

PROMOÇÃO DO USO SEGURO DE MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

ISSN: 2317-2312 | VOLUME 9 | NÚMERO 5 | SETEMBRO 2020



A elaboração deste Boletim foi coordenada pelo ISMP Brasil, com financiamento do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde.

BOLETIM **ismp** Instituto para Práticas
Brasil Seguras no Uso
de Medicamentos

[Clique aqui, conheça e fique por dentro. Ótima leitura!](#)

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE

PÁTRIA AMADA
BRASIL
GOVERNO FEDERAL

Promoção do uso seguro de medicamentos biológicos

O Terceiro Desafio Global de Segurança do Paciente com o tema “Medicação sem Danos” (em inglês, “*Medication Without Harm*”), lançado em 2017 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), tem como objetivo identificar áreas de risco significativo para a segurança no uso de medicamentos e fomentar o desenvolvimento de ferramentas e estratégias de prevenção de danos aos pacientes. ([Leia mais no Boletim “3º Desafio Global de Segurança do Paciente”](#)). Além disso, o Desafio visa ao desenvolvimento de sistemas de saúde mais seguros e eficientes em cada etapa do processo de medicação, incluindo a ampliação do acesso à informação por profissionais de saúde e pacientes¹⁻³.

Ao longo das últimas décadas, alguns dos mais importantes avanços terapêuticos envolvem o uso de medicamentos biológicos empregados no tratamento de muitas condições agudas e crônicas, como, por exemplo: deficiências enzimáticas (doença de Gaucher, fibrose cística), deficiências hormonais (diabetes), doenças autoimunes

(artrite reumatoide, doença de Crohn, psoríase), doenças hematológicas (anemias, hemoflias) e neoplasias⁴⁻⁸. Os medicamentos biológicos melhoram o manejo dessas doenças, propiciando controle mais efetivo dos sintomas, qualidade de vida, além de outros importantes desfechos clínicos e humanísticos⁴.

As especificidades e a complexidade do processo de desenvolvimento e produção de medicamentos biológicos podem impactar na efetividade e segurança do tratamento^{7,9-12}. O conhecimento de profissionais de saúde e pacientes a esse respeito, bem como o acesso às informações claras sobre a regulamentação sanitária e ações educativas relativas à aplicabilidade clínica desses medicamentos, é essencial para o uso seguro na prática clínica⁴. Neste boletim, serão apresentadas as bases conceituais e regulatórias dos medicamentos biológicos e estratégias para a promoção do uso seguro em serviços de saúde nos diferentes níveis de atenção⁷.

Definições e aspectos regulatórios

Produto biológico é um termo amplo que engloba diferentes categorias de produtos farmacêuticos usados para diagnóstico *in vivo*, tratamento e cura de doenças e condições de saúde, obtidos por processos biotecnológicos ou por outras tecnologias de ponta usando sistemas vivos, como microrganismos, células vegetais, células animais e, também, isolados de fluidos biológicos¹³⁻¹⁸. A Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 55/2010 categoriza os produtos biológicos em: vacinas; soros hiperimunes; hemoderivados; biomedicamentos (classificados em: medicamentos obtidos a partir de fluidos biológicos ou tecidos de origem animal, e medicamentos obtidos por procedimentos biotecnológicos); anticorpos monoclonais e medicamentos contendo

microrganismos vivos, atenuados ou mortos. No Brasil, o termo medicamento biológico é utilizado frequentemente pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) como sinônimo de produto biológico¹⁹.

Internacionalmente, é usado o termo medicamentos biofarmacêuticos, que oferece uma visão mais objetiva da composição do medicamento biológico e explicita que a obtenção se dá por processos biotecnológicos¹⁴⁻¹⁷. Esse termo é útil para mostrar que os medicamentos biológicos são produzidos por métodos da biotecnologia moderna (como tecnologia do DNA recombinante e tecnologia do hibridoma) e, ainda, para distingui-los dos produtos biológicos tradicionais

A elaboração deste Boletim foi coordenada pelo ISMP Brasil, com financiamento do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS)

Editora chefe: Tânia Azevedo Anacleto

Editores Científicos: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Mário Borges Rosa.

Autores: Adriano Max Moreira Reis, Raissa Carolina Fonseca Cândido, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento.

Colaboradores: Hágabo Mathyell Silva, Kirla Barbosa Detoni.

Revisores: Annemeri Livinalli, Charleston Ribeiro Pinto, Clárcia Rodrigues Soares, Débora Maria Abrantes Costa, Emanuelle Corrêa Peres, Flávia Caixeta Albuquerque, Letícia Mendes Ricardo, Letisa Comparin Dalla Nora, Lindemberg Assunção Costa, Loraine Melissa Dal-Ri, Luciana Costa Xavier, Maely Peçanha Fávero Retto, Mário Borges Rosa, Marta da Cunha Lobo Souto Maior, Pablo de Moura Santos, Sandra de Castro Barros, Tânia Azevedo Anacleto, Wenderson Walla Andrade.

(como proteínas obtidas diretamente de fluidos ou tecidos de animais ou por microrganismos não recombinantes)¹⁵⁻¹⁷. Para fins práticos, neste boletim usaremos medicamentos biológicos para nos referir a todas as categorias de produtos biológicos.

Os biofármacos, componentes ativos dos medicamentos biológicos obtidos por técnicas biotecnológicas modernas, são macromoléculas baseadas em proteínas, incluindo

insulinas e hormônios de crescimento; as famílias de citocinas e anticorpos monoclonais, fragmentos de anticorpos, sistemas baseados em nucleotídeos, como oligonucleotídeos antisense *small interfering RNAs* (siRNA), e preparações de DNA para liberação gênica¹⁴⁻¹⁸. No **Quadro 1**, são apresentados exemplos de classes de biofármacos disponíveis no Brasil.

