos de farmacocinética em mulheres grávidas são apropriados, ela não aborda formas de

avaliar a eficácia de um medicamento durante a gravidez ou como avaliar se o medicamento causa danos adversos na gravidez ou resultados neonatais.

Cada um dos itens agora apresenta também uma ordem de informações baseadas nos dados apresentados nos estudos clínicos e pré-clínicos e são apresentadas no documento *Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products: Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling* (8), conforme a seguir (a numeração dos itens abaixo corresponde àquelas presentes no RCM americano):

8.1 Gravidez

A informação deve estar apresentada na ordem a seguir:

- Registo de exposição na gravidez
- Sumário de risco
- Considerações clínicas
- Dados

A seguir discorremos sobre cada um deles:

Registo de exposição na gravidez

No caso de haver um órgão ou instituição que registe informações do medicamento durante a gravidez, um estudo com características cientificamente aceitáveis, as informações de contato devem ser apresentadas neste subitem, e devem apresentar a seguinte declaração:

"Há órgão/instituição que monitora os resultados desta exposição ao medicamento (X) durante a gravidez"

Esta declaração deve ser seguida das informações de contato do órgão (número de telefone grátis, *website*).

A existência desta informação deve ser citada nas "Informações de Aconselhamento do Doente", que faz parte do RCM americano, fazendo uma referência cruzada com o item 8.1 Gravidez, sobre a informação de contato.

No caso de não haver órgão ou instituição que registem estas informações, este subitem é omitido. Cabe mencionar, entretanto que, no surgimento de uma entidade, órgão ou instituição que registe o uso do medicamento ou SA em questão, RCM e FI deverão ser

atualizados pelos TAIM.

Sumário de risco

Este subitem deve ser sempre apresentado, mesmo se não houver dados ou informação disponível. Ele fornece uma declaração de risco para o medicamento, descrevendo o risco para resultados adversos durante o desenvolvimento, com base em todos os dados humanos, animais e farmacológicos.

No caso de haver muitos dados, deve-se seguir uma ordem de apresentação destes. Além disso, no caso de mais de um risco baseado nos dados em humanos, as informações também devem seguir uma ordem, conforme importância clínica.

Se os dados demonstram que o medicamento não é absorvido sistemicamente, seguindo uma via de administração específica, o sumário de risco deve apresentar a seguinte declaração:

"A substância ativa X não é absorvida sistemicamente pela via Y e não é esperado que o uso desta em mulheres grávidas gere exposição fetal ao medicamento."

Se os dados demonstram que o medicamento é absorvido sistemicamente, devem ser incluídas informações do risco de defeitos congênitos e abortos espontâneos na população dos EUA, independentemente da exposição ao medicamento, de modo a se ter uma base para comparação, mas, se há estas informações para a população alvo do medicamento em questão, ela também deve ser incluída.

Para situações em que o medicamento não é absorvido sistemicamente em uma via de administração, mas é absorvido em outra, a declaração acima deve ser incluída para a via de administração que resulta a não exposição sistêmica.

Os TAIM devem revisar periodicamente dados de problemas congênitos e abortos espontâneos para garantir que as informações contidas no material de apoio ao consumidor, FI, sejam exatas.

Para estas declarações de risco:

a) Baseado nos dados humanos

Quando há dados humanos disponíveis que estabelecem a presença ou ausência de

resultados de desenvolvimento adverso associado ao uso do medicamento pela gestante, uma declaração de risco baseada nestes dados deve resumir o resultado específico do desenvolvimento e incluir informações de:

- incidência;
- efeito da dose;
- efeito da duração da exposição ao medicamento;
- efeito da exposição no período gestacional.

Se os dados demonstram que há um risco específico no desenvolvimento de crianças ao nascer, cujas mães foram expostas ao medicamento durante a gestação, este risco deve ser quantitativamente comparado ao risco para o mesmo resultado em crianças nascidas de mães que não foram expostas ao medicamento, mas que são portadoras de uma doença ou condição para a qual o medicamento seria indicado. Ou, no caso desta informação de risco não existir para mulheres nesta condição, os dados devem ser comparados com a taxa na qual ocorre esse mesmo resultado na população em geral.

No caso de não existirem dados humanos, ou que os dados não estabeleçam a presença ou ausência de risco associado ao medicamento, isto deve estar claro no Sumário de Risco.

b) Dados animais

Com a existência de dados do uso da substância ativa em animais, a declaração de risco deve descrever riscos potenciais para causar danos adversos no desenvolvimento em humanos, e resumir os dados disponíveis. Neste subitem deve constar:

- número e tipos de espécies afetadas;
- tempo de exposição;
- doses animais expressadas em termos de dose humana ou equivalente;
- resultados para animais gestantes e descendentes.

Esta declaração de risco deve indicar quando estudos em animais não cumprem com os padrões dos estudos não clínicos de toxicidade ou quando não há dados animais.

c) Dados farmacológicos

No caso de haver conhecimento do mecanismo de ação da substância ativa, que resulte em má formação congênita, o sumário de risco deve explicar o mecanismo de ação e os potenciais riscos associados. Deve constar uma referência cruzada com

FARMACOLOGIA CLÍNICA, onde os dados farmacológicos os quais o sumário de risco baseou-se são mais detalhados.

Considerações clínicas

No caso de não haver informações clínicas relevantes que complementam o apresentado até então, este item deve ser omitido do RCM e do FI. No caso de haver estas informações, estas devem ser apresentadas e divididas por tópicos:

a) Risco materno e/ou embrionário/fetal associado à doença

Se houver a existência de dados, deve-se aqui descrever qualquer risco em potencial, ou já conhecido, à gestante e/ou ao feto, associado com doença ou alguma condição para a qual o medicamento tenha sido indicado.

b) Ajuste de dose durante a gravidez e no período pós-parto

Se houver dados farmacocinéticos que suportem o ajuste de dose durante a gestação e o período pós-parto, um resumo dessa informação deve ser apresentado, assim como deve constar uma referência cruzada, por exemplo com a FARMACOLOGIA CLÍNICA ou DOSAGEM E ADMINISTRAÇÃO.

c) Reações adversas na mãe

Descrever as reações adversas associadas ao medicamento e que ocorrem apenas nas condições de gestação ou que tenha a sua frequência ou severidade aumentada em mulheres grávidas. Na existência de intervenção clínica que monitore ou mitigue reações adversas maternas associadas ao medicamento, estas devem ser descritas, incluindo, se disponíveis, informações do efeito da dose, e duração de exposição ao risco materno destas reações.

d) Reações adversas no feto ou recém-nascido

Descrever reações adversas ao feto ou recém-nascido que não são resultantes de problemas no desenvolvimento e que não estão descritas no sumário de risco. Se há conhecimento de que a terapia deste medicamento na mãe aumenta ou pode aumentar o risco de reação adversa no feto ou recém-nascido, baseado na atividade farmacológica do medicamento, deve ser descrita a reação adversa. Na existência de possível reversão dessas reações ou intervenção clínica que possa monitorar ou mitigar estas reações no feto ou no recém-nascido, estas devem ser descritas, incluindo, se disponíveis, informações do efeito da dose, e duração de exposição ao risco materno destas reações.

e) Trabalho de parto e parto

Se é esperado que o medicamento afete o trabalho de parto ou o parto, deve ser informado sobre os efeitos dele na mãe, no feto ou no recém-nascido, e a duração destes efeitos no trabalho de parto e no parto. Deve descrever também aumento de risco de reação adversa, incluindo severidade e reversibilidade, além de, caso existam, intervenção clínica que possa mitigar estes efeitos.

Dados

Aqui devem ser apresentados os dados oriundos de bases científicas que foram usados no Sumário de Risco e nas Considerações Clínicas. Os dados humanos e animais devem ser apresentados separadamente, sendo os dados humanos apresentados primeiro.

a) Dados humanos

Descreve os dados humanos usados como suporte no Sumário de Risco e nas Considerações Clínicas. Resultados positivos e negativos devem ser considerados. À medida que novos dados forem sendo obtidos, avaliações críticas destes devem ser realizadas pelos TAIM e, RCM e FI. Esta parte do documento deve descrever os dados referentes aos resultados adversos de desenvolvimento, reações adversas e outros efeitos adversos, devendo incluir:

- Fonte de dados (estudos clínicos de controle, em andamento ou registos concluídos de exposição a grávidas, outros estudos de vigilância ou epidemiológicos);
- Número de sujeitos;
- Duração do estudo;
- Informação de exposição (tempo, duração e dose de exposição);
- Limitações de dados, incluindo potenciais confundidores e vieses, se conhecidos.

Se houver dados do comparador ou do grupo controle, além dos intervalos de confiança e cálculos, devem ser apresentados.

b) Dados animais

Descreve os dados dos estudos de toxicidade não-clínicos, que fornecem a base científica para avaliação de qualquer risco no Sumário de Risco que são baseados nos dados animais. Devem ser apresentados:

- Tipos de estudos;
- Espécies animais;
- Doses animais ou exposições descritas em termos de dose humana ou exposição

equivalente e as bases para estes cálculos;
- Duração e tempo de exposição;
- Descobertas de estudos;
- Presença ou ausência de toxicidade maternal;
- Limitação de dados.

Descrição de achados maternal ou hereditários devem ser incluídos na dose-resposta e na severidade dos resultados de desenvolvimento adverso.

8.2 Aleitamento

O PLLR usa o termo “aleitamento” para se referir ao estado biológico durante o qual o corpo da mulher produz e excreta leite, e o termo “amamentação” para se referir a todas as situações envolvendo alimentar-se com leite humano, quando um recém-nascido ou uma criança é alimentada com leite humano, independente do leite ser diretamente do seio ou retirado através de bomba manual/elétrica.

Esta subseção substitui a anterior “Mães que amamentam”, e deve estar apresentada na ordem a seguir:

Sumário de risco
É sempre solicitado porque existem algumas declarações que são essenciais mesmo quando não há dados ou informação disponíveis. Este documento deve resumir sobre a presença do medicamento (SA ou do seu metabólito ativo) no leite humano, os efeitos no lactente e os efeitos na produção de leite materno.

Na existência de dados relevantes sobre o aleitamento humano ou animal, este sumário deve fazer uma referência cruzada com a parte “Dados” desta subsecção. Quando dados humanos existem, os dados em animais não devem ser considerados, a não ser que haja um modelo animal especialmente conhecido por ser preditivo para humanos.

Quando um medicamento é contraindicado durante a amamentação, esta informação deve ser a primeira a aparecer neste sumário, e deve ser seguida de uma explicação do risco.

Se os dados demonstram que o medicamento não é absorvido sistemicamente pela mãe, o sumário de risco deve conter a seguinte declaração:

"A substância ativa X não é absorvida sistemicamente pela mãe através da via (informar via de administração), e não é esperado que a amamentação resulte em exposição da criança ao medicamento."

Nas situações nas quais o medicamento não é absorvido sistemicamente pela mãe por uma via de administração, mas é absorvido sistemicamente por outra vida de administração, a declaração acima deve ser incluída para a via de administração que resulta em nenhuma exposição sistêmica à mãe. Esta declaração acontece em adição a quaisquer declarações que sejam necessárias no Sumário de Risco com base em dados demonstrando que o fármaco é absorvido sistemicamente seguindo outra via (ou outras vias) de administração.

Nos casos, porém, em que o medicamento é absorvido sistemicamente pela mãe, há algumas discussões cabíveis:

- Presença do medicamento no leite materno: quando o medicamento (através da SA ou do seu metabólito ativo) está presente no leite humano, o sumário de risco deve indicar e apresentar uma breve descrição dos dados. No caso de não haver dados, o sumário de risco também deve informar.

Se os estudos demonstram que nem a SA nem seus metabólitos ativos são detectáveis no leite materno, o sumário de risco deve informar os limites de detecção do estudo de doseamento conduzido durante o desenvolvimento e os estudos do produto. Porém, se demostram que há presença do medicamento (através da SA ou do seu metabólito ativo), o sumário de risco deve informar as concentrações no leite materno e a dose diária atual ou estimada para os lactentes. A dose diária atual ou estimada deve ser calculada exclusivamente com o leite humano e comparado à rotulagem estabelecida para o lactente ou à dose pediátrica (se houver), ou, em último caso, à dose materna estabelecida.

Se os estudos demonstram a presença do medicamento (através da SA ou dos seus metabólitos ativos) no leite humano, sendo que não é esperado que eles sejam absorvidos sistemicamente (ex.: a SA é degradado no trato gastrointestinal, mas não é absorvido), o sumário de risco deve informar a disposição da SA e/ou do seu metabólito ativo.

Entretanto, se houver dados apenas no leite animal, o sumário de risco deve informar se foi detectada a presença do medicamento (através da SA ou dos seus metabólitos ativos) no leite animal e especificar as espécies animais envolvidas, fazendo uma referência cruzada com a parte "Dados" desta mesma subsecção, onde os dados devem ser todos apresentados.

- Efeitos do medicamento no lactente: quando houver informações de probabilidade e gravidade dos efeitos conhecidos ou previstos no lactente em relação à exposição ao medicamento (através da SA ou dos seus metabólitos ativos) através do leite materno, ou mesmo pelo contato com a pele do seio (no caso de produtos tópicos), o sumário de risco deve apresentar estas informações. Do mesmo modo, quaisquer informações de reações adversas locais ou sistêmicas devem ser apresentadas.

- Efeitos do medicamento na produção ou excreção do leite: devem ser apresentados os efeitos da SA e/ou dos seus metabólitos ativos na produção ou excreção do leite humano. A descrição pode ser com base na ação farmacológica do medicamento (da SA ou dos seus metabólitos ativos), ou nos dados clinicamente relevantes, e devem indicar se o efeito é temporário ou permanente. No caso de não haver dados disponíveis, esta informação deve ser também apresentada.

- Declaração de benefício e risco: para medicamentos absorvidos sistemicamente pela mãe, a não ser que o aleitamento seja contraindicado durante o tratamento, o sumário de risco deve incluir, no final, a declaração infra:

"Os benefícios para o desenvolvimento e para a saúde da amamentação devem ser considerados junto com a necessidade clínica da mãe pelo (nome do medicamento) e quaisquer potenciais efeitos adversos na criança amamentada (nome do medicamento) ou da condição materna subjacente."

Considerações clínicas

Se não houver dados para serem apresentados, esta subsecção deve ser omitida. Caso haja dados para serem apresentados, devem seguir a disposição a seguir:

- Minimização da exposição: deve descrever maneiras de minimizar a exposição ao lactente através do leite humano e/ou contato com a pele materna durante a amamentação se o medicamento (através da SA ou dos seus metabólitos ativos):
(1) estiverem presentes no leite humano em concentrações clinicamente relevantes;

(2) não têm um perfil de segurança estabelecido em lactentes e;
(3) são usados intermitentemente (por exemplo, terapias de enxaqueca aguda), em doses únicas (por exemplo, radiofármacos, agentes anestésicos) ou em cursos de curta duração (por exemplo, alguns antibióticos). Quando aplicável, também deve descrever intervenções para minimizar a ingestão oral, pelo lactente, de medicamentos tópicos aplicados na pele do seio ou mamilo.

Se houver conhecimento de intervenções que visam minimizar a exposição do lactente a um medicamento e/ou aos seus metabólitos ativos, devem ser descritos, quando aplicável. São exemplos destas intervenções: o tempo de administração do medicamento em relação às mamadas, sessões de bombeamento e/ou extração de leite para descartá-lo ("*pump and dump*") por um período de tempo especificado. O período especificado deve ser determinado com base nos dados disponíveis ou em um múltiplo da meia-vida do medicamento (através da SA ou dos seus metabólitos ativos).

Também pode ser usado um resumo dos dados de estudos clínicos de aleitamento e/ou estudos farmacocinéticos. Uma referência cruzada com a parte "Dados" da subseção Aleitamento deve ser informada. É nesta parte onde os dados clínicos do estudo de aleitamento são descritos em detalhes. Se aplicável, também pode ser fornecida uma referência cruzada com a FARMACOLOGIA CLÍNICA, quando os dados farmacocinéticos disponíveis estiverem totalmente descritos.

- **Monitorização das reações adversas:** descrever as intervenções disponíveis para monitorizar e mitigar reações adversas a medicamentos no lactente que foram descritas no Sumário de Risco. Essa informação é importante para os profissionais de saúde que estão atendendo e aconselhando mulheres lactantes, para que tenham segurança quanto aos riscos e benefícios relativos ao aleitamento materno para a mãe e para a criança e sobre como monitorizar reações adversas medicamentosas clinicamente significativas no lactente.