Quadro 1 - Exemplos de classes de biofármacos disponíveis no Brasil

Classe	Biofármaco	Classe	Biofármaco
Citocinas	Alfainterferona 2b	Anticorpos monoclonais	Abciximabe
	Alfapeginterferona 2a		Adalimumabe
	Alfapeginterferona 2b		Basiliximabe
	Betainterferona 1a		Bevacizumabe
	Betainterferona 1b		Certolizumabepegol
	Betapeginterferona		Denosumabe
Hormônios	Insulina Humana NPH		Eculizumabe
	Insulina Humana Regular		Golimumabe
	Insulina Análoga de Ação Prolongada		Infliximabe
	Insulina Análoga de Ação Rápida		Ipilimumabe
	Pegvisomanto		Natalizumabe
	Somatropina		Nivolumabe
Fator de crescimento celular	Alfadarbepoetina		Omalizumabe
	Alfaepoetina		Palivizumabe
	Betaepoetina -		Panitumumabe
	Metoxipolietilenoglicol/Filgrastim		Pembrolizumaabe
	Pegfilgrastim		Ranibizumabe
Fatores de coagulação sanguínea	Fator VII ativado recombinante (Alfaeptacogue ativado)		Rituximabe
	Fator VIII recombinante (Alfaoctocogue)	Secuquinumabe	
		Trastuzumabe	
Enzimas	Alfadornase	Tocilizumabe	
	Alfa-αglicosidase	Ustequinumabe	
	Alfaglicerase	Proteínas de fusão	Afibercepte
	Alfavelαglicerase		Abatacepte
	Alfaelosulfase		Alefacepte
	Alfataliglicerase		Belatacepte
	Beta-αgalsidase		Etanercepte
	Galsulfase		Outros
	Idursulfase	Pegaptanibe	
	Imiglicerase	(Oligonucleotídeo)	
	Laronidase		

A descrição da qualidade do fármaco é parte essencial do conjunto de documentos que compõe o processo de registro de um medicamento, além de estudos *in vitro*, em animais e, principalmente, dos resultados de eficácia e segurança obtidos por meio de ensaios clínicos em

humanos. Para compreender o processo de regulamentação do registro de medicamentos biológicos, é essencial ter clareza das diferenças básicas entre uma macromolécula biofarmacêutica e um fármaco sintético (em inglês *small drugs*), apresentadas no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Principais diferenças entre fármacos sintéticos e biofármacos

Característica	Fármacos sintéticos	Biofármacos
Peso molecular	Baixo (<1 quilodalton)	Alto (> 10 quilodalton)
Estrutura química	Simples; usualmente completamente conhecida	Complexa
Síntese	Síntese química	Processos biotecnológicos envolvendo organismos vivos
Processo produtivo	Previsível pelo processo químico; é possível obter cópias idênticas	Variável por envolver organismos vivos; é impossível obter cópias idênticas
Caracterização	Fácil e completa	Difícil
Impureza	Rara	Requer medidas para prevenir impurezas virais, bacterianas ou fúngicas
Estabilidade	Estável	Requer medidas para monitorar e manter a estabilidade
Imunogenicidade	Rara	Frequente
Patente	Única	Múltiplas patentes devido às melhorias ou modificações no processo produtivo
Registro de medicamento após término da patente	Genérico	Biossimilar

Referências bibliográficas: 4, 14, 20

Os fármacos obtidos por síntese química apresentam estruturas pouco complexas, baixo peso molecular e podem ser completamente caracterizados por análises químicas. Já os biofármacos são macromoléculas biofarmacêuticas obtidas por biotecnologia e de difícil caracterização, uma vez que suas proteínas são moléculas complexas com pouca probabilidade de apresentar estrutura idêntica devido à heterogeneidade de produtos originados de um processo biológico. Diferenças no processo de produção também podem levar à alteração na estrutura e composição dessas proteínas. Dessa forma, apesar dos métodos analíticos atuais permitirem que sejam amplamente caracterizadas em relação às suas propriedades biológicas e físico-químicas, não possibilitam ainda a detecção de todas as diferenças estruturais e funcionais relevantes entre duas proteínas ou avaliação completa do impacto dessas diferenças¹⁴.

O processo de produção de um medicamento biológico é complexo, longo e tem custo elevado, pois é baseado em

organismos vivos que produzem estruturas moleculares complexas e grandes. Pequenas alterações na concepção e execução desse processo podem afetar diretamente seu perfil de segurança e efetividade. A maioria dessas proteínas é produzida por cultura celular, sendo a glicosilação uma etapa muito importante para sua função. Esse processo não ocorre de forma idêntica para todas as moléculas de um mesmo lote. Em consequência, cada lote produzido é formado por uma população de proteínas semelhantes e não um grupo de moléculas idênticas. Nos medicamentos biológicos, identificam-se, também, impurezas de células, dos meios de cultura ou do processo de purificação, que podem ser biologicamente ativas, o que eleva ainda mais sua complexidade²⁰. Ou seja, o processo produtivo de um medicamento biológico é tão crítico que, na maioria das vezes, as indústrias farmacêuticas obtêm a patente do processo de produção e não necessariamente do próprio medicamento biológico. Por isso, é comum afirmar que o **processo de produção é o próprio medicamento biológico**^{4,20,21}.

Nesse panorama, a Anvisa define **produto biológico novo** como o medicamento biológico que contém molécula com atividade biológica conhecida, porém ainda não registrado no Brasil. A autorização de comercialização é obtida pela via de registro de produto biológico novo e consiste na apresentação de um conjunto de documentos que abrange estudos não clínicos e clínicos de fases I, II e III, denominado dossiê, para comprovar sua eficácia e segurança^{19,22}. A *Food and Drug Administration* (FDA) e a *European Medicines Agency* (EMA) denominam **medicamento biológico inovador** o primeiro autorizado para uso clínico no país e o classificam como **produto biológico de referência**^{4,13,20}.