Dados

Apresenta os dados nos quais o Sumário de Risco e as Considerações Clínicas se basearam. Os TAIM devem atualizar RCM e FI à medida que haja novos dados, e devem avaliar a qualidade e a quantidade de dados disponíveis com relação a quais informações devem ser incluídas nestes documentos informativos. Caso não haja dados, esta parte deve ser omitida.

8.3 Homens e Mulheres em idade reprodutiva

Esta subsecção é nova e deve ser inserida quando:

(1) houver recomendações ou requisitos para testes de gravidez e/ou contracepção antes, durante ou após a terapia medicamentosa, e/ou;

(2) há dados humanos e/ou animais sugerindo efeitos associados a medicamentos na fertilidade e/ou efeitos de perda na pré-implantação.

As recomendações e/ou requisitos para o teste de gravidez e/ou contracepção podem basear-se em preocupações quanto a resultados adversos ou potenciais ao desenvolvimento associados à exposição ao fármaco durante a gravidez. Se aplicável, as informações exigidas aqui devem aparecer na seguinte ordem:

• Teste de Gravidez;

• Contracepção;

• Infertilidade.

Se os dados sugerirem que não há efeitos adversos na fertilidade, esta informação deve ser apresentada em Infertilidade.

Se os dados de estudos com animais suscitarem preocupações quanto à mutagênese ou ao comprometimento da fertilidade humana em fêmeas ou machos, um resumo dessas informações e suas implicações clínicas deve ser apresentado. Deve ser incluída uma referência cruzada à TOXICOLOGIA NÃO-CLÍNICA, para uma discussão detalhada dos estudos em animais.

Caso nenhum destes subitens seja aplicável, esta secção deve ser omitida.

6.2. EMA

Com efeito desde janeiro de 2009, o guia EMEA/CHMP/203927/2005 "*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*" (trata da comunicação de uso de medicamentos durante a gravidez, no RCM e no FI). Ele tem como princípio geral o de integrar os dados não-clínicos e clínicos e, com isso, fornecer recomendações de uso do medicamento em grávidas ou lactantes, além de mulheres em idade fértil e do impacto do uso do medicamento em relação à fertilidade, sendo considerado importante principalmente para auxiliar os profissionais de saúde nas orientações aos doentes.(5)

O conteúdo deste corrobora com o guia de elaboração do RCM, disponibilizado no *website da* EMA, e fortalece o ponto de que, quando houver dados em humanos, estes sempre irão sobrepor-se aos dados em animais. Todo e qualquer dado deve ser considerado, desde a atividade farmacológica, resultados dos estudos não-clínicos e clínicos, além do conhecimento de outros compostos da mesma classe farmacêutica.(5)

Quanto ao RCM e FI, o guia europeu deixa claro a necessidade de tais recomendações serem atualizadas conforme o aumento da experiência com exposição de mulheres grávidas, que eventualmente, sobressai-se aos dados animais, considerando, principalmente, o facto de mulheres grávidas normalmente estarem excluídas de ensaios clínicos, mas que, após comercialização, na prática, a amostra representativa conduz a resultados em condições reais.

A tabela 4, infra, apresentada no apêndix 1 do referido guia, estabelece como se dá esta integração dos dados disponíveis, e tem como objetivo principal ilustrar como integrar os dados de estudos clínicos e estudos não clínicos, sendo todas as situações apresentadas refletindo o tipo de gradiente de severidade dos efeitos e dos riscos, ou seja, risco de incerteza (e evidência) e a informação apropriada a ser passada ao consumidor de acordo com este nível de risco incerteza/evidência.(5)

Além da tabela 4, o apêndix 2 do mesmo guia também apresenta um esquema decisório para avaliar a necessidade de contraindicação na gravidez.(5)[Fig.4]

Tabela 4 - Integração dos dados clínicos e não-clínicos publicada no *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling.*

Dados em humanos	**Estudos não clínicos**	
	Efeitos detectados	**Sem efeitos detectados**
	Conclusão da integração *Labelling*	Conclusão da integração *Labelling*
Demonstração de teratogenicidade humana (ou fetotoxicidade)	Risco comprovado em humanos *Ver também o esquema de decisão na contraindicação (apêndix 2)*	Risco comprovado em humanos *Ver também o esquema de decisão na contraindicação (apêndix 2)*
Teratogenicidade suspeita ou previsível (ou fetotoxicidade)	Forte suspeita de risco em humanos	Possível risco em humanos
Nenhum ou menos de 300 possíveis grávidas expostas com resultados conhecidos no 1º trimestre, e não identificada nenhuma taxa aumentada de malformação.	O risco é possível em humanos, mas não confirmado.	Risco improvável de malformação em humanos, mas a evidência é baixa.
Pelo menos 300	Risco improvável de malformação em	Risco improvável de malformação

possíveis grávidas expostas com resultados conhecidos no 1º trimestre, e não identificada nenhuma taxa aumentada de malformação.	humanos, mas baixa evidência.	em humanos, mas evidência moderada a substancial.
Pelo menos 1000 possíveis grávidas expostas com resultados conhecidos no 1º semestre e não identificada nenhuma taxa aumentada de malformação.	Risco improvável de malformação em humanos, mas alta evidência.	Risco improvável de malformação em humanos, mas alta evidência.

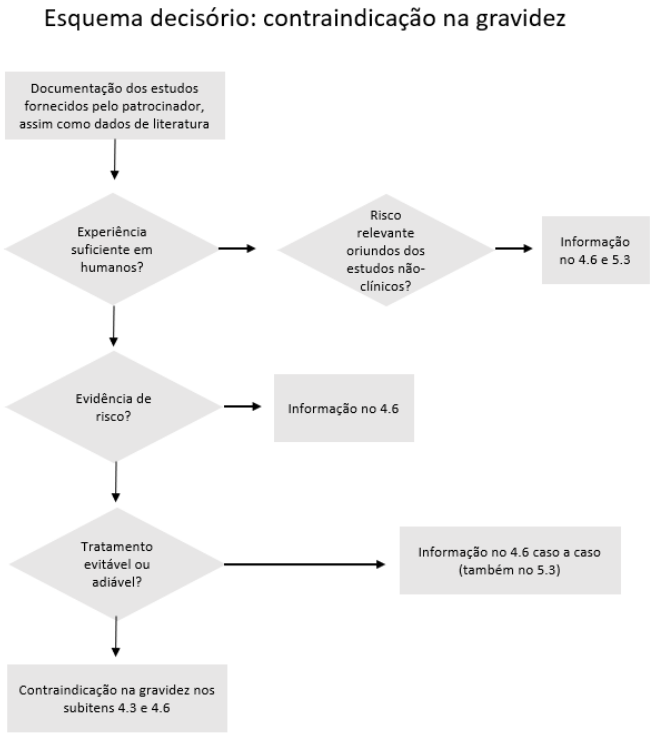


Figura 4 - Esquema decisório (EMEA/CHMP/203927/2005 (Appendix 2))

Esta integração dos dados humanos e animais reflete um gradiente no nível de preocupação, que não pode ser expresso em discretas etapas de risco, e deve ser aplicado considerando a continuidade da avaliação de risco. A redação a ser escolhida quanto ao nível de preocupação deve ser considerada com flexibilidade para expressar os factos reais.

As propriedades farmacológicas (potenciais efeitos da classe) e farmacocinéticas também devem ser levadas em consideração para a integração dos dados em humanos e animais, além do benefício terapêutico do medicamento em relação às outras opções disponíveis.

Este guia, junto com o *Guideline on Summary of Product Characteristics* – Revisão 2, no que se refere aos itens do RCM, recomenda que seja seguida a ordem infra de informações (numeração dos itens conforme RCM europeu)(33):

4.3. Contraindicações

Deve ser considerada a referência cruzada com a secção 4.6 (Fertilidade, Gravidez e Aleitamento), ou seja, todas as outras informações e precauções para uso durante a gravidez devem ser incluídas na secção 4.6.

É obrigatório informar o uso de medidas apropriadas e efetivas para se evitar a gravidez em mulheres em idade fértil, quando estas medidas forem necessárias, e a árvore de decisão para contraindicação, apresentada na figura 4, deve ser seguida.

Gravidez:

a. Experiência humana:

No caso de suspeita ou demonstração de risco de malformação, a contraindicação deve ser considerada.

Isto certamente é o caso de um novo medicamento no qual a estrutura química ou o perfil farmacológico (modo de ação) seja similar ao de uma molécula teratogênica ou é parte de uma classe terapêutica conhecida por ser teratogênica em humanos.

b. Estudos não-clínicos relevantes:

Toda a avaliação não-clínica é considerada em relação à severidade dos sinais e a exposição em relação à exposição terapêutica humana. A contraindicação em humanos baseada em dados não-clínicos deve ser utilizada em casos excepcionais, como:

- Farmacologia: propriedades conhecidas por causar dano embriofetal, direto ou indireto;
- Potencial genotóxico;
- Desenvolvimento embriofetal: letalidade, malformação, retardamento e mudanças funcionais.

A secção 4.6 deve sempre fazer referência com a secção 5.3, onde os dados não clínicos são apresentados.

c. Necessidade de tratamento:

Quando os dados demonstram que o uso do medicamento causa um aumento do risco no desenvolvimento embriofetal, este risco deve ser avaliado em relação ao potencial

benefício para o tratamento da mulher grávida, antes da contraindicação ser considerada. Deve-se considerar:

- Doenças que ameaçam a vida;
- Tratamento alternativo disponível sem comprometer o benefício terapêutico;
- O tratamento pode ser modificado, diferido ou evitado.

A contraindicação na gravidez só deve ser considerada nas seguintes situações:

- existem opções de tratamento mais seguras;
- se o tratamento puder ser postergado até o final da gestação.

Exemplos de fármacos com algumas dessas características são:

- **Isotretinoína:** molécula conhecida mundialmente por seu potencial teratogénico. De acordo com o RCM europeu, a isotretinoína está contraindicada em mulheres que possam vir a engravidar, exceto se forem cumpridas todas as condições do Programa de Prevenção da Gravidez, disponíveis no referido documento informativo.(34)

- **Brentuximab vedotina:** indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivante ou refratário: no seguimento de transplante autólogo de células estaminais (TACE) ou, no seguimento de pelo menos duas terapêuticas prévias quando o TACE ou a quimioterapia combinada não constituem uma opção de tratamento. Este medicamento tem AIM aprovada na Europa, através de procedimento centralizado, desde outubro de 2012. No Brasil a AIM foi concedida em setembro de 2014 e, nos EUA, a aprovação ocorreu em setembro de 2011. De acordo com o RCM das três regiões, apesar de não existir dados sobre a utilização de brentuximab vedotina em mulheres grávidas, os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva. Por isso, as mulheres com potencial para engravidar devem utilizar dois métodos contracetivos efectivos durante o tratamento com brentuximab vedotina e por até 6 meses após o tratamento.(35)(36)(37)(38)

- **Daratumumab**: indicado para o tratamento de mieloma múltiplo, registado na UE em 2016 (por procedimento centralizado), e no FDA em 2015, e ainda sem registo na ANVISA, de acordo com os RCMs europeu e americano, não existem dados, em humanos ou animais, para avaliar o risco de utilização de daratumumab durante a gravidez. É conhecido, entretanto, que os anticorpos monoclonais IgG1 atravessam a placenta após o primeiro trimestre de gravidez e, por isso, esse fármaco não deve ser utilizado durante a gravidez, a não ser que se considere que o benefício do tratamento para a mulher se sobrepõe aos potenciais riscos para o feto. Caso a doente engravide

enquanto toma este medicamento, esta deve ser informada do potencial risco para o feto. As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contracetivos efectivos durante o tratamento com daratumumab e por até 3 meses após o tratamento.(39)(40)

Se não houver tratamento mais seguro ou o tratamento não puder ser adiado, o produto não deve ser contraindicado na gravidez.

Aleitamento: A maioria dos casos de contraindicação no aleitamento ocorre devido ao risco para a criança. Quando a contraindicação for aplicável, a amamentação pode ser parada ou interrompida, exceto no caso em que o aleitamento em si é influenciado, sendo também possível suspender a amamentação durante o tratamento, com o tempo de interrupção claramente exposto.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Este item deve apresentar as informações clínicas relevantes, referentes à fertilidade, gravidez e aleitamento, devendo incluir dados clínicos e não clínicos, seguidos de recomendações, de modo a permitir ao prescritor e ao doente a vir tomar a decisão em conjunto, devendo vir acompanhado de informação de como evitar danos ao feto ou ao bebé, ou reduzir a probabilidade de isto acontecer.

Mulheres com potencial para engravidar e contracepção masculina e feminina: Devem ser apresentadas, quando apropriado, recomendações sobre a utilização do medicamento em mulheres com potencial para engravidar, incluindo a necessidade de teste de gravidez ou de medidas contraceptivas. Também deve ser apresentada justificativa no caso de haver a necessidade de uma contracepção eficaz para doentes ou parceiros de doentes durante o tratamento, ou por um período definido antes de iniciar, ou após o término do tratamento, e deve haver também uma referência cruzada à seção 4.5 (e possivelmente à 4.4) em caso de interação com contraceptivos orais.

Gravidez: deve descrever uma abordagem integrada na avaliação de risco e nas recomendações de uso a partir dos dados dos estudos não clínicos e clínicos apresentados:

a. Dados Clínicos:

- Devem ser incluídas informações compreensivas sobre os eventos adversos relevantes reportados nas fases embrionária, fetal, neonatal e infantil e mulheres grávidas, quando apropriado. Quando disponível, a frequência de cada evento deve ser

relatada;
- No caso de não haver relato de evento adverso na gravidez, deve ser especificada a extensão da experiência humana.
b. Dados Não-clínicos:
- Devem ser incluídas apenas as conclusões dos estudos de toxicidade reprodutiva. As demais informações devem ser apresentadas na secção 5.3.
c. Recomendações sobre o uso do produto nos diferentes períodos da gravidez, incluindo as razões para estas, assim como recomendações sobre a conduta da exposição durante a gravidez, quando apropriado (incluindo monitorização, como ultrassonografia para vigilância clínica do neonato ou do bebé).

Lactação: Caso haja dados clínicos de exposição a bebés amamentados, estes dados devem ser apresentados, assim como a conclusão dos estudos cinéticos (concentração no plasma, transferência do fármaco pelo leite materno...). No caso de não haver dados em humanos, as conclusões dos estudos não clínicos da transferência da substância ativa ou dos seus metabólitos através do leite materno devem ser apresentadas. Devem ser inseridas recomendações de parada da amamentação ou continuação desta, ou para parar ou continuar o tratamento. Se indicada a descontinuação do tratamento ou da amamentação, as razões para esta devem ser também apresentadas.

Fertilidade: deve ser apresentada a informação principal em relação aos possíveis efeitos do medicamento na fertilidade devendo constar: dados clínicos (se existirem); conclusões relevantes dos estudos de toxicidade não clínica (se existirem), e os demais dados devem ser apresentados na secção 5.3 do RCM; e recomendações para o uso do produto quando a gravidez é planejada, mas a fertilidade pode ser afetada pelo tratamento. No caso de referências cruzadas, estas devem ser descritas no item 4.3 e, no caso de não haver informações a respeito da fertilidade, isto deve estar explícito nesta secção.

No item “7.Discussão” encontra-se uma comparação das informações disponíveis no RCM de um mesmo medicamento aprovado nas três regiões ora estudadas: FDA, EMA e ANVISA.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Apresentam-se os dados não-clínicos que fazem referência com o item 4.6.

Além destas premissas, o anexo do Guia CPMP/463/00, hoje na versão 02, apresenta uma lista de excipientes aos quais, a depender da sua concentração e da forma farmacêutica do medicamento em questão, é exigido que algumas informações obrigatórias de alerta sejam inseridas nos rótulos, RCM ou FI dos medicamentos de uso humano, sendo algumas destas focadas na gestação, aleitamento e fertilidade. (41)(42)

6.3. ANVISA

No que refere-se ao *labeling* e gravidez no Brasil, a ANVISA publicou no DOU de 02 de junho de 2003 a RDC nº 137, de 29 de maio de 2003 (RDC 137/2003, republicada com alterações em 22 de setembro de 2003), referente a frases de alerta e advertências específicas que devem ser incluídas no RCM, FI e rotulagens pertencentes a algumas classes e princípios ativos apresentados na referida resolução.