Após finalizar o período de proteção patentária do medicamento biológico, é permitido às diversas empresas desenvolver e comercializar tais produtos. No entanto, as particularidades do processo produtivo e das características dos medicamentos biológicos inviabilizam a obtenção de cópias idênticas; logo, não é possível assegurar bioequivalência, requisito preconizado para os fármacos sintéticos visando ao registro como medicamentos genéricos. **Portanto, não existe genérico de medicamento biológico**^{4,21}.

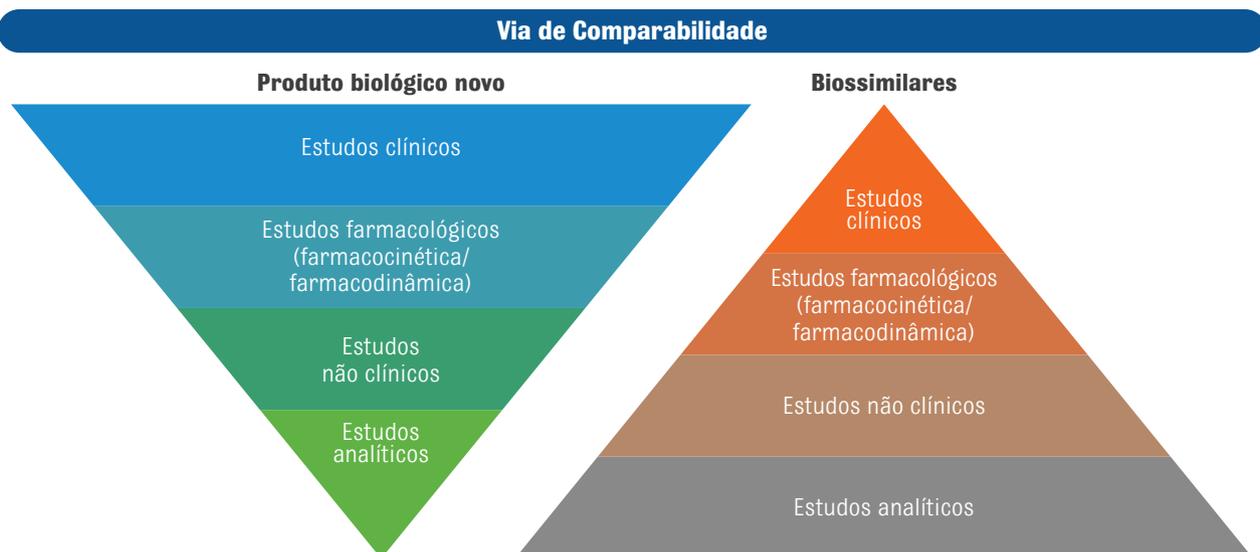
No Brasil, o registro de um medicamento biológico cuja patente expirou pode ser realizado por duas vias: a) via de

desenvolvimento por comparabilidade: exige a realização de estudos comparativos com o respectivo produto biológico novo (comparador) desde o início do desenvolvimento; b) via de desenvolvimento individual: exige estudos não clínicos reduzidos e clínicos comparativos somente na fase III, do tipo não inferioridade.

Uma categoria existente na legislação brasileira é o **produto biológico não novo ou conhecido**, que corresponde ao medicamento biológico contendo molécula com atividade biológica conhecida, já registrado no Brasil. Essa categoria abrange os medicamentos registrados pelas vias de desenvolvimento individual e desenvolvimento por comparabilidade, e aqueles registrados antes da RDC nº 55/2010^{19,22,23}.

Diferente da FDA e EMA, a regulamentação de medicamentos biológicos da Anvisa não adota o termo **biossimilar**¹⁹. Entretanto, para orientar o sistema produtivo e os profissionais de saúde, a Anvisa publicou nota de esclarecimento que define produtos biológicos conhecidos internacionalmente como **biossimilares** aqueles registrados no Brasil pela via de comparabilidade²³ preconizada na RDC nº 55/2010¹⁹. A **Figura 1** apresenta uma comparação do desenvolvimento de medicamentos biológico novo e biossimilar.

Figura 1 - Comparação do desenvolvimento de medicamentos biológico novo e biossimilar



Compreendendo os biossimilares

Os medicamentos biológicos, em consequência da complexidade tecnológica de sua produção, apresentam custo elevado e representam parcela importante do orçamento dos sistemas nacionais de saúde. É crescente a pressão para ampliar o acesso a esses medicamentos, sendo a adoção dos biossimilares uma alternativa para os sistemas de saúde, visto que esses últimos têm potencial de redução de custo do tratamento^{24,25}. Entretanto, essa ampliação do acesso deve levar em consideração a segurança do paciente²³. Nesse sentido, agências reguladoras e associações médicas ao redor do mundo enfrentam o desafio de estabelecer regras para a determinação do grau de similaridade de um biossimilar com seu produto biológico comparador²¹.

A aprovação de um biossimilar é baseada na demonstração da biossimilaridade, que confirma que o medicamento biossimilar é altamente similar ao medicamento biológico de referência e não apresenta diferença clinicamente significativa em termos de eficácia, segurança, pureza e potência. A determinação da biossimilaridade

é baseada na totalidade da evidência identificada durante o processo de desenvolvimento do biossimilar, que segue uma abordagem de aprovação sequencial (*stepwise approach*) de comparação com o produto biológico de referência^{9,6,14,18,21}. O **Quadro 3** apresenta uma comparação entre as vias de desenvolvimento.

Quadro 3 - Vias de desenvolvimento de medicamentos biológicos

	Medicamento biológico inovador ou de referência	Medicamento biológico registrado via desenvolvimento Individual	Biossimilar
Registro	Medicamento novo	Via de desenvolvimento: Individual	Via de desenvolvimento: por comparabilidade
Estudo não clínico	Relatório completo	A extensão pode ser reduzida em função das características da molécula e mecanismo de ação	Farmacodinâmica Toxicidade cumulativa Cinética de toxicidade
Estudo de Imunogenicidade	Necessário	Necessário	Necessário
Estudo clínico Fase I	Protocolo e relatório completos	Se necessário Não são obrigatoriamente comparativos	Farmacocinética Farmacodinâmica
Estudo clínico Fase II	Protocolo e relatório completos	Se necessário Não são obrigatoriamente comparativos	Farmacocinética Farmacodinâmica
Estudo clínico Fase III	Protocolo e Relatório completos	Estudos comparativos (não inferioridade, equivalência clínica ou superioridade) em relação ao medicamento biológico novo	Estudo pivotal de segurança e eficácia comparativo entre medicamento biológico e medicamento biológico comparador Delineamento e poder estatístico para detectar diferenças significativas entre o medicamento biológico e o medicamento biológico comparador
Comparação com biológico de referência	Não aplica	Não é exigido	Exigido
Intercambialidade	Não regulamentada	Não regulamentada	Não regulamentada
Extensão de indicação	Não aplica	Não é possível	Possível
Nomenclatura	DCB	Mesma DCB do inovador	Mesma DCB do inovador
Nome comercial	SIM	Diferente do inovador	Diferente do inovador
Via de administração	Frequentemente parenteral	Mesma do inovador	Mesma do inovador
Texto bula Paciente	Padrão	Padrão	Padrão
Texto bula Profissional de Saúde	Padrão	Padrão	Padrão + Texto padrão na seção resultado de eficácia “(Nome comercial do Biossimilar) é um medicamento biológico desenvolvido pela via de comparabilidade (biossimilar). O programa de desenvolvimento do produto foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o (Nome comercial do Biossimilar) e o (Nome comercial do Biológico Referência)”
Plano de minimização de riscos	Necessário	Necessário	Necessário

Para o desenvolvimento clínico, um produto candidato a biossimilar deve ter a mesma sequência primária de aminoácidos e ser altamente similar ao produto de referência em termos da estrutura e função. O candidato a biossimilar deve, também, demonstrar atividade biológica altamente similar e dependente do mesmo mecanismo de ação do medicamento biológico de referência^{6,8,14,18}. A demonstração de similaridade estrutural e funcional com o medicamento biológico de referência **reduz a extensão de estudos clínicos e pré-clínicos que devem ser realizados**.

Após demonstrar similaridade funcional e analítica do medicamento biológico de referência, **estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos não clínicos são realizados** e direcionados a responder às incertezas restantes quanto à similaridade entre o candidato a biossimilar e o medicamento biológico de referência. Adicionalmente, são desenvolvidos **estudos de toxicidade animal que também devem demonstrar alta similaridade entre as moléculas quanto à exposição ao fármaco, a resposta terapêutica e a avaliação de imunogenicidade**. A última etapa consiste em estudos clínicos comparativos para demonstrar eficácia farmacológica (farmacocinética / farmacodinâmica) e clínica (segurança, eficácia e imunogenicidade) similar ao medicamento comparador^{6,8,18}.

Enquanto os medicamentos biológicos inovadores são usualmente avaliados em ensaios clínicos controlados, delineados para mostrar superioridade, o objetivo dos ensaios clínicos de biossimilares é estabelecer uma prova de qualidade e similaridade em relação à farmacocinética e eficácia. Os ensaios clínicos de biossimilares são também elaborados com direcionamento para identificar diferenças relativas ao produto entre o biossimilar e o inovador⁶.

O biossimilar apresenta a mesma via de administração e dose do biológico inovador. Entretanto, diferenças na formulação e no método de administração podem ser permitidas se não houver efeito na segurança e eficácia do medicamento^{6,18}. É importante ressaltar que **biossimilar não é um genérico de medicamento biológico**, pois a estrutura do fármaco não é idêntica, apenas altamente similar e não apresenta bioequivalência^{6,8,13,20,21,22}.

Medicamento biológico registrado por via de desenvolvimento individual não deve ser confundido com medicamento biossimilar, pois esse tipo de medicamento não é uma cópia com alta similaridade e não cumpre com os demais requisitos de biossimilaridade^{6,8}. Esses medicamentos podem apresentar risco potencial para a segurança do paciente e para a efetividade do fármaco, pois é uma cópia intencional cuja qualidade e perfil não foram caracterizados e comparados com o medicamento biológico inovador⁸.

Desafios para o uso de biossimilares na prática clínica: nomenclatura, intercambialidade e extrapolação de indicação

Não há consenso da necessidade de uma Denominação Comum Internacional (DCI) diferente para o medicamento biossimilar e para o biológico inovador. O emprego de DCI distintas é uma medida que poderia facilitar a farmacovigilância e a rastreabilidade, além de reduzir a possibilidade de troca inapropriada ou inadvertida quando ambos os medicamentos possuem a mesma DCI⁸.

A OMS propôs um sistema que consiste na atribuição de quatro letras qualificadoras para os medicamentos biológicos (consoantes selecionadas por randomização desprovidas de significado). As letras são atribuídas como sufixo a todos os biológicos, incluindo os biossimilares, que possuem uma DCI ou são elegíveis a possuir uma DCI⁸.

No Brasil e na Europa, um medicamento biossimilar e um biológico inovador possuem a mesma DCI^{8,23-25}. Por exemplo, no Brasil, o inovador Clexane[®] e seu biossimilar Heparinox[®] possuem a DCI “enoxaparina sódica”; a informação que a Heparinox[®] é um biossimilar somente consta na seção “resultados de eficácia” da bula destinada ao profissional de saúde²⁶. Em consonância com a OMS, a FDA recomenda

a adição de sufixo diferenciador desprovido de significado para todos os biológicos novos ou previamente licenciados⁸.

Em vários países, a identificação do biossimilar ainda permanecerá como desafio até que uma harmonização da nomenclatura ocorra¹⁸. A magnitude do problema no Brasil é ainda maior considerando a particularidade de existir, no mercado farmacêutico, o biossimilar, o biológico inovador e o biológico registrado por desenvolvimento individual. A criticidade é maior ainda quando considera a existência de biológicos que foram registrados antes da RDC nº 55/2010, para os quais não há informações sobre a realização da análise de comparabilidade²². Nesse cenário, para garantir o uso seguro desses medicamentos, é importante identificar se foram submetidos ao processo de avaliação de biossimilaridade definido pela agência reguladora.