Além desta, foi publicada no DOU em 24 de setembro de 2003, a Resolução RE nº 1548, de 23 de setembro de 2003 (RE 1548/2003), referente às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas. Esta publicação considerou as categorias de risco de fármacos destinados a mulheres grávidas utilizadas por outras agências regulatórias, à semelhança do verificado, na época, para o sistema norte-americano, e contempla frases de alerta que devem ser incluídas nos textos de RCM e FI, nos itens "Riscos do Medicamento" na informação ao doente e "Advertências" na informação ao profissional de saúde, a considerar a categoria de risco na qual o medicamento for enquadrado. Anteriormente a esta publicação não havia esta objetividade em categorizar o risco, mas havia a avaliação do conteúdo das informações clínicas e não-clínicas e farmacológicas. As categorias encontram-se resumidas na tabela 5:

Tabela 5 - Categorias de riscos de fármacos destinados às mulheres grávidas - RE 1548/2003.

Categoria	Descrição	Frase de alerta
A	Em estudos controlados em mulheres grávidas, o fármaco não demonstrou risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez. Não há evidências de risco nos trimestres posteriores, sendo remota a possibilidade de dano fetal.	Esse medicamento pode ser utilizado durante a gravidez desde que sob prescrição médica ou do cirurgião-dentista.
B	Os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram riscos, mas que não foram confirmados em estudos controlados em mulheres grávidas.	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
C	Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas, ou então, os	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres

	estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.	grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.
D	O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem, eventualmente, justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameaçam a vida, e para as quais não existam outros fármacos mais seguros.	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.
X	Em estudos em animais e mulheres grávidas, o fármaco provocou anomalias fetais, havendo clara evidência de risco para o feto, que é maior do que qualquer benefício possível para o doente.	Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.

Em 22 de dezembro de 2010, foi publicado no DOU a RDC nº 60, de 17 de dezembro de 2010 (RDC 60/2010), que estabelece frases de alerta para princípios ativos e excipientes em bulas e rotulagem de medicamentos. Esta RDC revogou a RDC 137/2003 e a RE 1548/2003, porém, em 24 de dezembro de 2010, foi publicado no DOU a RDC nº 63, de 23 de dezembro de 2010 (RDC 63/2010), tornando sem efeito a RDC 60/2010. Portanto, estão vigentes no Brasil a RDC 137/2003 e RE 1548/2003.

Estas resoluções são usadas também durante a elaboração do RCM e do FI, conforme estabelecido pela RDC nº 47, de 08 de setembro de 2009 (RDC 47/2009), publicada no DOU em 09 de setembro de 2009, que estabelece as regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de RCM e FI de medicamentos para doentes e para profissionais de saúde.(15)

Para o RCM, a RDC 47/2009 contempla as seguintes exigências (numeração dos itens conforme RCM brasileiro):

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Descrever as contraindicações para o uso do medicamento.

No caso de contraindicação do uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma especifica.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Descrever as advertências e precauções para o uso adequado do medicamento.

Incluir, quando aplicável, informações sobre:

- cuidados e advertências para populações especiais;

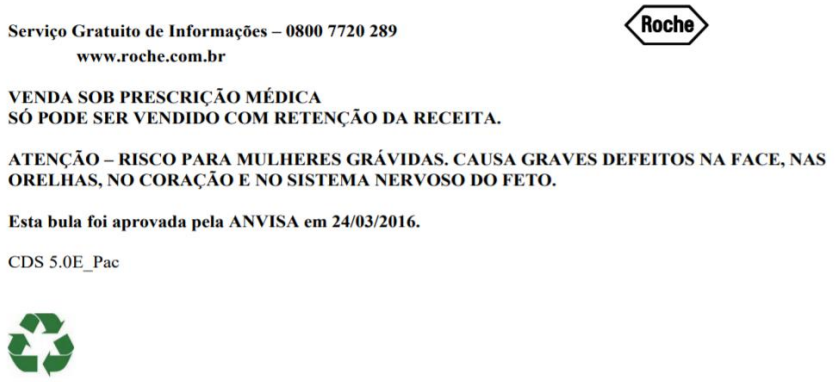
- alterações de condições fisiológicas, incluindo aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas;
- sensibilidade cruzada; e
- teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução, quando houver, e outros cuidados necessários.

Nos casos de advertências e precauções para uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica.

No que se refere às rotulagens, a atual legislação é a Resolução RDC nº 71, de 22 de setembro de 2009, porém, ela não contempla a necessidade de informações referentes à gravidez, fertilidade ou aleitamento. Essa necessidade é identificada na Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998, que se refere ao regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial (conhecidos como “tarja preta”, porque na rotulagem das embalagens primárias e secundárias há uma faixa de cor preta, indicativa deste tipo de produto), que apresenta uma lista com categoria em diferentes letras, e que sofre atualização constante.(43) Cada letra desta lista possui diferentes regras, entre elas, diferentes regras para RCM, FI e rotulagem. Por exemplo:

- No RCM, FI e rótulos dos medicamentos de uso tópico, manipulados ou fabricados, que contêm substâncias retinóicas, constantes da lista "C2" da portaria supracitada, deve constar, obrigatoriamente, em destaque e em letras de corpo maior do que o texto, a expressão: "Venda Sob Prescrição Médica" - "Atenção - Não Use este Medicamento sem Consultar o seu Médico, caso esteja Grávida. Ele pode causar Problemas ao Feto”.(Imagens 5 e 6)

Figura 5 - Exemplos de rotulagem da SA da lista C2 da Portaria 344/98.


Serviço Gratuito de Informações – 0800 7720 289
www.roche.com.br

Roche

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA
SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

ATENÇÃO – RISCO PARA MULHERES GRÁVIDAS. CAUSA GRAVES DEFEITOS NA FACE, NAS ORELHAS, NO CORAÇÃO E NO SISTEMA NERVOSO DO FETO.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/03/2016.

CDS 5.0E_Pac

Figura 6 - Parte do RCM e FI do medicamento Roacutan no Brasil - SA da lista C2 da Portaria 344/98.

- Medicamentos à base da SA misoprostol, constante da lista C1, devem apresentar na face anterior e posterior da embalagem obrigatoriamente, em destaque, um símbolo de uma mulher grávida dentro do círculo cortado ao meio e as seguintes expressões inseridas na tarja vermelha: "Atenção: Uso sob Prescrição Médica" / "Só pode ser utilizado com Retenção de Receita" / "Atenção: Risco para Mulheres Grávidas" "Venda e uso Restrito a Hospital". No RCM, FI e rótulos do medicamento que contem misoprostol deve constar obrigatoriamente a expressão: "Atenção: Risco para Mulheres Grávidas" / "Venda e uso Restrito a Hospital".

- Os rótulos de embalagens dos medicamentos de uso sistémico, a base de substâncias constantes das listas "C2" (retinóicas) deste Regulamento Técnico e de suas atualizações, deverão ter uma faixa horizontal de cor vermelha abrangendo todos os seus lados, na altura do terço médio e com largura não inferior a um terço da largura do maior lado da face maior, contendo os dizeres "Venda Sob Prescrição Médica" - "Atenção: Risco para Mulheres Grávidas, Causa Graves Defeitos na Face, nas Orelhas, no Coração e no Sistema Nervoso do Feto". No RCM e FI destes medicamentos deve constar, obrigatoriamente, em destaque e em letras de corpo maior de que o texto, a expressão: "Venda Sob Prescrição Médica" - "Atenção: Risco para Mulheres Grávidas, Causa Graves Defeitos na Face, nas Orelhas, no Coração e no Sistema Nervoso do Feto". Ainda, no caso da prescrição de retinóicos, deverá conter um símbolo de uma mulher grávida, recortada ao meio, com a seguinte advertência: "Risco de graves defeitos na face, nas orelhas, no coração e no sistema nervoso do feto".

6.4 Tabela comparativa

Com a descrição das regras de RCM para as três agências reguladoras, no que se refere à gravidez, aleitamento e fertilidade, podemos apresentar um resumo comparativo entre elas (tabela 6):

Tabela 6 - Resumo comparativo das regras de elaboração de RCM para as três agências reguladoras, no que se refere à gravidez, aleitamento e fertilidade.

FDA	EMA	ANVISA
8.Uso em população específica **8.1 Gravidez** A informação deve estar apresentada na ordem a seguir: → **Registo de exposição na gravidez** → **Sumário de Risco:** - baseado em dados clínicos - baseado em dados em animais - dados farmacológicos → **Considerações clínicas:** Se existir, deve ser apresentada e dividida por tópicos: - Risco materno e/ou embrionário / fetal associado à doença; - Ajuste de dose durante a gravidez e no período pós-parto; - Reações adversas à mãe; - Reações adversas no feto ou recém-nascido; - Trabalho de parto e parto. → Dados: Oriundos de dases científicas que foram usadas para elaboração do sumário de risco e considerações clínicas. - Dados humanos - Dados em animais	**4.Informações Clínicas** **[...]** **4.3. Contraindicações** A seção 4.6 deve fazer referência a esta seção, se aplicável. Referências cruzadas referentes à contraindicação para fertilidade, gravidez e aleitamento. **4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento** Deve-se promover razões para as recomendações de uso do medicamento nos casos de gravidez, aleitamento e mulheres com potencial para engravidar. Na avaliação geral deve-se considerar todo conhecimento existente, incluindo estudos clínicos e dados após comercialização, farmacovigilância, estudos não-clínicos e o conhecimento de compostos dentro da mesma classe terapêutica. Dados humanos serão irão se sobrepor a dados animais. No caso de contraindicação deve ser mencionado à seção 4.3.Contraindicações. Deve ser mencionado:	**4. Contraindicações** No caso de contraindicação do uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a **categoria de risco** na gravidez, de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma especifica. **5. Advertências e precauções** Descrever as advertências e precauções para o uso adequado do medicamento. Incluir, quando aplicável, informações sobre: - cuidados e advertências para populações especiais; - alterações de condições fisiológicas, incluindo aquelas que possam afetar a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas; - sensibilidade cruzada; e - teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução, quando houver, e outros cuidados necessários. Nos casos de advertências e precauções para uso do medicamento por mulheres grávidas, indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de

FDA	EMA	ANVISA
8.2 Lactação **→ Sumário de Risco:** Deve resumir sobre a presença do medicamento no leite humano, os efeitos do medicamento no lactente e os efeitos do medicamento na produção de leite materno. Se houver dados relevantes sobre o aleitamento humana ou anima, deve fazer referência cruzada com a parte “Dados” desta mesma subseção. Se contraindicado durante a amamentação, esta deve ser a primeira informação a ser apresentada, seguido da explicação do risco. Uma declaração padrão também deve ser apresentada no caso dos dados demonstrarem que o medicamento não é absorvido sistemicamente pela mãe. Nos casos, porém, em que o medicamento é absorvido sistemicamente pela mãe, há algumas discussões cabíveis: - Presença do medicamento no leite materno; -- Efeitos do medicamento no lactente; - Efeitos do medicamento na produção ou excreção do leito; - Declaração de benefício e risco.	Mulheres com potencial de engravidar / Contracepção em homens e mulheres: incluir necessidade para teste de gravidez e medidas contraceptivas (quais, necessidade do parceiro também usar, e tempo necessário antes e/ou pós tratamento), se aplicável. Na necessidade de medidas contraceptivas, deve ser feito referência cruzada com a seção 4.5.Interações medicamentosas e outras formas de interação 4.4. Advertências e precauções especiais de utilização, se necessário. **→ Gravidez:** - baseado em dados em animais: somente estudos de toxicidade reprodutiva; - baseado em dados clínicos: informação de fácil compreensão dos eventos adversos relevantes, assim como sua frequência, se houver, no embrião, no feto, no neonato e nas mulheres grávidas. Não havendo informações de eventos adversos na gravidez, especificar a extensão da experiência humana; - recomendações quanto ao uso em diferentes períodos da gravidez, assim como, quando apropriado, a conduta da exposição durante a gravidez, (incluindo monitorizamento, como ultrassonografia para vigilância clínica do neonato ou do bebé).	de acordo com período gestacional, e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica.

FDA	EMA	ANVISA
→ **Considerações clínicas:** Se não houver dados, esta seção é omitida. Se houver, devem seguir a ordem a seguir: - Minimização da exposição; - Monitorizamento das reações adversas. → **Dados** Dados nos quais o Sumário de Risco e as Considerações Clínicas se basearam. Se não houver dados, omitir esta seção. **8.3 Homens e Mulheres em idade reprodutiva** Esta subsecção é nova e deve ser inserida quando: (1) houver recomendações ou requisitos para testes de gravidez e/ou contracepção antes, durante ou após a terapia medicamentosa, e/ou; (2) há dados humanos e/ou animais sugerindo efeitos associados a medicamentos na fertilidade e/ou efeitos de perda na pré-implantação. Se os dados sugerirem que não há efeitos adversos na fertilidade, esta informação deve ser apresentada em Infertilidade.	*Exemplos de dizeres para esta seção são apresentados como anexo no Guia EMEA/CHMP/203927/2005.* →**Amamentação:** - baseado em dados clínicos: se disponíveis, dados de exposição de lactentes com as conclusões de estudos cinéticos (concentração do fármaco nos lactentes, transferência do fármaco e/ou metabólitos no leite humano), assim como reações adversas em neonatos; - baseado em dados não-clínicos: dados de estudos que demonstraram a transferência do fármaco e/ou metabólitos no leite animal – apenas se não houver dados humanos; - recomendações para interromper ou continuar a amamentação e/ou interromper ou continuar o tratamento nos casos onde a descontinuação do tratamento ou da amamentação é indicado, assim como deve ser apresentado justificativa para tal. *Exemplos de dizeres para esta seção são apresentados como anexo no Guia EMEA/CHMP/203927/2005.* →Fertilidade: - dados clínicos, se disponíveis - dados não clínicos: relevantes conclusões dos estudos de toxicidade reprodutiva, se disponíveis.	-

FDA	EMA	ANVISA
-	- recomendações para o uso do medicamento em caso de intenção de engravidar, porém, a fertilidade podendo ser afetada pelo tratamento. Se não houver dados de fertilidade, esta informação deve estar disposta de maneira clara e objetiva. **5.Propriedades Farmacológicas** **[...]** **5.3.Dados de segurança pré-clínica** Informações referentes a qualquer achado nos testes em animais, que tenha relevância para o prescritor, reconhecendo o perfil de segurança do medicamento, usado para a indicação X, e que não tenha já sido incluído em outras seções relevantes do RCM. Se os resultados dos estudos não-clínicos não adicionam informações relevantes ao prescritor, os resultados, sejam eles positivos ou negativos não precisam ser repetidos. Apresenta-se um resumo com declarações qualitativas sobre dados não clínicos que não revelam riscos especiais para o ser humano, com base em estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico e toxicidade para a reprodução e desenvolvimento; quando os efeitos em estudos não clínicos foram observados apenas em exposições consideradas suficientemente superiores à exposição humana máxima, indicando pouca relevância para o uso	-

FDA	EMA	ANVISA
	clínico; e quando as reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas observadas em animais em níveis de exposição semelhantes aos níveis de exposição clínica e com possível relevância para o uso clínico.	

7. Discussão

Como demonstrado no item 6, uma das novidades trazidas pelo PLLR (FDA) é a inclusão, logo no primeiro item da seção referente à Gravidez, da existência do Registo de Exposição na Gravidez (REG) no RCM, caso este exista. Caso não exista, esse item é omitido. Antes do PLLR, havia a recomendação desta inclusão, mas não a obrigatoriedade.

Um REG é um estudo observacional prospectivo que coleta informações de saúde de mulheres que tomam medicamentos ou vacinas durante a gravidez, assim como informações dos bebés destas mulheres.(44) Os REGs podem incluir grupos de comparação internos e externos, pois os resultados variados entre eles podem ser instrutivos. A estratégia para a seleção de um grupo de comparação apropriado deve ser feita ao projetar o REG e incluída no protocolo. Como exemplo de comparador interno, temos gestantes não expostas, concomitantemente inscritas, pareadas, ou estratificadas em relação ao grupo exposto para controlar covariáveis importantes. E como comparador externo, temos os sistemas de vigilância como, no caso dos EUA, a Rede Nacional de Prevenção de Defeitos Congênitos e o Programa Metropolitano de Defeitos Congênitos de Atlanta.(45)

Estes registos diferem de outras técnicas de vigilância pós-comercialização, já que, neste caso, as mulheres grávidas são inscritas antes que o resultado do uso da medicação durante a gravidez seja conhecido, sendo, pois, um estudo prospectivo. Outros métodos, como a farmacovigilância, são retrospectivos, com registo geralmente baseado em um resultado adverso, como uma criança nascida com um defeito congênito, e os fatores de risco são determinados olhando o histórico.(46)

Devido à carência de estudos durante a fase de desenvolvimento do medicamento e do uso destes em gestantes e lactantes, ou seja, ao uso de medicamentos sem resultados comprovados de segurança para esta população, é possível hoje encontrar vários *websites* de associações acadêmicas ou de pesquisa ou indústrias farmacêuticas referentes a REGs, podendo ser nacional ou internacional, e que tem como objetivo a obtenção de resultados de pós-comercialização em uma população que, normalmente, muito pouco se tem informação quando da aprovação de uma AIM. A maioria destes *websites* tem como objetivo conseguir o cadastro voluntário de gestantes ou lactantes, para que estas possam ajudar com as suas informações, auxiliando, assim, na segurança do uso de medicamentos em futuras mulheres que estejam nas mesmas

condições.

Dado o conhecimento, até então, dos diferentes estágios do desenvolvimento fetal, os REGs tendem a concentrar sua análise em gestações onde a exposição ao medicamento ocorreu durante o primeiro trimestre da gravidez, visto ser este o período de maior suscetibilidade em termos do risco de maiores malformações congênitas.(46), tendo, portanto, um longo caminho a percorrer, ainda, em relação ao conhecimento da segurança dos medicamentos em mulheres grávidas.

Um único REG pode coletar dados sobre muitos resultados da gravidez, e com estes podem:
- fornecer indícios de garantia quanto à ausência de risco, quando uma medida precisa não é possível;
- identificar fatores que afetam o risco de resultados adversos, como dose, tempo de exposição ou características maternas;
- servir como ferramentas geradoras de hipóteses.(45)

O objetivo final é, pois, fornecer dados clinicamente relevantes em humanos, que possam ser usados nos documentos de informação ao profissional de saúde e ao doente, com informações úteis para tratar ou aconselhar mulheres que estão grávidas ou que pretendem engravidar.

Em relação aos REGs e às três regiões que estamos a estudar neste trabalho, temos:

a. FDA

Desde 2002 a FDA possui um guia para elaboração de REG. A agência reguladora norte americana deixa claro que este guia não é um programa de prevenção, mas fornece aos patrocinadores orientações sobre como estabelecer estes registos para monitorar os resultados de gestações expostas a determinados produtos.(45)

Como o desenvolvimento de um REG requer conhecimento especializado em diversas áreas, o guia busca incentivar os patrocinadores a, ao projetá-lo, obter aconselhamento de especialistas nas áreas de farmacologia, embriologia, teratologia, obstetrícia, pediatria, genética clínica e epidemiologia.

O guia cita que os resultados obtidos através dos REG foram e são importantes para,

no caso da classificação de risco da FDA (substituída pelo PLLR, porém, ainda válida para medicamentos isentos de prescrição médica), apoiar uma mudança de Categoria de Gravidez originalmente atribuída (por exemplo, o aciclovir, que mudou da Categoria C para B). (45)

E também esclarece que é improvável que os REGs tenham suas informações realmente consistentes em relação à segurança do uso do medicamento em mulheres grávidas ou com a intenção de engravidar, quando não há exposição sistêmica ao produto, ou o produto não é, ou raramente é, usado por mulheres em idade fértil.(45)

Como exemplo, tem-se o REG Nacional para medicamentos psiquiátricos, sob responsabilidade do Centro de Saúde Mental de Mulheres do Hospital Geral de Massachusetts. Este REG se dedica a avaliar a segurança do uso de medicamentos psiquiátricos, como antidepressivos e antipsicóticos ativos, em gestantes, visto que estes dados hoje ainda são limitados, principalmente considerando que o uso destes medicamentos, em geral, cresce cada vez mais. O centro também informa no seu *website* que mulheres com histórico de doenças psiquiátricas e que tomam algum destes medicamentos, mas que não estão grávidas, também são convidadas a se registar. [Fig.7].

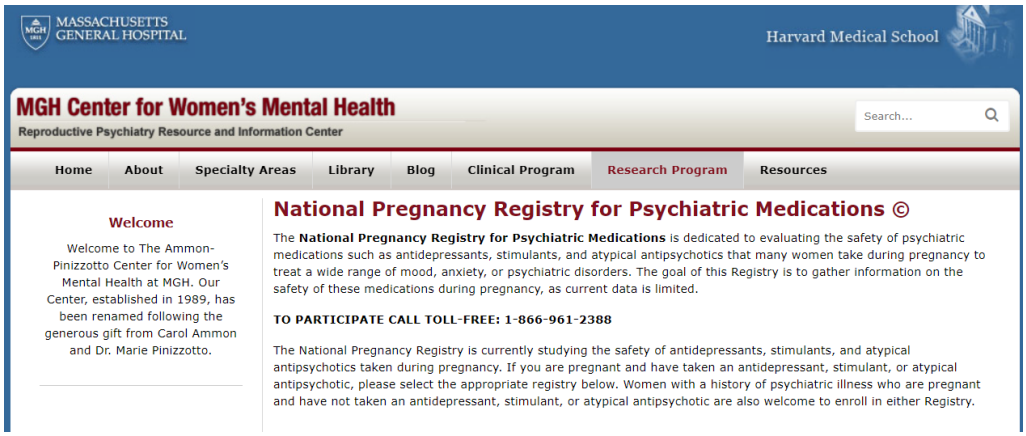


Figura 7 - National Pregnancy Registry for Psychiatric Medications

https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/
(acessado em 14/04/2018)

O centro informa os medicamentos sobre os quais coletam informações de uso, no caso de antipsicóticos ativos. [Fig.8].

Figura 8 - Medicamentos os quais o centro faz acompanhamento.

https://womensmentalhealth.org/clinical-and-research-programs/pregnancyregistry/atypicalantipsychotic/participants/ (acessado em 14/04/2018)

O Departamento de Saúde e dos Serviços Humanos dos EUA (HHS) disponibiliza, através do seu *website*, uma área destinada a medicamentos e gravidez. Através dele é possível encontrar duas bases de dados importantes, entre elas, o grupo *Organization of Teratology Information Specialists* (OTIS), que fornece informações em Inglês e Espanhol para mulheres e profissionais de saúde sobre o risco e a segurança do uso de medicamentos durante a gravidez e a amamentação, e possui o *website Mother to Baby*, que também conduz estudos com mulheres grávidas voluntárias que tenham contatado os seus serviços.(47)

O *Mother to Baby* possui afiliados não apenas nos EUA, como em outras regiões, como Austrália, Brasil, Europa, Japão e Coreia.

Como resultado da publicação deste guia, os REGs tornaram-se o método primário da FDA para solicitar estudos pós-AIM em mulheres grávidas. Hoje, a FDA possui uma página na internet com uma lista contendo REGs (atualmente 109 registos – a maioria com estudos em andamento), porém, a agência, em si não conduz nenhum destes registos e não se responsabiliza pelo conteúdo dos estudos apresentados, tendo como objetivo apenas informar que eles existem. [Fig.9]. Esta lista é oriunda de estudos promovidos pela indústria, e é apresentada no site da FDA por solicitação do patrocinador.(48)

Alguns REGs referem-se a produtos que já possuem AIM nos EUA e agora realizam este estudo prospectivo em mulheres grávidas, de modo a obter dados complementares que venham a garantir a segurança do uso destes nesta população. Outros, são oriundos de associações ou centros que registam o uso de medicamentos, específicos

para um produto ou patologia, em gestantes.

List of Pregnancy Exposure Registries

SHARE TWEET LINKEDIN PIN IT EMAIL PRINT

Pregnancy exposure registries are studies that collect health information on exposure to medical products such as drugs and vaccines during pregnancy. FDA does not conduct any pregnancy registries. The registries on this page are posted based on a sponsor or investigator's request to list their registry. FDA does not endorse any registry and is not responsible for the content of registries listed on this webpage. This webpage may not represent a comprehensive list of pregnancy exposure registries. If you would like your registry added to this list, please email FDA at Registries@fda.hhs.gov. This webpage is intended for informational purposes only.

Search by Medicine or Medical Condition:

(Search results update automatically as you type)

Spotlight

- Pregnancy Registry Homepage
- Other Pregnancy Resources
- Report a Problem with a Medicine

Show 10 entries Export Print

Medicine	Medical Condition	Registry	How to contact	Status
Multiple Drugs	Epilepsy	AED (Antiepileptic Drug) Pregnancy Registry	Massachusetts General Hospital **Website:** http://www.aedpregnancyregistry.org/ **Phone:** 1-888-233-2334	Ongoing
Multiple Drugs	**Autoimmune Diseases:** Crohn's Disease, Rheumatoid Arthritis, Psoriasis, Psoriatic Arthritis, Multiple Sclerosis (MS), Ulcerative Colitis	OTIS Autoimmune Diseases in Pregnancy Study	MotherToBaby Pregnancy Studies conducted by the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) **Website:** http://mothertobaby.org/ongoing-studies Phone:1-877-311-8972	Ongoing
Multiple Drugs	**Asthma**	OTIS Vaccines and Medications in Pregnancy Surveillance Study	MotherToBaby Pregnancy Studies conducted by the Organization of Teratology Information Specialists (OTIS) **Website:** http://mothertobaby.org/ongoing-study/asthma **Phone:** 1-877-311-8972	Ongoing

Figura 9 – Lista de Registos de Exposição na Gravidez.

https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134848.htm (acessado em 05/08/2018)

É importante ainda mencionar que o PLLR se refere aos REGs que incluam a **população norte americana** e, consequentemente, o telefone de contato norte-americano, mesmo que o registo seja mantido em outro país.

b. União Europeia

O *Guideline on the exposure to medicinal products during pregnancy: need for post-authorisation data* tem como objetivo promover vigilância ativa na coleta de dados em relação ao uso de medicamentos, acidentais e intencionais, em grávidas e lactantes, no pós-AIM, mas relacionado, principalmente, aos novos produtos, que devem apresentar um plano de minimização de riscos (farmacovigilância), sendo obrigatória a discussão dos potenciais riscos de exposição durante a gravidez e aleitamento, quando da solicitação da AIM.(6)

Como uma das fontes de dados de informações pós-AIM, o guia apresenta os relatórios espontâneos de exposição à gravidez, oriundos das agências reguladoras, dos registos nacionais de anomalias congênitas, dos TAIM e da *National Association of Medical Examiner's Pediatric Toxicology* (PedTox registry (US)).(6) Entretanto, visto que estes relatórios normalmente possuem informações limitadas nos dados apresentados (baixa

adesão, perda de acompanhamento, limitações no poder estatístico, variáveis confundidoras, seleção do grupo comparador)(46), o guia apresenta, também, recomendações e requerimentos para o reporte de dados e resultados adversos oriundos de exposição durante a gravidez. Outra alternativa sugerida são as conexões com outros registos, procedimento conhecido como *Record Linkage*, como por exemplo, aqueles que registam efeitos de alcoolismo ou hábitos de fumar nos pais e os resultados nos recém-nascidos. E ainda os registos, como o de malformações no nascimento ou de exposição na gravidez, sendo que este último pode também ser usado para identificar riscos modificados e quantificar efeitos a longo prazo.(6)(46)

O guia europeu chama a atenção de que os registos criados pelas indústrias, específicos para uma classe de medicamentos, por exemplo, "*AntiRetroviral Pregnancy Registry*" são considerados REG, mas não correspondem ao conceito exato de registo no que se refere ao viés epidemiológico, visto que não se registam todos os casos de exposição à antirretrovirais na gravidez sendo, pois, com base em cadastros voluntários.(6)

Frente às limitações supracitadas, rotas alternativas e complementares têm sido identificadas por pesquisadores. Uma delas são as bases de dados eletrônicos de saúde, gerando dados epidemiológicos (46), e que já resultaram em alterações no RCM, FI e rótulos de medicamentos. (49)

A Rede Europeia de Centros de Farmacoepidemiologia e Farmacovigilância (ENCePP), criada em 2007 e coordenada pela EMA, é de participação voluntária de instituições públicas e privadas, e reúne conhecimentos e recursos em farmacoepidemiologia e farmacovigilância em toda a Europa. A ENCePPbusca reforçar a monitorização da relação benefício-risco dos medicamentos, principalmente facilitando a realização de estudos pós-autorização independentes (PAS) de alta qualidade, multicêntricos, com foco na pesquisa observacional. A ENCePP desempenhou um papel fundamental no desenvolvimento dos princípios e das melhores práticas para o planejamento, projeto, condução e elaboração de relatórios de estudos de segurança pós-autorização (PASS), sendo hoje referenciados nas Boas Práticas de Farmacovigilância (BPFV) da UE.(50)

Em março de 2011 iniciaram-se as atividades do projeto EUROmediCAT, derivado do projeto EUROCAT - *European Surveillance of Congenital Anomalies* – Centro Europeu de Vigilância em Anomalias Congênitas, um consórcio europeu de pesquisa dedicado a melhorar a segurança de medicamentos na gravidez. Com foco no risco de anomalias

congênitas, tem como objetivo central a construção de um **sistema europeu de avaliação da segurança reprodutiva, buscando** identificar sistematicamente os possíveis efeitos adversos de um medicamento na gravidez, **na primeira fase após comercialização**, monitorizar e avaliar as medidas de segurança tomadas na Europa.(51)

A EUROmediCAT trabalha em parceria com os membros do EUROCAT, que recolhem informação sobre exposição a medicamentos - atualmente são 22 registos de 15 países. Alguns registos EUROmediCAT podem ligar os registos de anomalias congénitas a bases de dados de receitas electrónicas ou bases de dados de cuidados de saúde que contenham dados de receita médica. De acordo com a agência, abordagens inovadoras estão sendo testadas para vincular registos de anomalia congênita a coortes de gravidez expostas e a bases de dados de saúde.

Com dados disponíveis desde 1995, no final do ano 2017, a base de dados central do EUROmediCAT abrangia uma população de 9.956.598 nascimentos de 1995-2015 e continha dados sobre 30.065 casos de anomalia congênita com uma ou mais exposições a medicamentos (excluindo vitaminas e minerais).(51)

As agências reguladoras dos EMs podem exigir que os requerentes ou o TAIM estabeleçam um registo para medir a segurança ou a eficácia de produtos individuais na prática clínica de rotina. Entretanto, há vários desafios com relação aos registos já existentes, entre eles, a falta de sustentabilidade, de protocolos e estruturas de dados harmonizados, além da subutilização de muitos estudos, o que pode levar à duplicação de esforços e ineficiências. (52)

A EMA identificou, assim, a necessidade de explorar oportunidades para usar melhor os registos existentes, buscando facilitar o estabelecimento e a utilidade de novos registos como fonte de dados pós-autorização de alta qualidade, assim como apoiar avaliações de medicamentos durante o processo de AIM, sendo, pois, auxiliar nas decisões regulatórias.

Percebeu-se que, tanto os reguladores quanto as empresas farmacêuticas enfrentam a falta de:

- coordenação entre iniciativas em andamento nos níveis nacional e internacional;
- protocolos harmonizados, métodos científicos e estruturas de dados;
- compartilhamento de dados e transparência;

- sustentabilidade a longo prazo dos registos.(52)

E, com isso, foi publicado em 2015 o documento *Initiative for patient registries - Strategy and pilot phase, no qual o* termo registo é usado para indicar um sistema organizado que usa métodos observacionais para coletar dados uniformes sobre uma população definida por uma doença, condição ou exposição particular, e que é seguida ao longo do tempo. Um registo de doença inclui doentes com base no diagnóstico, enquanto os registos de produtos incluem doentes com base no tratamento que recebem. Os registos de doenças, portanto, reúnem informações sobre história natural e aspectos clínicos das doenças e permitem a comparação entre os diferentes tratamentos prescritos para a mesma indicação.(52)

Esta iniciativa inclui dois componentes: uma estratégia de registos, e uma fase piloto para testar se esta estratégia apoia melhor os TAIMs para atender às necessidades dos reguladores de dados e informações.