Quanto à intercambialidade, sua definição é importante, pois orienta e contribui para a segurança das seguintes situações que podem ocorrer na prática clínica: 1) mudança do medicamento referência para o biossimilar ou vice-versa (decisão do prescritor quando os medicamentos possuem o

mesmo efeito terapêutico); 2) substituição automática (prática de a farmácia substituir, no momento da dispensação, um medicamento por outro que seja intercambiável e equivalente sem prévia consulta ao prescritor)⁹. Para que ela seja autorizada, as agências regulatórias de medicamentos exigem avaliações do biossimilar que demonstrem que os resultados clínicos são os mesmos do biológico inovador em qualquer paciente e a eficácia, ou segurança com a alternância, ou mudança entre os dois medicamentos não apresenta risco superior ao obtido com o uso contínuo do biológico inovador. A FDA realiza avaliação de intercambialidade, conforme exigências que variam de acordo com a complexidade estrutural e funcional do biofármaco, a imunogenicidade e a duração da utilização. Um biossimilar intercambiável pode ser substituído pelo medicamento de referência sem a intermediação do prescritor em parte considerável dos estados norte-americanos^{6,8,13}. Já para a Anvisa e para a EMA ainda não há definição clara quanto à intercambialidade de biossimilares apesar de, na Europa, a agência reguladora de medicamentos de cada país membro da União Europeia poder determinar ou não a intercambialidade segundo seu marco regulatório^{8,10}.

Frente à falta de harmonização sobre intercambialidade no mundo, ainda são necessárias evidências oriundas de investigações com delineamentos e poder estatístico adequados que comprovem que a intercambialidade não compromete a segurança e nem reduz a eficácia^{6,8,9,24,27}. Em uma revisão sistemática que avaliou o impacto na eficácia, segurança e resultados clínicos decorrentes da mudança de medicamentos biológicos de referência para biossimilares, não foram identificados relatos de aumento de eventos de segurança e nem perda de eficácia resultantes dessa troca, enfatizando que pacientes e profissionais de saúde não devem considerar a intercambialidade como um problema²⁸. Entretanto, em outra revisão sistemática, na qual foi identificada a ausência de diferenças no perfil de segurança e eficácia de biossimilares e medicamentos biológicos de referência, foram destacadas lacunas nas evidências relativas à segurança do processo de intercambialidade. Para melhorar a qualidade da evidência e orientar o

processo de tomada de decisão relativo à intercambialidade, os autores recomendaram a realização de ensaios clínicos e estudos de farmacovigilância com longos períodos de acompanhamento²⁷. Estudos observacionais com dados de mundo real também são sugeridos para ampliar a evidência dos estudos pré-comercialização²⁹.

Além da intercambialidade, a extrapolação de indicação é uma questão relevante para medicamentos biológicos, e está prevista nas diretrizes da FDA e da EMA que regulamentam biossimilares. O processo consiste na extrapolação de dados clínicos para fundamentar a aprovação de um biossimilar para uma indicação que não foi constatada no ensaio clínico comparativo do seu processo de registro, mas para a qual o biológico de referência é aprovado. Entretanto, a extrapolação deve ser justificada cientificamente e baseada na totalidade de evidências oriundas de todos os estágios de desenvolvimento do biossimilar⁸. A racionalidade científica para a extrapolação de indicação deve considerar:

- que o mecanismo de ação seja o mesmo e bem compreendido;
- que os ensaios clínicos comparativos tenham sido realizados em ambientes sensíveis com diferenças potenciais em eficácia, segurança e imunogenicidade;
- a diferença na relação risco-benefício entre a indicação estudada e a não estudada;
- as diferenças entre as populações de pacientes com as indicações; e
- o potencial risco para a segurança do paciente na avaliação da justificativa para extrapolação²⁴.

A orientação e incentivo à produção, pesquisa e regulamentação de medicamentos biológicos perpassam pela formulação de diretrizes ou políticas em cada país, que tenha como foco as especificidades desses medicamentos. No Brasil, a possibilidade de formulação de uma Política Nacional de Medicamentos Biológicos vem sendo discutida, visando propor diretrizes para a ampliação do acesso e promoção do uso racional desses medicamentos (Leia o [Relatório do Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde para mais informações](#))³⁰.

Orientações para uso seguro de medicamento biológico na prática clínica

É importante identificar os fatores intrínsecos ao fármaco, ao paciente, bem como aqueles relativos ao processo de utilização nos estabelecimentos de saúde (ambulatórios, centros de infusão e hospitais) que podem influenciar na segurança do uso de medicamentos biológicos. No **Quadro 4**, são apresentados esses fatores contextualizados para a realidade atual do sistema de saúde e estratégias para o uso seguro desses medicamentos.

Quadro 4 - Práticas seguras no uso de medicamentos biológicos

Fabricantes de medicamentos biológicos

Nomenclatura do fármaco

No registro do fármaco, considerar grafia e sons semelhantes como fatores de risco para erros de medicação.

Ex.: há relatos de casos de sobre dosagem resultando em óbito devido à troca entre trastuzumabe e trastuzumabe-entansina, no Canadá e nos Estados Unidos. A dose máxima do trastuzumabe é duas vezes maior que a dose de trastuzumabe-entansina.³¹

Design da embalagem pela indústria

- Desenvolver embalagens com cores e *designs* gráficos diferentes para as diversas especialidades farmacêuticas, destacando-se os nomes comerciais e fabricantes.
- As embalagens devem diferenciar, de forma clara, a dose, nome do fármaco e nome comercial. Essa diferenciação também deve ser garantida nos medicamentos produzidos e adquiridos pelo SUS.

Bula do profissional de saúde

Assegurar que os fabricantes de medicamentos biossimilares incluam, na seção “Resultados de Eficácia” da bula para o profissional de saúde, a seguinte informação: “o programa de desenvolvimento do medicamento foi projetado para demonstrar a comparabilidade entre o biossimilar e o biológico comparador.”

Prescrição

- Utilizar a Denominação Comum Brasileira (DCB) nas prescrições de medicamentos biológicos inovadores, biossimilares e medicamentos biológicos registrados por desenvolvimento individual.
- Sempre que possível, incluir na prescrição o nome comercial de biossimilares e de medicamentos biológicos registrados por desenvolvimento individual.
- Expressar a concentração dos medicamentos por extenso³².

Ex.: abreviaturas U (unidades) ou UI (unidades internacionais), mg (miligramas) ou µg (microgramas) oferecem risco de equívoco de interpretação e conseqüente erro de dose.

- Não expressar doses sem a utilização do zero antes da casa decimal; ou seja, à esquerda do número³².

Ex.: nunca escrever “5 miligramas”; escrever sempre “0,5 miligramas”.

- Não expressar doses utilizando o zero após a casa decimal; ou seja, à direita do número quando esse for inteiro.

Ex.: nunca escrever “5,0 mililitros”; escrever sempre “5 mililitros”³².

- Garantir que a substituição seja realizada observando as especificidades e a evolução do tratamento do paciente, bem como os critérios definidos pelo médico e pelo gestor do sistema de saúde^{7,23,24}.

Armazenamento

Os medicamentos biológicos podem sofrer desnaturação quando submetidos à temperatura fora da preconizada e apresentar sensibilidade à luz^{33,34}.

- Garantir os requisitos específicos de armazenamento de cada medicamento e identificar os fotossensíveis³³.
- Garantir o armazenamento e a distribuição separada dos lotes de medicamento biológico de referência e biossimilar.

Instituições, profissionais de saúde e pacientes

Quadro 4 - Práticas seguras no uso de medicamentos biológicos (continuação)**Dispensação**

- Registrar as especialidades farmacêuticas que cada paciente está utilizando e o lote.
- Desenvolver sistemas operacionais de tecnologia da informação que permitam a gestão e rastreabilidade de diferentes versões de produtos biológicos, quando necessário³⁴.
- Orientar o paciente sobre biossimilares e outras particularidades dos medicamentos biológicos, utilizando terminologia adequada conforme seu nível de letramento em saúde.
- Orientar o paciente sobre o transporte e armazenamento correto do medicamento no domicílio.

Preparo

- Seguir as orientações relativas à agitação, reconstituição e estabilidade do medicamento. A mistura inadequada do diluente com o pó liofilizado durante a reconstituição e, principalmente, a agitação intensa, pode causar desnaturação proteica³⁴.
- Observar os requisitos de técnica asséptica para preparo dos medicamentos parenterais.
- Evitar o transporte do medicamento por tubos pneumáticos em hospitais e centros de infusão.
- Verificar estabilidade e compatibilidade dos medicamentos com as seringas e bolsas utilizadas na sua administração, conforme orientações do fabricante e referências sobre o assunto.
- Identificar os medicamentos comercializados em frasco de dose única.
- Não reaproveitar medicamentos em frasco de dose única, pois não apresentam conservante na formulação e o seu reaproveitamento pode comprometer a esterilidade, causar eventos adversos no sítio de administração ou aumentar o risco de infecção ao paciente³⁴.

Obs.: em estabelecimentos de saúde que possuem infraestrutura física e equipamentos adequados para o preparo/manipulação estéril de medicamentos, o conteúdo de um mesmo frasco poderá ser utilizado para mais de um paciente, observando a estabilidade do medicamento.

- Reconstituir prioritariamente com o diluente que acompanha o medicamento ou com diluente compatível com o biofármaco.
- Medicamentos biológicos são incompatíveis com conservantes presentes na formulação de diluentes como água bacteriostática³⁴.

Administração

A atenção às especificidades no processo de administração de medicamentos biológicos pode contribuir para a prevenção de reações imunológicas e reações adversas graves^{34,35}.

- Identificar o paciente e o seu diagnóstico, pois alguns medicamentos biológicos apresentam múltiplas indicações que demandam doses e intervalos de administração específicos³⁵.
- Verificar a dose prescrita, observando a forma correta de expressão da concentração e a indicação.
- Elaborar e seguir protocolo de prevenção e tratamento de reações infusionais ou no sítio de administração para os fármacos que demandam essa estratégia³⁵.
- Monitorar o paciente principalmente quanto à ocorrência de reações infusionais ou no sítio de administração³⁵.

Monitorização

- Orientar o paciente para relatar reações tardias que podem ocorrer após a infusão/administração.
- Monitorar marcadores bioquímicos, sinais e sintomas adequados para identificar reações adversas induzidas pelo medicamento biológico.
- Notificar eventos adversos relacionados aos medicamentos por meio do sistema de farmacovigilância VigiMed ou estratégia de notificação do serviço de saúde.
- Notificar queixas técnicas relativas ao medicamento via Notivisa. Caso a queixa técnica esteja associada a um evento adverso, a notificação deve ser realizada via VigiMed.

Educação de profissionais de saúde e pacientes

Investir e incentivar a educação de profissionais de saúde e pacientes a respeito dos medicamentos biológicos, incluindo informações sobre sua segurança, parâmetros de monitorização e limitações quanto à intercambialidade.

Eventos adversos a medicamentos biossimilares

O perfil de segurança de medicamentos biológicos abrange reações adversas relacionadas à ação farmacológica e reações imunológicas como imunogenicidade e reações no sítio de administração. Diferente dos medicamentos sintéticos, os eventos adversos dos medicamentos biológicos são mais frequentemente causados por efeitos farmacodinâmicos, também denominados risco no alvo (“*on target risks*”). Por exemplo, imunomoduladores biológicos estão associados a infecções graves, incluindo reativação de tuberculose, neoplasias, leucoencefalopatia multifocal progressiva, bem como complicação de cicatrização de feridas ou eventos tromboembólicos e farmacodermias⁹.