O elemento-chave da estratégia em relação aos registos é o de facilitar o uso de REGs existentes dentro do atual quadro legal e regulatório para medicamentos. A estratégia é um exercício de capacitação e não interfere no processo regulatório.

Já as BPFV da UE, que também se desenvolveram bastante na última década, se aplicam a todos os TAIM, à EMA, e às autoridades reguladoras dos EMs, e cobre desde medicamentos autorizados pela EMA, como medicamentos autorizados pelas autoridades locais de cada EM.

O Guia de BPFV divide-se em capítulos que se enquadram em duas categorias, sendo uma delas “Considerações específicas a uma população ou a um produto”, que se encontra disponível para vacinas e produtos biológicos. No momento (agosto/2018), encontra-se em desenvolvimento um capítulo exclusivo para gravidez e aleitamento, com previsão de que esteja disponível para consulta pública no quarto trimestre de 2018.(53)

O guia de BPFV contempla, ainda, que, um REG nacional, pode ser necessário para abordar os riscos de vacinas em mulheres grávidas, caso em que o desenho do registo deve ser fornecido como parte do Plano de Minimização de Riscos. Deve permitir a identificação de abortos espontâneos, natimortos e malformações congênitas com uma duração adequada de acompanhamento da prole, assim como também coletar

informações detalhadas sobre a exposição à vacina (incluindo o número de doses e a idade gestacional no momento da exposição) antes e/ou durante a gravidez, chamando a atenção de que os guias *Exposure to Medicinal Products During Pregnancy: Need for Post-Authorisation Data* e *Systematic Overview of Data Sources for Drug Safety in Pregnancy Research* também devem ser consultados.(53)

É importante considerar a análise integrada do benefício-risco quando se é identificado um risco novo ou mutável. Pode ser necessário reavaliar o benefício do medicamento utilizando todos os dados disponíveis e estimar o impacto do novo risco ou modificativo na relação benefício-risco.(53)

c. Brasil

Com relação ao Brasil, foram encontradas poucas informações relacionadas a REGs.

O Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM) faz parte do Centro de Informação sobre Medicamentos (CIM) da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal do Ceará, e publicou em 2008 o Guia "Informações para o Uso de Medicamentos na Gravidez e Aleitamento" (54), que ainda hoje serve de base para vários órgãos que atuam no dia a dia com mulheres grávidas ou em fase de aleitamento. Este guia informa que, para uma tomada de decisão sobre uma terapia medicamentosa, é sempre aconselhável consultar a literatura especializada, o que poderá ser feito diretamente às fontes de consulta ou através dos centros de informação em medicamentos, como o próprio CIM.

Como citado anteriormente, a OTIS, através do *Mother to Baby*, possui alguns afiliados pelo mundo, entre ele, duas unidades no Brasil: SIAT-Bahia e SIAT-Porto Alegre. SIAT significa Sistema Nacional de Agentes Teratogénicos. Ambos os SIATs têm como objetivo:

- Prevenção do aparecimento de defeitos congénitos na comunidade em geral devido a exposições ambientais;
- Aprofundamento do conhecimento em teratogénese;
- Proteção à gravidez;
- Desenvolvimento de pesquisas na área de teratogénese e ecogenética.

Um estudo publicado em 2013 na Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste, Brasil, demonstrou que faz-se necessário direcionar o olhar para o aleitamento materno e o

uso de medicamentos, sendo esta questão ainda pouco discutida entre os profissionais da assistência à saúde básica brasileira, que fazem parte da equipe multidisciplinar.(55)

E em 2012, um estudo publicado pela EMA, e atualizado em 2016, confirma a dificuldade que foi encontrada na pesquisa de REGs, pois também identificou que, em países em desenvolvimento, foram identificadas poucas fontes de dados que monitorizam a exposição a medicamentos por mulheres grávidas, e os resultados destas gestações.(46)

Apesar das limitações dos REGs, eles são uma maneira de adquirir um número maior de dados reais de uso de medicamentos em gestantes. Além do acompanhamento via telefone, hoje é possível usufruir de aplicações (*apps*) para acompanhamento, o que tem facilitado o contato com os usuários.

Para a população em geral não é comum ouvir ou ler a respeito de sites ou associações que fazem estes registos, seja nos EUA, na UE ou no Brasil. Acredita-se que, caso estes sejam mais divulgados e apelativos em termos da sua importância e do impacto para a população em geral, teremos uma maior chance de se obter resultados mais próximos da realidade, de pós-comercialização, que auxiliariam na atualização das informações do FI e do RCM, considerando ainda que é sabido o *uso off-label* de muitos medicamentos em gestantes e mulheres que amamentam. Trata-se, pois, de uma importância mundial a existência destes registos, além de programas de divulgação mais próximas da população em geral.

Em 2010, um estudo publicado na *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*, sobre prescrição de uso *off-label* durante a gravidez, no Reino Unido, analisou 18.000 prescrições de um único hospital, sendo este considerado a maior maternidade da Europa (8000 partos por ano). De 17.694 prescrições (235 SAs diferentes), durante esse período, 37 (16%) SAs e 4445 (25%) medicamentos foram licenciados para uso na gravidez; 57 (24%) SAs e 3363 (19%) do total de prescrições foram de uso *off-label*, mas considerados seguros pelos fabricantes (por exemplo, eritromicina, proclorperazina e clotrimazole); 138 (58%) SAs e 9722 (55%) prescrições foram advertidos ou contraindicados pelo fabricante durante a gravidez (por exemplo, cefalexina, sulfato de magnésio e nifedipina). Após uma investigação mais aprofundada sobre a segurança dos medicamentos *off-label,* através das informações do RCM, do perfil de segurança traçado pela FDA (neste momento, a classificação de risco em A, B, C, D e X), sumários de risco fetal no Guia *Drugs in Pregnancy and Lactation*, do *British National Formulary*,

além da opinião de uma equipe multidisciplinar, foi possível demostrar que, a maioria dos medicamentos prescritos para grávidas, naquele hospital, eram de uso *off-label*, sendo ainda, uma proporção considerável, classificada como *off-label* de alto-risco. (56)

Esta classificação de medicamentos como *off-label* de alto risco levou à elaboração de uma lista de medicamentos, o que consistiu em 38 SAs (16% do total) e 1735 (10%) prescrições (por exemplo, lisinopril, diazepam e morfina), sendo considerado, pelos autores, um percentual significativo. Esta lista, entretanto, não foi apresentada no artigo publicado.(56)

Com isso, considera-se necessária a participação ativa tanto de fontes privadas como governamentiais para a promoção dos REGs. Considera-se essencial a participação dos governantes, divulgação em TV, internet, jornais, estações de metro, comboios e autocarros, para incentivar as mulheres grávidas que fazem uso de medicamentos ou não, a entrarem em contato pelo telefone ou *website* apropriados. Isso vem a contribuir para que as mulheres não tenham medo de fazer parte destes registos, e entendam que é um benefício para toda a sociedade.

Este engajamento maior por parte das mulheres aumenta a disponibilidade de dados, o que pode fazer com que se obtenham mais informações sobre o uso de medicamentos na gravidez, contribuindo para que, tanto usuárias de medicamentos, quanto profissionais de saúde, tenham acesso a dados mais robustos e, consequentemente, confiáveis sobre os riscos do uso de medicamentos na gravidez. A existência dessas informações apóia tanto o prescritor quanto à mulher grávida na utilização de medicamentos, e pode fazer com que ambos tenham uma percepção mais concreta – e real – sobre os riscos dos medicamentos durante este período. Estudos tem demonstrado que percepções equivocadas de risco teratogénico podem aumentar o sofrimento na gravidez e levar, inclusive, ao término intencional de gestações por medo da ocorrência de malformações.

Ainda, considera-se importante que sejam estudados pelas autoridades sanitárias dos países, programas de incentivos, principalmente económicos, como descontos em taxas de registo e pós-registos de AIMs, ou descontos em impostos, ou outros, como acontece hoje nas políticas de incentivo ao desenvolvimento de medicamentos órfãos e medicamento pediátricos, de modo que a própria indústria possa criar e gerenciar mais REGs.

Isso porque esta ação é acompanhada de um custo considerável como, por exemplo, o de treinar os delegados de informação médica para divulgar este serviço (de modo que os prescritores sejam convencidos da importância da participação desta população e, com isso, fortaleçam a indicação às mulheres grávidas nestes registos), assim como o de capacitar a equipe para coletar e acompanhar os casos registados. Quanto mais cedo a mulher grávida cadastrar-se em um REG e for acompanhada pela equipe, obteremos dados mais robustos que virão a garantir o uso seguro dos medicamentos nesta população.

Outra publicação em 2014, na *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, defende que estudos em mulheres grávidas são viáveis e podem ser realizados de maneiras que são claramente éticos e que fornecem a proteção necessária ao sujeito do estudo, no caso, a mulher grávida e o feto, devendo haver participação ativa de incentivos públicos e privados. E chama a atenção mais uma vez de que um esforço coordenado que aborde a ampla gama de questões que atualmente impedem a realização de ensaios clínicos na gravidez será necessário para o avanço da pesquisa nessa área. Como os impedimentos são removidos ou mitigados, a pesquisa durante a gravidez efetivamente geraria os dados necessários para melhorar os cuidados de saúde e os resultados para as mulheres grávidas e seus filhos(57), o que provocaria economia aos SNSs.

Também como desenvolvimento de ações que visam obter dados reais de uso de medicamentos em mulheres grávidas, entende-se da necessidade de um programa que incentive financeiramente as universidades, para que, em parceria com as indústrias, venham a desenvolver projetos para coleta desses dados, fazendo uso deles em programas de mestrado e doutorado, de modo a contribuir com a indústria, com o SNS e com os reguladores.

Cabe aqui citar que, um medicamento novo na UE possui, além da patente, a proteção de dados (exclusividade de mercado), onde um medicamento genérico só pode ser registado após 10 anos de comercialização do medicamento novo. No Brasil, ao cair a patente, o genérico pode já ser registado e comercializado em seguida, não havendo, pois, esta proteção de dados, o que causa um certo “desânimo” às indústrias. A implantação de uma política de proteção de dados também é importante para o incentivo das ações por parte das indústrias.

Uma apresentação da FDA no ano da publicação do PLLR, 2014, que entraria em

vigência no ano seguinte, discute brevemente que o antigo sistema de classificação para uso de medicamento em mulheres grávidas tinha a grande maioria dos medicamentos classificados como categoria C (o que significava que não foram realizados estudos do medicamento em animais nem em mulheres grávidas), gerando com frequência uma incerteza em relação à segurança do uso do medicamento durante a gravidez.

Essa apresentação também informou que a nova regra, dividida em três subsecções, “Gravidez”, “Aleitamento” e “Mulheres e homens em idade reprodutiva” traria uma discussão dos dados de segurança obtidos nos estudos clínicos e não clínicos. Além disso, informações mais claras e objetivas, de modo a fornecer aos profissionais de saúde e aos doentes a oportunidade de tomar decisões mais seguras para quando da necessidade de usar uma medicação nestes períodos através de declarações explícitas, mais completas, baseadas nos riscos evidenciados nos dados disponíveis.

Facilmente encontramos estudos comparando as mesmas SAs quanto às diversas classificações de risco (sistema sueco, australiano, o antigo sistema americano, entre outros), entretanto, no caso da FDA, o novo sistema de informação relacionado ao risco do medicamento em mulheres grávidas, em fase de aleitamento e em idade fértil, encontra-se ainda dentro do prazo para atualização conforme as novas regras, excetuando-se os medicamentos que tiveram AIM aprovadas após 30/06/2015, os quais já apresentam seus RCMs conforme o PLLR. Já se encontram atualizados, entretanto, diversos RCMs de produtos com AIM aprovada antes da vigência do PLLR .
Como exemplo de um medicamento registado na FDA antes do PLLR, e que já teve o seu RCM atualizado, mesmo não tendo a obrigatoriedade de se adequar (já que foi registado antes de 2001), temos o medicamento de marca Hycamtin® (cloridrato de topotecano), do laboratório GlaxoSmithKline, com registo aprovado na FDA, na EMA e na ANVISA no ano de 1996. (tabelas 7,8,9) (58–61)

Tabela 7 - RCM Hycamtin FDA 2014 x RCM Hycamtin FDA 2018

HYCAMTIN (topotecan hydrochloride) for Injection	
RCM FDA aprovado antes do PLLR (RCM aprovado em 28/02/2014)	**RCM FDA aprovado após o PLLR (RCM aprovado em 05/09/2018)**
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS *5.4 Pregnancy* *Pregnancy Category D.* *HYCAMTIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. Topotecan caused embryolethality, fetotoxicity, and teratogenicity in rats and rabbits when administered during organogenesis. There are no adequate and well-controlled studies of HYCAMTIN in pregnant*	

women. If this drug is used during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving HYCAMTIN, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus [see Use in Specific Populations (8.1)]. *[…]* ***8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS*** ***8.1 Pregnancy*** *Pregnancy Category D [see Warnings and Precautions (5.4)].* *HYCAMTIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. In **rabbits**, a dose of 0.10 mg/kg/day (about equal to the clinical dose on a mg/m2 basis) given on days 6 through 20 of gestation caused maternal toxicity, embryolethality, and reduced fetal body weight. **In the rat**, a dose of 0.23 mg/kg/day (about equal to the clinical dose on a mg/m2 basis) given for 14 days before mating through gestation day 6 caused fetal resorption, microphthalmia, pre-implant loss, and mild maternal toxicity. A dose of 0.10 mg/kg/day (about half the clinical dose on a mg/m2 basis) given to rats on days 6 through 17 of gestation caused an increase in post-implantation mortality. This dose also caused an increase in total fetal malformations. The most frequent malformations were of the eye (microphthalmia, anophthalmia, rosette formation of the retina, coloboma of the retina, ectopic orbit), brain (dilated lateral and third ventricles), skull, and vertebrae. There are no adequate and well-controlled studies of HYCAMTIN in pregnant women. If this drug is used during pregnancy, or if a patient becomes pregnant while receiving HYCAMTIN, the patient should be apprised of the potential hazard to the fetus [see Warnings and Precautions (5.4)].*	***8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS*** ***8.1 Pregnancy*** ***Risk Summary*** *Based on animal data and its mechanism of action, HYCAMTIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman. There are no available clinical data on the use of HYCAMTIN in pregnancy.[3] Topotecan caused embryolethality, fetotoxicity, and teratogenicity in rats and rabbits when administered during organogenesis[4] at doses similar to the clinical dose (see Data). Advise pregnant women of the potential risk to a fetus. In the U.S. general population, the background risk of major birth defects is 2% to 4% and of miscarriage is 15% to 20% of clinically recognized pregnancies.* ***Data Animal*** ***Data*** ***In rabbits,** an intravenous dose of 0.10 mg/kg/day [about equal to the 1.5 mg/m2 clinical dose based on body surface area (BSA)] [5]given on Days 6 through 20 of gestation caused maternal toxicity, embryolethality and reduced fetal body weight. **In the rat**, an intravenous dose[6] of 0.23 mg/kg/day (about equal to the 1.5 mg/m2 clinical dose based on BSA) given for 14 days before mating through gestation Day 6 caused fetal resorption, microphthalmia, pre-implant loss, and mild maternal toxicity. Administration of an intravenous dose of 0.10 mg/kg/day (about half the 1.5 mg/m2 clinical dose based on BSA) given to rats on Days 6 through 17 of gestation caused an increase in post-implantation mortality. This dose also caused an increase in total fetal malformations. The most frequent malformations were of the eye (microphthalmia, anophthalmia, rosette formation of the retina, coloboma of the retina, ectopic orbit), brain (dilated lateral and third ventricles), skull, and vertebrae.* ***8.2 Lactation*** ***Risk Summary*** *There are no data on the presence of topotecan or its metabolites in human milk or their effects on the breastfed infant or on milk production. [7]Lactating rats excrete high concentrations of topotecan in milk (see Data). Because of the potential for serious adverse reactions in breastfed infants, advise women not to breastfeed during treatment with HYCAMTIN for injection and for 1 week after the last dose[8].*

[3] Foi específico de que não há dado em humanos,
[4] Esta informação, no formato anterior, estava presente no item 5.4 Precauções.
[5] Clareza na equivalência em dose clínica, conforme a área de superfície corporal.
[6] Especificou a via de aministração.
[7] Assertividade.
[8] Agora é sugerido descontinuar a amamentação durante o tratamento e até 1 semana após a última dose, trazendo assertividade à informação.