Muitos biofármacos, como os anticorpos monoclonais, têm meia vida longa e duração de ação maior em comparação aos fármacos sintéticos. Além disso, frequentemente são medicamentos parenterais associados a reações de hipersensibilidade cutânea moderadas⁹. Dessa forma, a imunogenicidade é uma preocupação importante em relação à segurança dos medicamentos biológicos, incluindo hipersensibilidade moderada, reações infusoriais ou reações cruzadas com moléculas endógenas^{9,11,35,36}. A indução de imunogenicidade pode ocorrer por substâncias ativas, modificação estrutural, agregação proteica e fatores do paciente, como comorbidades, fatores genéticos e medicamentos expostos previamente ou utilizados concomitantemente⁹.

A imunogenicidade pode ter como consequência a perda de efetividade ou síndrome de deficiência (ex.: trombocitopenia como resultado do bloqueio da trombopoetina endógena por anticorpos neutralizantes após tratamento com trombopoetina recombinante ou anticorpo neutralizante com hormônio de crescimento neutralizante)⁹. Reações imunológicas relacionadas aos medicamentos biológicos também incluem reações inflamatórias sistêmicas, como síndrome de liberação de citocinas ou tempestade de citocinas. A síndrome de liberação de citocinas ocorre como resultado de uma intensa ativação imunológica e liberação de citocinas inflamatórias, sendo descrita para vários medicamentos em uso clínico⁹. Desde 2017, está disponível o tocilizumabe como antídoto para uso em pacientes que apresentam síndrome de liberação de citocinas induzida por células T de receptores de antígenos quiméricos grave ou que ameaça a vida⁹.

É preciso destacar que no processo de utilização de um medicamento pode, também, ocorrer o efeito nocebo, equivalente negativo do efeito placebo. Expectativas negativas durante o tratamento podem reduzir a efetividade de um medicamento ou aumentar a percepção dos efeitos adversos experimentados pelos pacientes, impactando negativamente a adesão e os resultados do tratamento^{20, 37-39}. Perspectivas negativas dos profissionais de saúde também podem influenciar os pacientes^{20, 40, 41}. Logo, o efeito nocebo no uso de medicamentos biológicos não deve ser negligenciado.

Farmacovigilância

Em função da complexidade estrutural das especificidades do processo produtivo e perfil de estabilidade de medicamentos biológicos, bem como as diferenças potenciais entre biológico inovador e biossimilares, o paradigma da farmacovigilância de medicamentos sintéticos não se aplica integralmente a esses medicamentos^{9,11,34,42}. Nos instrumentos de coleta de dados, devem ser incluídas informações específicas para biossimilares e relevantes para orientar a análise de causalidade como: caracterização do medicamento (biossimilar, comparador ou inovador); intercambialidade, imunogenicidade tardia ou imediata, rastreabilidade, intensidade da resposta terapêutica em comparação com o inovador^{9,27}. Além disso, pacientes tratados com medicamentos biológicos geralmente estão em polifarmacoterapia e apresentam doenças graves ou que ameaçam a vida, o que dificulta a análise de causalidade, e também deve ser levado em consideração e devidamente documentado⁹.

Na fase pós-registro do medicamento biológico, a variabilidade na sua produção ao longo do tempo é uma importante preocupação. Para acompanhar os eventos adversos que podem ser originados dessa variabilidade, é importante assegurar a identificação do produto biológico, assim como a rastreabilidade do lote durante sua utilização clínica. Profissionais de saúde devem ser orientados a implementar mecanismos que propiciem a rastreabilidade do lote e a identificação da categoria do medicamento biológico nos serviços de saúde, bem como a inclusão dessas informações na notificação de eventos adversos^{4, 9, 11}. No Brasil, a estratégia de notificação voluntária espontânea pode ser incentivada e aprimorada aproveitando a sistemática do VigimEd da Anvisa⁴³.

A farmacovigilância também deve ser realizada com o emprego de métodos de vigilância ativa, que consistem na análise retrospectiva de prontuários de pacientes em serviços de saúde sentinela selecionados para fármacos ou doenças específicas, bem como monitorização de eventos adversos a medicamentos específicos e inquérito de pacientes utilizando base de dados de registro de pacientes¹¹.