	Data *Following intravenous administration of topotecan to lactating rats at a dose of 4.72 mg/m2 (about twice the 1.5 mg/m2 clinical dose based on BSA) to lactating rats, topotecan was excreted into milk at concentrations up to 48-fold higher than those in plasma.*
8.3 Nursing Mothers *Rats excrete high concentrations of topotecan into milk. Lactating female rats given 4.72 mg/m2 IV (about twice the clinical dose on a mg/m2 basis) excreted topotecan into milk at concentrations up to 48-fold higher than those in plasma. It is not known whether the drug is excreted in human milk. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from HYCAMTIN, discontinue breastfeeding when women are receiving HYCAMTIN.*[2]	***8.3 Females and Males of Reproductive*** [9] ***Potential Pregnancy*** *Testing Verify pregnancy status of females of reproductive potential prior to initiating HYCAMTIN for injection [see Use in Specific Populations (8.1)].* ***Contraception*** *HYCAMTIN can cause fetal harm when administered to a pregnant woman [see Use in Specific Populations (8.1)]. Females Advise females of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYCAMTIN for injection and for 6 months after the last dose.* ***Males*** *HYCAMTIN may damage spermatozoa, resulting in possible genetic and fetal abnormalities. Advise males with a female partner of reproductive potential to use effective contraception during treatment with HYCAMTIN for injection and for 3 months after the last dose [see Nonclinical Toxicology (13.1)]* ***Infertility Females*** *HYCAMTIN can have both acute and long-term effects on fertility [see Nonclinical Toxicology (13.1)].* ***Males*** *Effects on spermatogenesis occurred in animals administered topotecan [see Nonclinical Toxicology (13.1)].*

Em relação ao impacto causado pelo PLLR, antes classificado como “categoria de risco D”, ou seja, prescrição com alto risco (há evidência de risco para os fetos humanos, mas os benefícios em certas situações, como nas doenças graves ou em situações que põem em risco a vida, e para as quais não existe outra alternativa terapêutica – *para os quais fármacos seguros não podem ser utilizados ou são ineficazes* – podem justificar seu uso durante a gravidez, apesar dos riscos), vê-se no novo RCM, a presença das informações anteriormente já apresentadas, porém, com mais assertividade em relação à via de administração e quais informações em humanos realmente não há. A seção 5.4 no RCM americano anterior ao PLLR (em Advertências e Precauções) foi incorporado ao Sumário de Risco da seção 8.1 Gravidez. Também foi inserida a equivalência de dose clínica conforme superfície corporal, assim como vê-se uma mudança de conduta referente ao uso durante o aleitamento e amamentação. Antes do PLLR, a indicação

[2] Neste momento era enfático em descontinuar a amamentação.
[9] Informação nova e assertiva.

para a descontinuação do medicamento durante o aleitamento era enfático (o que permanece nos RCMs disponibilizados pela ANVISA e pela EMA para o mesmo medicamento – *vide em seguida*). No atual RCM americano, entretanto, é aconselhado que a mulher suspenda a amamentação durante o tratamento por até uma semana após a última dose. Além disso, a nova seção 8.3 Homens e Mulheres em idade reprodutiva, trouxe recomendações mais assertivas quanto ao uso do medicamento em mulheres com potencial para engravidar, assim como o cuidado que os homens devem ter ao estar sob tratamento com esta medicação, assim como as suas parceiras.

Percebe-se que as informações supra na nova versão do RCM americano do medicamento Hycamtin, atualizado conforme PLLR, são apresentadas de forma mais clara e promovem uma maior consciência das características do medicamento.

O RCM europeu, para este mesmo medicamento, apresenta:

Tabela 8 - RCM Hycamtin EMA

EMA	**4.3 Contraindicações** – Hipersensibilidade grave à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes. – Amamentação (ver secção 4.6). – Depressão grave da medula óssea antes do início do primeiro ciclo de tratamento, evidenciada por valores-base da contagem de neutrófilos < 1,5 x 109 /l e/ou uma contagem plaquetária < 100 x 109 /l. [...] **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento** <u>Mulheres com potencial para engravidar / Contraceção masculina e feminina</u> O topotecano demonstrou em estudos pré-clínicos, causar letalidade embriofetal e malformações (ver secção 5.3). Tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano pode causar danos fetais e por isso mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a evitar engravidar durante o tratamento com topotecano. Tal como com toda a quimioterapia citotóxica, os doentes tratados com topotecano terão de ser aconselhados que, eles ou o parceiro, têm de utilizar um método contracetivo eficaz. <u>Gravidez</u> Caso o topotecano seja utilizado durante a gravidez, ou caso a doente fique grávida durante a terapêutica com topotecano, a doente tem de ser advertida dos riscos potenciais para o feto. <u>Amamentação</u> O topotecano está contraindicado durante o aleitamento (ver secção 4.3). Embora não se saiba se o topotecano é excretado no leite materno humano, a amamentação deve ser interrompida no início da terapêutica. <u>Fertilidade</u> Não foram observados efeitos na fertilidade de machos ou fêmeas nos estudos de toxicidade reprodutiva em ratos (ver secção 5.3). Contudo, tal como outros medicamentos citotóxicos, o topotecano é genotóxico e não podem ser excluídos efeitos sobre a fertilidade, incluindo na fertilidade masculina. [...]

	5.3 Dados de segurança pré-clínica Resultante do seu mecanismo de ação, o topotecano é genotóxico para as células de mamíferos (células de linfoma do ratinho e linfocitos humanos) in vitro e para as células da medula óssea do ratinho in vivo. O topotecano também mostrou provocar letalidade embriofetal quando administrado a ratos e coelhos. Nos estudos de toxicidade reprodutiva com topotecano em ratos não ocorreram efeitos na fertilidade do macho ou da fêmea; contudo, foi observado nas fêmeas uma superovulação e um aumento ligeiro na perda de pré-implantações. Não foi determinado o potencial carcinogénico do topotecano.

O RCM brasileiro, para este mesmo medicamento, apresenta:

Tabela 9 - RCM Hycamtin ANVISA

ANVISA	**4. CONTRAINDICAÇÕES** **[...]** **Hycamtin** não deve ser usado em pacientes que estejam grávidas ou amamentando nem naqueles que apresentaram grave depressão da medula óssea antes de iniciar o tratamento, com contagem inicial de neutrófilos menor que 1.500 células/mm3 e/ou contagem de plaquetas menor que 100.000 células/mm3. Categoria D de risco na gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.** [...] **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** [...] **Gravidez e lactação** A topotecana mostrou ter efeito embriotóxico e fetotóxico em estudos pré-clínicos. Assim como outras drogas citotóxicas, **Hycamtin** pode causar danos ao feto quando administrada a mulheres grávidas, por isso é contraindicada na gravidez. Deve-se advertir as mulheres para que evitem engravidar durante a terapia com **Hycamtin** e informem ao médico imediatamente caso isso ocorra. **Hycamtin** é contraindicada durante a amamentação. Categoria D de risco na gravidez. **Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

Percebe-se que, comparado ao RCM americano, que já cumpre com o PLLR, tanto no RCM europeu, quanto no RCM brasileiro, do mesmo medicamento, as informações apresentadas no RCM americano são mais claras, mais assertivas, e contemplam ainda informações complementares às infromações apresentadas nos RCMs europeu e brasileiro (como o facto de que foram evidenciados efeitos na espermatogênese em animais tratados com topotecano, informação não contemplada nestes), o que facilita a interpretação tanto pelo profissional de saúde quanto pelo doente.

Também, os textos dos RCMs da EMA e da ANVISA não são específicos quanto à substância não ser absorvida sistemicamente pela via de administração do medicamento em questão, mas que pode ser absorvida através de outra via, informação esta que passou a ser obrigatória pelo PLLR da FDA, e que já é evidenciada no exemplo da tabela 7.

Outro exemplo de medicamento registado antes do PLLR e que já teve o seu RCM atualizado, é o Xeljanz® (Tofacitinibe), aprovado na FDA em 2012, e na ANVISA e na EMA em 2017. As informações dos RCMs são apresentadas em seguida. (tabelas 10, 11 e 12) (62–65)

Em relação ao impacto causado pelo PLLR, antes classificado como "categoria de risco C" (os estudos em animais têm demonstrado que podem exercer efeitos teratogênicos ou é tóxico para os embriões, mas não há estudos controlados em mulheres ou não há estudos controlados disponíveis em animais nem em humanos e são considerados como de prescrição com risco), vê-se no novo RCM, a presença das informações anteriormente já apresentadas, porém, com assertividade em relação à existência do REG, as informações quanto à via de administração e quais informações em humanos realmente não há, assim como a inclusão de novas informações, principalmente aquelas relacionadas à fertilidade.

A versão do RCM aprovado em 2012 já apresentava informação de REG no FI, mesmo não havendo a obrigatoriedade naquele momento. O texto apresentado era o seguinte:

Medication Guide
[…]
XELJANZ may not be right for you. Before taking XELJANZ, tell your healthcare provider if you:
[…]
- plan to become pregnant or are pregnant. It is not known if XELJANZ will harm an unborn baby.

Pregnancy Registry: Pfizer has a registry for pregnant women who take XELJANZ. The purpose of this registry is to check the health of the pregnant mother and her baby. If you are pregnant or become pregnant while taking XELJANZ, talk to your healthcare provider about how you can join this pregnancy registry or you may contact the registry at 1-877-311-8972 to enroll.

- plan to breastfeed or are breastfeeding. You and your healthcare provider should decide if you will take XELJANZ or breastfeed. You should not do both.

Na nova versão de RCM, a informação do REG foi incluída em primeiro lugar, conforme preconizado pelo PLLR. Também se observa mais assertividade quanto à conduta durante o tratamento com o medicamento quando a mulher encontra-se em fase de amamentação, assim como as novas informações relacionadas à idade reprodutiva.

Tabela 10 - RCM Xeljanz FDA 2012 x RCM Xeljanz FDA 2018

XELJANZ **(tofacitinib)**	
RCM FDA antes do PLLR (RCM aprovado em 11/06/2012)	**RCM FDA aprovado após o PLLR RCM aprovado em 17/08/2018)**
8.1 Pregnancy ***Teratogenic effects:*** ***Pregnancy Category C.*** [10] *There are no adequate and well-controlled studies in pregnant women. XELJANZ should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.* [11]*Tofacitinib has been shown to be fetocidal and teratogenic in rats and rabbits when given at exposures 146 times and 13 times, respectively, the maximum recommended human dose (MRHD).* *In a rat embryofetal developmental study, tofacitinib was teratogenic at exposure levels approximately 146 times the MRHD (on an AUC basis at oral doses of 100 mg/kg/day). Teratogenic effects consisted of external and soft tissue malformations of anasarca and membranous ventricular septal defects, respectively, and skeletal malformations or variations (absent cervical arch; bent femur, fibula, humerus, radius, scapula, tibia, and ulna; sternoschisis; absent rib; misshapen femur; branched rib; fused rib; fused sternebra; and hemicentric thoracic centrum). In addition, there was an increase in post-implantation loss, consisting of early and late resorptions, resulting in a reduced number of viable fetuses. Mean fetal body weight was reduced.* *No developmental toxicity was observed in rats at exposure levels approximately 58 times the MRHD (on an AUC basis at oral doses of 30 mg/kg/day). In the rabbit embryofetal developmental study, tofacitinib was teratogenic at exposure levels approximately 13 times the MRHD (on an AUC basis at oral doses of 30 mg/kg/day) in the absence of signs of maternal toxicity. Teratogenic effects included thoracogastroschisis, omphalocele, membranous ventricular septal defects, and*	***8.1 Pregnancy*** ***Pregnancy Exposure Registry*** [13] *There is a pregnancy exposure registry that monitors pregnancy outcomes in women exposed to XELJANZ/XELJANZ XR during pregnancy. Patients should be encouraged to enroll in the XELJANZ/XELJANZ XR pregnancy registry if they become pregnant. To enroll or obtain information from the registry, patients can call the toll free number 1-877-311-8972.* ***Risk Summary*** *Available data with XELJANZ/XELJANZ XR use in pregnant women are insufficient to establish a drug associated risk of major birth defects, miscarriage or adverse maternal or fetal outcomes. There are risks to the mother and the fetus associated with rheumatoid arthritis and UC in pregnancy (see Clinical Considerations*[14]*). In animal reproduction studies, fetocidal and teratogenic effects were noted when pregnant rats and rabbits received tofacitinib during the period of organogenesis at exposures multiples of 73-times and 6.3-times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily, respectively. Further, in a peri and post-natal study in rats, tofacitinib resulted in reductions in live litter size, postnatal survival, and pup body weights at exposure multiples of approximately 73-times the recommended dose of 5 mg twice daily and approximately 36 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily, respectively (see Data).* *The estimated background risks of major birth defects and miscarriage for the indicated populations are unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. The background risks in the U.S. general population of major birth defects*

[10] Antes classificado como "Categoria de risco C". No novo RCM, já consta uma avaliação de risco acompanhada de dados, organizados nesta mesma ordem.
[11] Antes informado que, para o uso em mulheres grávidas, deveria ser avaliado o potencial benefício, e que não havia estudos adequados em mulheres grávidas.
[13] Informação referente à existência de um REG
[14] No novo RCM é contemplado que os dados existentes são insuficientes para estabelecer um risco associado à SA, de problemas congénitos ou resultados adversos relacionados à mãe e ao feto, mas que hoje já se sabe que há riscos para a mãe e para o feto, que estão associados à artrite reumatóide e colite ulcerativa, promovendo assim mais segurança quanto à informação existente.

cranial/skeletal malformations (microstomia, microphthalmia), mid-line and tail defects. In addition, there was an increase in post-implantation loss associated with late resorptions. *No developmental toxicity was observed in rabbits at exposure levels approximately 3 times the MRHD (on an AUC basis at oral doses of 10 mg/kg/day).* ***Nonteratogenic effects:*** *In a peri- and postnatal rat study, there were reductions in live litter size, postnatal survival, and pup body weights at exposure levels approximately 73 times the MRHD (on an AUC basis at oral doses of 50 mg/kg/day). There was no effect on behavioral and learning assessments, sexual maturation or the ability of the F1 generation rats to mate and produce viable F2 generation fetuses in rats at exposure levels approximately 17 times the MRHD (on an AUC basis at oral doses of 10 mg/kg/day).* *Pregnancy Registry: To monitor the outcomes of pregnant women exposed to XELJANZ, a pregnancy registry has been established. Physicians are encouraged to register patients and pregnant women are encouraged to register themselves by calling 1-877-311-8972.* ***8.3 Nursing Mothers*** *Tofacitinib was secreted in milk of lactating rats. It is not known whether tofacitinib is excreted in human milk[12]. Because many drugs are excreted in human milk and because of the potential for serious adverse reactions in nursing infants from tofacitinib, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug for the mother.*	*and miscarriages are 2 to 4% and 15 to 20% of clinically recognized pregnancies, respectively.* ***Clinical Considerations*** *Disease-Associated Maternal and/or Embryo/Fetal Risk* *Published data suggest that increased disease activity is associated with the risk of developing adverse pregnancy outcomes in women with rheumatoid arthritis or ulcerative colitis. Adverse pregnancy outcomes include preterm delivery (before 37 weeks of gestation), low birth weight (less than 2500 g) infants, and small for gestational age at birth.[15]* ***Data*** ***Animal Data*** *In a rat embryofetal developmental study, in which pregnant rats received tofacitinib during organogenesis, tofacitinib was teratogenic at exposure levels approximately 146 times the recommended dose of 5 mg twice daily, and approximately 73 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 100 mg/kg/day in rats). Teratogenic effects consisted of external and soft tissue malformations of anasarca and membranous ventricular septal defects, respectively; and skeletal malformations or variations (absent cervical arch; bent femur, fibula, humerus, radius, scapula, tibia, and ulna; sternoschisis; absent rib; misshapen femur; branched rib; fused rib; fused sternebra; and hemicentric thoracic centrum). In addition, there was an increase in post-implantation loss, consisting of early and late resorptions, resulting in a reduced number of viable fetuses. Mean fetal body weight was reduced. No developmental toxicity was observed in rats at exposure levels approximately 58 times the recommended dose of 5 mg twice daily, and approximately 29 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 30 mg/kg/day in pregnant rats).*

[12] Constava que não era sabido se a SA era excreada no leite humano, mas que constava no leite de ratas que estavam amamentado, e que uma decisão para continuar ou descontinuar a amamentação deveria ser tomada considerando a importância do medicamento para a mãe.
[15] Informações novas, não contempladas na versão anterior do RCM.

	In a rabbit embryofetal developmental study in which pregnant rabbits received tofacitinib during the period of organogenesis, tofacitinib was teratogenic at exposure levels approximately 13 times the recommended dose of 5 mg twice daily, and approximately 6.3 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 30 mg/kg/day in rabbits) in the absence of signs of maternal toxicity. Teratogenic effects included thoracogastroschisis, omphalocele, membranous ventricular septal defects, and cranial/skeletal malformations (microstomia, microphthalmia), mid-line and tail defects. In addition, there was an increase in post-implantation loss associated with late resorptions. No developmental toxicity was observed in rabbits at exposure levels approximately 3 times the recommended dose of 5 mg twice daily, and approximately 1.5 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 10 mg/kg/day in pregnant rabbits). *In a peri- and postnatal development study in pregnant rats that received tofacitinib from gestation day 6 through day 20 of lactation, there were reductions in live litter size, postnatal survival, and pup body weights at exposure levels approximately 73 times the recommended dose of 5 mg twice daily, and approximately 36 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 50 mg/kg/day in rats). There was no effect on behavioral and learning assessments, sexual maturation or the ability of the F1 generation rats to mate and produce viable F2 generation fetuses in rats at exposure levels approximately 17 times the recommended dose of 5 mg twice daily, and approximately 8.3 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily (on an AUC basis at oral doses of 10 mg/kg/day in rats).* ***8.2 Lactation*** ***Risk Summary*** *There are no data on the presence of tofacitinib in human milk, the effects on a breastfed infant, or the effects on milk production. [16]Tofacitinib is present*

[16] Agora consta que não há dados sobre a presença da SA no leite humano, de efeitos no lactente ou efeitos na produção do leite, mas como a SA é encontrada no leite animal, é como se também estivesse presente no leite humano. Sendo assim, considerando as sérias reações adversas evidenciadas nos adultos tratados com o medciamento, assim como o aumento do risco de infecções graves, deve-se recomendar às mulheres que estão a amamentar que parem a amamentação durante o tratamento e por, no mónimo, 18 horas após o

	in the milk of lactating rats (see Data). When a drug is present in animal milk, it is likely that the drug will be present in human milk. Given the serious adverse reactions seen in adults treated with XELJANZ/XELJANZ XR, such as increased risk of serious infections, advise patients that breastfeeding is not recommended during treatment and for at least 18 hours after the last dose of XELJANZ or 36 hours after the last dose of XELJANZ XR (approximately 6 elimination half-lives). ***Data*** *Following administration of tofacitinib to lactating rats, concentrations of tofacitinib in milk over time paralleled those in serum and were approximately 2 times higher in milk relative to maternal serum at all time points measured.* ***8.3 Females and Males of Reproductive Potential*** ***Contraception*** ***Females*** *In an animal reproduction study, tofacitinib at AUC multiples of 13 times the recommended dose of 5 mg twice daily and 6.3 times the maximum recommended dose of 10 mg twice daily demonstrated adverse embryo-fetal findings [see Use in Specific Populations (8.1)]. However, there is uncertainty as to how these animal findings relate to females of reproductive potential treated with the recommended clinical dose. Consider pregnancy planning and prevention for females of reproductive potential.* ***Infertility*** ***Females*** *Based on findings in rats, treatment with XELJANZ/XELJANZ XR may result in reduced fertility in females of reproductive potential. It is not known if this effect is reversible [see Nonclinical Toxicology (13.1)].*

O RCM europeu, para este mesmo medicamento, apresenta:

Tabela 11 - RCM Xeljanz EMA 2017

EMA	**4.3 Contraindicações** [...]

término do tratamento. A informação agora é também mais assertiva, trazendo mais segurança ao prescritor quanto à decisão a ser tomada para mulheres em fase de amamentação que possam vir a fazer uso, ou que estejam a fazer uso, do medicamento.

	□ Gravidez e aleitamento (ver secção 4.6). **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento** Gravidez Não existem estudos adequados e bem controlados referentes à utilização de tofacitinib em mulheres grávidas. Foi demonstrado que tofacitinib é teratogénico em ratos e coelhos e que afeta o parto e o desenvolvimento peri/pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, a utilização de XELJANZ durante a gravidez é contraindicada (ver secção 4.3). Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção feminina. As mulheres com potencial para engravidar devem ser aconselhadas a utilizar uma contraceção efetiva durante o tratamento com XELJANZ e durante, pelo menos, 4 semanas após a última dose. Amamentação Desconhece-se se o XELJANZ é excretado no leite humano. Não pode ser excluído o risco para a criança em amamentação. Tofacitinib é excretado no leite de ratos fêmea a amamentar (ver secção 5.3). Como medida de precaução, a utilização de XELJANZ durante a amamentação é contraindicada (ver secção 4.3). Fertilidade Não foram efetuados estudos formais sobre o potencial efeito na fertilidade humana. Tofacitinib em ratos comprometeu a fertilidade feminina mas não a fertilidade masculina (ver secção 5.3). **5.3 Dados de segurança pré-clínica** [...] O tofacitinib demonstrou ser teratogénico em ratos e coelhos, e tem efeitos na fertilidade feminina de ratos (diminuição da taxa de gravidez, diminuições no número de corpos lúteos, locais de implantação e fetos viáveis e um aumento das reabsorções prematuras), no parto e no desenvolvimento peri/pós natal. O tofacitinib não teve efeitos na fertilidade masculina e na motilidade ou concentração do esperma. O tofacitinib foi excretado no leite de ratos fêmea lactantes para concentrações aproximadamente 2 vezes as do soro entre 1 e 8 horas pós-dose.

E o RCM brasileiro para este mesmo medicamento, apresenta:

Tabela 12 - RCM Xeljanz ANVISA 2018

ANVISA	**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS** **[...]** **Dados de Segurança Pré-Clínicos** **[...]** O tofacitinibe demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos e possui efeitos em ratos sobre a fertilidade em fêmeas, parto e desenvolvimento peri/pós-natal. O tofacitinibe não teve efeitos sobre a fertilidade masculina, motilidade do esperma ou concentração do esperma. O tofacitinibe foi secretado no leite de ratas lactantes. **[...]** **5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES** **Fertilidade, gravidez e lactação** Não há estudos adequados e bem controlados sobre o uso de Xeljanz® em mulheres grávidas. Xeljanz® demonstrou ser teratogênico em ratos e coelhos e possui efeitos em ratos sobre a fertilidade feminina, parto e desenvolvimento peri/pós-natal (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos). Xeljanz® não deve ser usado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário.

	Mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a usar contracepção efetiva durante o tratamentocom Xeljanz® e por pelo menos 4 semanas após a última dose. **Xeljanz® é um medicamento classificado na categoria C de risco de gravidez.** **Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.** Xeljanz® foi excretado no leite de ratas lactantes (vide item 3. Características Farmacológicas – Dados de Segurança Pré-Clínicos). Não se sabe se Xeljanz® é excretado no leite humano. Mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Xeljanz®.

Percebe-se que os RCMs supra, da EMA e da ANVISA, não fazem uso da informação da existência de REGs que, neste caso, é exclusivo do TAIM do medicamento. Importante lembrar que o PLLR estabelece que o REG deve ser realizado com a população americana, mesmo que ele seja mantido em outro país, porém, trata-se aquele do mesno grupo como TAIM nas três regiões abordadas, e, tendo este um REG próprio seria importante ter esta informação divulgada nas demais regiões, de modo a se obter uma amostragem superior.

O RCM da EMA chega ainda a fazer menção à importância de contribuir com registos existentes, mas não é assertivo na indicação de REGs para grávidas, e nem fornece informações para contatá-los.

Outro ponto que nos chama a atenção no PLLR, e visualizado nos exemplos supra, é que foi criado um item exclusivo para lactação e apresentadas definições específicas para os termos lactação e amamentação. São elas:
- Lactação: estado biológico durante o qual o corpo da mulher produz e excreta leite.
- Amamentação: refere-se a todas as situações envolvendo alimentar-se com leite humano, quando um recém-nascido ou uma criança é alimentada com leite humano, independente do leite ser diretamente no seio ou retirada através e bomba manual/elétrica.

Estas definições não são claramente evidenciadas nem na EMA nem na ANVISA.

O guia europeu EMEA/CHMP/203927/2005 "*Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling*" também faz uso de dois termos *lactation* e *breastfeeding*, porém, não deixa claro estas definições, como trazido pelo PLLR da FDA. Ainda, no caso da UE, temos a questão das traduções para os diversos idiomas do bloco e, se as definições não estiverem claras, há o risco de vir a dificultar a real informação que se quer transmitir.

Como exemplo, apresentamos em seguida, as informações nos idiomas inglês e português trazidas no RCM europeu, disponibilizadas no site da EMA, para o medicamento Hycamtin® **(topotecano).**

Tabela 13 - RCM europeu: informações em inglês e português

Item 4.6 Fertility, pregnancy and lactation. *[…]* ***Breast-feeding*** *Topotecan is contraindicated during* ***breast-feeding*** *(see section 4.3). Although it is not known whether topotecan is excreted in human breast milk,* ***breast-feeding*** *should be discontinued at the start of therapy.*	**4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento** […] **Amamentação** O topotecano está contraindicado durante o **aleitamento** (ver secção 4.3). Embora não se saiba se o topotecano é excretado no leite materno humano, a **amamentação** deve ser interrompida no início da terapêutica.

Na ANVISA, os termos usados no RCM são lactação e amamentação, e também não são evidenciadas definições específicas para estes termos. Exemplo em seguida retirado do RCM brasileiro para o mesmo medicamento:

Gravidez e lactação
[...].
Hycamtin é contraindicada durante a amamentação.

De acordo com o dicionário Priberam da Lingua Portuguesa, temos as seguintes definições:
- Lactação: formação, secreção e excreção do leite, ato ou efeito de lactar uma criança.
- Aleitar: criar com leite, amamentar.
- Aleitamento: ato ou efeito de aleitar.
- Amamentar: Dar de mamar a; aleitar, criar aos peitos.
- Amamentação: ato de amamentar.(66)

A FDA identificou a necessidade de trazer estes conceitos no PLLR e, ao verificar os termos e as definições agora estabelecidas no documento, e os termos usados nos RCMs europeu e brasileiro, identifica-se que facilmente pode sim haver confusões quando da descrição das informações, caso os conceitos não estejam muito bem definidos. Entende-se, pois, da necessidade de também estabelecer definições mais

claras para estes termos, tanto na EMA quanto na ANVISA, com o objetivo de promover sempre a prescrição mais racional e, provavelmente, as terapêuticas mais seguras.

O PLLR provocou ainda um aumento do racional para o uso de medidas preventivas de contracepção, assim como demonstrado nos exemplos supra, onde as contraindicações também ficaram mais objetivas.

Assim como o novo item exclusivo para aleitamento, a FDA também possui agora um item específico para homens e mulheres em idade reprodutiva, o que não acontece nas regras para elaboração de RCM da EMA e da ANVISA.

No que se refere à legislação brasileira, não foram evidenciadas regras claras para elaboração de RCM/FI de medicamentos novos, relacionadas inclusive às informações clínicas e não-clínicas. Atribui-se isso ao fato de o Brasil ainda desenvolver um número muito pequeno de moléculas. Atualmente, o conteúdo do RCM/FI dos medicamentos novos e inovadores registados no país segue o conteúdo dos mesmos medicamentos já registados em outros países, sofrendo poucas alterações e adaptando-se apenas à organização das informações conforme legislação brasileira. O Brasil hoje é um grande mercado de medicamentos genéricos.

Em 2016, entretanto, a ANVISA passou a ser membro do ICH, e assumiu o compromisso de, dentro do prazo de 5 anos, adequar-se ao conjunto de guias do ICH. Com isso, inúmeras ações estão em andamento, entre elas, a elaboração do primeiro roteiro de Análise de Eficácia e Segurança para Avaliação de Registo de Medicamento Sintético, que tem sido muito discutido, e que poderá gerar, em um futuro breve, novas regras para a elaboração de RCM e FI.

Neste mês de outubro de 2018, a ANVISA também assinou um contrato com o *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) (centro colaborador da Organização Mundial da Saúde (OMS) para o Monitorização Internacional de Medicamentos), para a utilização de um novo sistema de notificação de eventos adversos relacionados ao uso de medicamentos e vacinas, chamado de VigiMed (uma versão do sistema VigiFlow – utilizado pela OMS para receção de notificações de eventos adversos).(67)

O VigiMed substituirá o atual Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária (Notivisa), da ANVISA, somente em relação à notificação de eventos adversos de medicamentos e vacinas, sendo a previsão para o início da utilização do software até o final de 2018.

A expectativa é que esta ação permitirá organizar melhor o fluxo de notificações, possibilitando a criação de relatórios mais precisos sobre a notificação de problemas com medicamentos no Brasil. (67) Consequentemente, poder-se-á, a partir deste sistema, obter dados diferenciados, incluindo informações sobre o uso *off-label* de medicamentos.

Entre os impactos existentes para a mulher e a sociedade, quando da ausência de informações de maior segurança e eficácia do uso de medicamentos em mulheres grávidas, em fase de amamentação ou em idade fértil, temos a saúde pública e os impactos econômicos relacionadas a ela. Como exemplos, temos os riscos para a mulher e o bebé, a necessidade da mulher/homem parar de trabalhar (seja para cuidar do filho com sequelas por conta do uso de uma medicação que não era segura na gravidez/aleitamento, ou por sequelas na própria mulher, após o uso de uma medicação), levando a problemas de autoestima, problemas financeiros que vem a causar problemas emocionais, potenciais anos de vida perdidos, mortalidade, morbidade, custos do tratamento, entre outros.

No caso do Brasil, devido às grandes diferenças sociais, há ainda a considerar a baixa escolaridade e letramento em saúde, que é real. Ou seja, a falta de capacidade que as pessoas tem de entender informações sobre saúde dificulta a adesão a tratamentos médicos. Esta facto pode ser comprovado facilmente em diversos estudos publicados sobre o baixo letramento em saúde dos brasileiros.

8. Conclusões

Sabemos que não é incomum haver divergência entre agências reguladoras com relação às conclusões das análises de processos de medicamentos, sendo importante considerar ainda as realidades socioeconômicas das diferentes regiões, o que gera, principalmente, abordagens distintas para aproximar-se da população.

A segurança e a eficácia dos medicamentos pode ser alterada em mulheres grávidas ou em fase de aleitamento, visto as mudanças fisiológicas que ocorrem nesta população. Há uma carência mundial por dados robustos que possam orientar com relação à dosagem adequada para otimizar benefício-risco para mulheres grávidas que necessitam de terapias medicamentosas para condições médicas que estão em falta. É sabido do uso *off-label* de medicamentos nesta população, porém, há falta de registo deste uso, de modo a possibilitar a solicitação, por parte dos TAIM, de inclusão de nova indicação.

Por questões éticas e receio relacionado aos riscos na mulher grávida e no feto, indústria e academia evitam realizar estudos em mulheres grávidas, principalmente. Caso haja incentivos por parte das iniciativas público e privada, mais estudos investigativos poderão ser realizados, para que se conheçam os riscos reais, ou aproximados, nesta população.

A ausência de informações mais robustas causa também dificuldade para orientar esta população específica quando da necessidade de uso de medicamentos. É exatamente isso que o PLLR tem buscado melhorar. Com um trabalho de responsabilidade conjunta, agência reguladora e indústria, o objetivo é proporcionar aos profissionais de saúde, principalmente aos prescritores, informações mais completas que possam proporcionar segurança para a indicação de tal medicamento em mulheres grávidas.

Considerando as informações apresentadas com relação ao PLLR da FDA, quando comparadas às informações nos RCMs europeu e brasileiro, foram evidenciados, principalmente os seguintes pontos:

- A apresentação da via de administração, agora obrigatória, transmite mais confiabilidade e, conseguentemente, segurança, auxiliando o profissional na tomada de decisão para o tratamento da doente;
- A apresentação obrigatória de REGs nos EUA, e a adesão a estes, quando a população estiver adaptada a esta conduta, certamente proporcionará dados

surpreendentes, ou seja, registos, principalmente relacionados ao uso *off-label* de medicamentos;
- A inclusão de um item exclusivo para fertilidade trouxe informações mais assertivas para quando do uso dos medicamentos.
- Os novos textos evidenciados, e que já cumprem com o PLLR, são mais assertivos, auxiliando em uma tomada de decisao mais consciente para quando da necessidade do uso do medicamento nestas populações em especial.
- A nova organização das informações sobre o uso dos medicamentos em mulheres grávidas, em fase de aleitamento e em idade fértil proporciona um melhor entendimento e traz maior clareza dos dados existentes, o que tende a promover o uso de terapêuticas mais seguras a estas populações.

A assertividade demonstrada nos RCMs americanos que já cumprem com o PLLR gerou um sentimento de ausência de informação nos RCMs da EMA e da ANVISA, porém, ainda é cedo para discutir sobre os reflexos da nova legislação americana (PLLR) no dia a dia dos prescritores, profissionais de saúde em geral, assim como os próprios doentes. Há ainda muitos produtos dentro do cronograma para atualização dos textos do RCM e FI, além dos prescritores e demais profissionais de saúde em fase de adaptação ao formato das novas informações de segurança para o uso dos medicamentos nas populações aqui discutidas. Os prescritores agora precisarão de um tempo para ler, tirar suas conclusões e decidir qual conduta ter com a indicação de uso de um medicamento em mulheres grávidas, em fase de aleitamento e em relação à fertilidade. Porém, a expectativa é de que, com os novos textos de RCMs e FIs se faça um uso mais responsável dos medicamentos nesta população, já que a tendência é ter informações cada vez mais claras.

A velocidade com que a tecnologia tem avançado, assim como os acordos entre as diferentes agências reguladoras de medicamentos no mundo, e a entrada de mais países como membros do ICH, tendem a provocar uma aceleração no que se refere à atualização regulatória e, consequente, harmonização. Este facto exige cada vez mais de agentes reguladores, agentes regulados, e profissionais de saúde em geral, atualizações e ações diárias para garantir a disponibilização de medicamentos seguros e eficazes para um número cada vez maior de usuários.

O incentivo ao surgimento de REGs, assim como uma harmonização na conduta do tratamento de dados (principalmente na UE, onde existem também diferenças nacionais), especialmente para acompanhamento do uso *off-label* de medicamentos

podem proporcionar inúmeras informações de segurança do uso de medicamentos em mulheres grávidas e, talvez, para alguns medicamentos, logo seja possível incluir indicação de uso para esta população. Porém, o surgimento de novos REGs envolve custos, o que demanda, mais uma vez, a necessidade do surgimento também de políticas de incentivo.

9. Bibliografia

1. Dicionário Etimológico [Internet]. [cited 2018 Aug 19]. Available from: https://www.dicionarioetimologico.com.br/conhecimento/
2. Mosley JF, Smith LL, Dezan MD, Dezan MD. An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. Pharm Pract (Granada) [Internet]. 2015;13(2):605. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26131048%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4482848
3. Issues L. Off-label use of medicinal products [Internet]. European Commission Directorate-General for Health and Food Safety. 2017. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf%0Ahttp://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/documents/2017_02_28_final_study_report_on_off-label_use_.pdf in data 24/10/2017
4. Pernia S, DeMaagd G. The New Pregnancy and Lactation Labeling Rule. P T [Internet]. 2016;41(11):713–5. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27904304%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5083079
5. EMA. EMEA/CHMP/203927/2005 - Guideline on risk assessment pf medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labelling [Internet]. European Medicines Agency 2008 p. 18. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf
6. European Medicines Agency C for MP for HU (CHMP). Guideline on the Exposure to Medicinal Products During Pregnancy : Need for Post-Authorisation Data [Internet]. European Medicines Agency 2005. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/11/WC500011303.pdf
7. Agência Nacional de Vigilância Saniária. Temas de medicamentos da AR 2017/2020 [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018 [cited 2018 Aug 19]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/2017-2020/medicamentos
8. Register F. Content and format of labeling for human prescription drug and biological products; requirements for pregnancy and lactation labeling. Final rule. Fed Regist. 2014;79(233):72063–103.
9. Noh Y, Yoon D, Song I, Jeong HE, Bae JH, Shin J-Y. Discrepancies in the Evidence and Recommendation Levels of Pregnancy Information in Prescription

Drug Labeling in the United States, United Kingdom, Japan, and Korea. J Women's Heal [Internet]. 2018;00(00):jwh.2017.6792. Available from: http://www.liebertpub.com/doi/10.1089/jwh.2017.6792

10. Department of Health and Human Services, Administration F-USF and D. 21 CFR Part 201 - Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Fed Regist [Internet]. 2014;79(233):72064–103. Available from: https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf
11. Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Novembro de 2001 [Internet]. Jornal Oficial das Comunidades Europeias: L 311/67 2001. Available from: http://www.ceic.pt/documents/20727/38724/Directiva+2001-83-CE+do+Parlamento+Europeu+e+do+Conselho+de+6+de+Novembro+2001/6bf813a2-e8c7-428d-a64a-8ac84f4fc92d
12. U.S. Food and Drug Administration. The FDA Announces New Prescription Drug Information Format [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2015 [cited 2018 Jul 22]. Available from: https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/LawsActsandRules/ucm188665.htm
13. U.S. Food and Drug Administration. Approved Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. [cited 2018 Jul 22]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/rems/
14. COMISSÃO EUROPEIA. NOTICE TO A PPLICANTS GUIDELINE ON THE PACKAGING INFORMATION OF MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE AUTHORISED BY THE UNION [Internet]. 2016. Available from: http://academy.gmp-compliance.org/guidemgr/files/2016_12_PACKAGING_GUIDELINES_REVISION_14_4.PDF
15. Agência Nacional de Vigilância Saniária. Resolução-RDC Nº 47, de 8 de setembro de 2009 [Internet]. Diário Oficial da União 2009 p. 31–6. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2002/res0050_21_02_2002.html
16. US GPO. CODE OF FEDERAL REGULATIONS [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 22]. Available from: https://www.gpo.gov/help/about_code_of_federal_regulations.htm
17. U.S. Food and Drug Administration. Pregnancy, Lactation, and Labeling for Human Prescription Reproductive Potential: Drug and Biological Products —

Content and Format Guidance for Industry [Internet]. 2015. Available from: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm450636.pdf

18. European Medicies Agency. O sistema regulador europeu de medicamentos - Uma abordagem coerente à regulação de medicamentos na União Europeia - EMA/716925/2016 [Internet]. 2016. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/Leaflet/2014/08/WC500171674.pdf
19. Conselho Europeu e Parlamento Europeu. Jornal Oficial da União Europeia [Internet]. Jornal Oficial da União Europeia. [cited 2018 Jul 12]. Available from: https://eur-lex.europa.eu/oj/direct-access.html
20. Conselho Europeu e Parlamento Europeu. Regulamentos, diretivas e outros atos legislativos [Internet]. Sítio Web oficial da União Europeia. [cited 2018 Jul 12]. Available from: https://europa.eu/european-union/eu-law/legal-acts_pt
21. Rizek J. RN. O processo de consolidação e organização legislativa [Internet]. Universidade de São Paulo; 2009. Available from: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/2/2134/tde-26052010-160859/pt-br.php
22. U.S. Food and Drug Administration. For Consumers - Medicine and Pregnancy [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2018 [cited 2018 Jul 22]. Available from: https://www.fda.gov/forconsumers/byaudience/forwomen/ucm118567.htm
23. Manuscript A, Use M, Pregnancy D, Particular W, On F. Medication Use During Pregnancy, With Particular Focus On Prescription Drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol [Internet]. 2011;205(1):51.e1-51.e8. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3793635/pdf/nihms481903.pdf
24. IBGE. Registros de nascimentos caem pela primeira vez desde 2010 [Internet]. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. 2017 [cited 2018 Jul 23]. Available from: https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-noticias/2012-agencia-de-noticias/noticias/17933-registros-de-nascimentos-caem-pela-primeira-vez-desde-2010
25. Costa DB, Coelho HLL, Santos DB dos. Utilização de medicamentos antes e durante a gestação: prevalência e fatores associados. Cad Saude Publica [Internet]. 2017;33(2). Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2017000205005&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
26. Commission E. Population and population change statistics [Internet]. Eurostat -

Statistics Explained. 2017 [cited 2018 Jul 22]. Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_and_population_change_statistics

27. Commission E. Fertility Statistics [Internet]. Eurostat - Statistics Explained. 2016 [cited 2018 Jul 22]. Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Fertility_statistics
28. Fertility indicators, EU-28, 2001–2015 [Internet]. Eurostat - Statistics Explained. 2017 [cited 2018 Apr 5]. Available from: http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/File:Fertility_indicators,_EU-28,_2001–2015_YB17.png
29. Trønnes JN, Lupattelli A, Nordeng H. Safety profile of medication used during pregnancy: results of a multinational European study. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2017;26(7):802–11.
30. Bastow, D.B, Isaacs, C., Holmes, J.L., Talavera F. Teratology and Drug Use During Pregnancy. Medscape [Internet]. 2017; Available from: https://emedicine.medscape.com/article/260725-overview#showall
31. Liu D, Xu P, Jiang K. The use of psychotropic drugs during pregnancy [Internet]. Vol. 29, Shanghai Archives of Psychiatry. 2017. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075082.pdf
32. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry Drug and Biological Products – Guidance for Industry Labeling for Human Prescription [Internet]. 2013. Available from: https://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM075082.pdf
33. On AG. A GUIDELINE ON SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS (SmPC). Vol. 2.
34. IFC Skincare Portugal – Produtos Dermatológicos, Unipessoal L. Isotretinoína IFC - Resumo das Características do Medicamento [Internet]. Lisboa,Portugal; 2017. Available from: http://app7.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=610984&tipo_doc=rcm
35. Takeda Pharma A/S. Adcetris - Resumo das Características do Medicamento 1 [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/adcetris-epar-product-information_pt.pdf
36. Seattle Genetics Inc. Highlights of prescribing information -- Adcetris (brentuximab vedotin) [Internet]. 2018. Available from:

https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/125388s097lbl.pdf
37. Ministério da Saúde. Diário Oficial da União Nº 167, segunda-feira, 1 de setembro de 2014. 2014 p. 3.
38. Ltda TP. Adcetris - Bula para o profissional de saúde. 2018.
39. Janssen-Cilag International NV. Darzalex - Resumo das Características do Medicamento 1 [Internet]. European Medicines Agency. 2018. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/darzalex-epar-product-information_pt.pdf
40. Inc. JB. Darzalex - Full Prescribing Information [Internet]. 2018. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/761036s014lbl.pdf
41. European Medicines Agency C for MP for HU (CHMP). Guideline in Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use [Internet]. 2018. Available from: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/guidelines_excipients_march2018_en.pdf
42. European Medicines Agency C for MP for HU (CHMP). Annex to the European Commission guideline on “Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use” (SANTE-2017-11668) Excipients and information for the package leaflet. 2017;(October):0–21. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003412.pdf
43. Agência Nacional de Vigilância Saniária. Ministério da Saúde PORTARIA Nº 344 , DE 12 DE MAIO DE 1998 (*) [Internet]. Brasil; 1998. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html
44. Whyte J. FDA implements new labeling for medications used during pregnancy and lactation. Am Fam Physician. 2016;94(1):12–3.
45. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for Industry - Establishing Pregnancy Exposure Registries [Internet]. 2002. Available from: https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071639.pdf
46. Charlton R, De Vries C. Systematic overview of data sources for drug safety in pregnancy research. Consult EMA/2010/29/CN [Internet]. 2016;(June). Available from: http://www.encepp.eu/structure/documents/Data_sources_for_medicines_in_pregnancy_research.pdf
47. Organization of Teratology Information Specialists. MotherToBaby - Medications

& More during pregnancy and breastfeeding [Internet]. Organization of Teratology Information Specialists. 2018 [cited 2018 Aug 5]. Available from: https://mothertobaby.org/

48. U.S. Food and Drug Administration. List of Pregnancy Exposure Registries [Internet]. U.S. Food and Drug Administration. 2018 [cited 2018 Aug 5]. Available from: https://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm134848.htm
49. Howard TB, Tassinari MS, Feibus KB, Mathis LL. Monitoring for teratogenic signals: Pregnancy registries and surveillance methods. Am J Med Genet Part C Semin Med Genet. 2011;157(3):209–14.
50. Agency EM. European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance [Internet]. 2007 [cited 2018 Jul 21]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/partners_and_networks/general/general_content_000229.jsp&mid=WC0b01ac05801df747
51. EUROmediCAT. What is EUROmediCAT? [Internet]. European Union's 7th Framework Programme. 2011 [cited 2018 Jul 21]. Available from: http://www.euromedicat.eu/currentresearchanddata/data
52. Medicines Agency E. Initiative for patient registries Strategy and pilot phase. 2015;44(September). Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2015/10/WC500195576.pdf
53. European Medicines Agency C for MP for HU (CHMP). Good pharmacovigilance practices [Internet]. European Medicines Agency. [cited 2018 Aug 19]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000345.jsp&mid=WC0b01ac058058f32c
54. Monteiro; M.P; Passos; A.C.B.; Peixoto; C.L.F; Francelino; E.V; Dias; G.P; Campos; H.P.L; Marques; L.M; Lima; L.D.A; Sousa; A.A de S.; Sartori; D.P; Santos; L.H.P.; Medeiros; M.S.G; Bessa; P.M. Informações para o Uso de Medicamentos na Gravidez e Lactação [Internet]. Fortaleza, Ceará, Brasil; 2008. Available from: http://www.abenfoce.org.br/sites/default/files/MANUAL de uso de medicamentos na gravidez e lactação.pdf
55. Mota LS, Maria E, Chaves C, Christina R, Barbosa M, Falcão J, et al. Use of Drugs During Lactation By Users of a Basic Health Unit. 2013;14(1):139–47. Available from: http://www.periodicos.ufc.br/rene/article/view/3344
56. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the

UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. Int J Pharm Pract [Internet]. 2010;18(4):226–9. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636674

57. Sheffield JS, Siegel D, Mirochnick M, Heine RP, Nguyen C, Bergman KL, et al. Designing drug trials: Considerations for pregnant women. Clin Infect Dis [Internet]. 2014;59(2):S437–44. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4303056/pdf/ciu709.pdf
58. GlaxoSmithKline. Hycamtin Full Prescribing Information. 2014.
59. GlaxoSmithKline. Hycamtin Full Prescribing Information. 2018.
60. Novartis Europharm Limited. Hycamtin pó para concentrado para solução para perfusão - Resumo das características do medicamento (EMA) [Internet]. Dublin, Irlanda; 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu
61. S.A. NB. Hycamtin - Bula para o profissional de Saúde. 2017.
62. Pfizer Labs. Xeljanz (tofacitinib) - Full Prescribing Information [Internet]. New York, NY; Pfizer Inc; 2012. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203214s000lbl.pdf
63. Pfizer Labs. Xeljanz - Full Prescribing Information [Internet]. 2018. Available from: http://pi.lilly.com/us/zyprexa-pi.pdf
64. Pfizer Manufacturing Deutschland GmbH. Xeljanz - Resumo das Características do Medicamento. 2010.
65. Ltda LP. Xeljanz - Bula para o profissional de saúde. 2014.
66. Dicionário Priberam da Lingua Portuguesa [Internet]. [cited 2018 Sep 27]. Available from: http://www.priberam.pt/dlpo/chave
67. Agência Nacional de Vigilância Saniária. Eventos adversos serão notificados pelo VigiMed [Internet]. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. 2018 [cited 2018 Oct 24]. Available from: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/eventos-adversos-serao-notificados-pelo-vigimed/219201?p_p_auth=nRgO25Ft&inheritRedirect=false&redirect=http%3A%2F%2Fportal.anvisa.gov.br%2Fnoticias%3Fp_p_auth%3DnRgO25Ft%26p_p_id%3D101_INSTANCE_FXrpx9qY7FbU%26p_p_lifecycle%3D0%26p_p_state%3Dnormal%26p_p_mode%3Dview%26p_p_col_id%3D_118_INSTANCE_veHKmkDUo2dN__column-2%26p_p_col_count%3D2