O plano de minimização de risco é uma estratégia proativa em farmacovigilância, que consiste na avaliação do risco/benefício de um medicamento, identificando, caracterizando, prevenindo ou minimizando riscos, incluindo a avaliação da efetividade destas intervenções^{44, 45}. O processo de um plano de minimização de risco é interativo e consiste na avaliação da relação risco/benefício para pacientes que iniciarão um novo tratamento, além de monitorizar a segurança dos pacientes durante o período, para garantir uso seguro e apropriado do medicamento³⁴⁻³⁶. Essa estratégia de farmacovigilância é descrita como efetiva para ampliar o conhecimento sobre a segurança de medicamentos biológicos, incluindo os biossimilares^{9, 4}. A Anvisa determina que as indústrias farmacêuticas no Brasil desenvolvam Plano de Minimização de Risco para os medicamentos registrados⁴⁵.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2017. [acesso em mai 2020]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-globaleffort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>
2. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Desafio global de segurança do paciente: medicação sem danos [Internet]. Boletim ISMP Brasil. 2018;7(1):1-8. [acesso em mai 2020]. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/02/ISMPBrasilDesafioGlobal.pdf>
3. World Health Organization. Medication without harm - global patient safety challenge on medication safety [Internet] Geneva: World Health Organization, 2017. [acesso em mai 2020] Disponível em: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>
4. Pasina L, Casadei G, Nobili A. Biological agents and biosimilars: Essential information for the internist. *Eur J Intern Med.* 2016;33:28-35. doi:10.1016/j.ejim.2016.06.005
5. Vermeer NS, Giezen TJ, Zastavnik S, Wolff-Holz E, Hidalgo-Simon A. Identifiability of Biologicals in Adverse Drug Reaction Reports Received From European Clinical Practice. *ClinPharmacolTher.* 2019;105(4):962-969. doi:10.1002/cpt.1310
6. Janjigian YY, Bissig M, Curigliano G, Coppola J, Latymer M. Talking to patients about biosimilars. *Future Oncol.* 2018;14(23):2403-2414. doi:10.2217/fo-2018-0044
7. McKinnon R, Ward M. Safety considerations of biosimilars. *AustPrescr.* 2016;39(6):188-189. doi:10.18773/austprescr.2016.08
8. Stevenson JG, Popovian R, Jacobs I, Hurst S, Shane LG. Biosimilars: Practical Considerations for Pharmacists. *Ann Pharmacother.* 2017;51(7):590-602. doi:10.1177/1060028017690743
9. Ingrassiotta Y, Cutroneo PM, Marcianò I, Giezen T, Atzeni F, Trifirò G. Safety of Biologics, Including Biosimilars: Perspectives on Current Status and Future Direction. *DrugSaf.* 2018;41(11):1013-1022. doi:10.1007/s40264-018-0684-9.
10. Portela MDCC, Sinogas C, Albuquerque de Almeida F, Baptista-Leite R, Castro-Caldas A. Biologicals and biosimilars: safety issues in Europe. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(7):871-877. doi:10.1080/14712598.2017.1330409
11. Felix T, Jordan JB, Akers C, Patel B, Drago D. Current state of biologic pharmacovigilance in the European Union: improvements are needed. *Expert Opin Drug Saf.* 2019;18(3):231-240. doi:10.1080/14740338.2019.1577818
12. Jarrett S, Dingermann T. Biosimilars Are Here: A Hospital Pharmacist's Guide to Educating Health Care Professionals on Biosimilars. *Hosp Pharm.* 2015;50(10):884-893. doi:10.1310/hpj5010-884
13. U.S. Food and Drug Administration. Biological Product Definitions. 2020. . [acesso em mai 2020]. Disponível em: <https://www.fda.gov/media/108557/download06> may 2020
14. Crommelin DJA, SHAH VP. Regulatory Framework for Biosimilars. In :Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B (Ed). *Pharmaceutical Biotechnology Fundamental and Applications Fifth ed*, p. 265-274, Cham: Springer, 2019.
15. Walsh G. Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. *Eur J Pharm Sci.* 2002;15(2):135-138. doi:10.1016/s0928-0987(01)00222-6
16. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2014. *Nat Biotechnol.* 2014;32(10):992-1000. doi:10.1038/nbt.3040
17. Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2018. *Nat Biotechnol.* 2018;36(12):1136-1145. doi:10.1038/nbt.4305
18. Declerck P, Danesi R, Petersel D, Jacobs I. The Language of Biosimilars: Clarification, Definitions, and Regulatory Aspects. *Drugs.* 2017;77(6):671-677. doi:10.1007/s40265-017-0717-1.
19. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 55, de 16 de dezembro de 2010. Diário Oficial da União 2010; 17 dez. [acesso em mai 2020]. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2010/res005516122010.html>
20. Pagani E. Why are biosimilars much more complex than generics?. *Einstein (Sao Paulo).* 2019;17(1):eED4836. Published 2019 Feb 25. doi:10.31744/einsteinjournal/2019ED4836
21. Scheinberg MA, Felix PAO, Kos IA, Andrade MA, Azevedo VF. Partnership for productive development of biosimilar products: perspectives of access to biological products in the Brazilian market. *Einstein (Sao Paulo).* 2018;16(3):eRW4175. Published 2018 Sep 17. doi:10.1590/S1679-45082018RW4175
22. Ferreira Neto PTP, Nunes PHC, Vargas MA. Intercambialidade de produtos biológicos no Sistema Único de Saúde (SUS): principais desafios regulatórios *CadSaude Publica.* 2019;35(10):e00053519. Published 2019 Oct 14. doi:10.1590/0102-311X00053519
23. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota de Esclarecimento nº 003/2017/GPBIO/GGMED/ANVISA - Revisada. [acesso em mai 2020]. Disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33836/4095801/Nota+de+esclarecimento+003+de+2017+-+Medicamentos+Bio%3%B3gicos/0774f2d7-5c83-45b7-832d-37efdf21790c>
24. Kowalski SC, Benavides JA, Roa PAB, et al. PANLAR consensus statement on biosimilars [published correction appears in *Clin Rheumatol.* 2019 May 20;.:Roa PA [corrected to Beltrán PA], Soto LD [corrected to Diaz-Coto JF]]. *Clin Rheumatol.* 2019;38(5):1485-1496. doi:10.1007/s10067-019-04496-3.
25. Heredia E, Ribeiro A. Discounts Offered by first and Subsequent Biosimilars in the US, EU and Latam: Impact Trends of Originator Starting Price, Market Dynamics and Regulations. *Value in Health.* 2018;21:S103-S104.
26. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Anvisa Consulta medicamentos registrados. [acesso em mai 2020] Disponível em : <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/25351302028201690/?nomeProduto=Heparinox> .
27. McKinnon RA, Cook M, Liauw W, et al. Biosimilarity and Interchangeability: Principles and Evidence: A Systematic Review. *BioDrugs.*

REFERÊNCIAS

- 2018;32(1):27-52. doi:10.1007/s40259-017-0256-z
28. Cohen HP, Blauvelt A, Rifkin RM, Danese S, Gokhale SB, Woollett G. Switching Reference Medicines to Biosimilars: A Systematic Literature Review of Clinical Outcomes. *Drugs*. 2018;78(4):463-478. doi:10.1007/s40265-018-0881-y.
 29. Trifirò G, Marcianò I, Ingrassiotta Y. Interchangeability of biosimilar and biological reference product: updated regulatory positions and pre- and post-marketing evidence. *Expert OpinBiolTher*. 2018;18(3):309-315. doi:10.1080/14712598.2018.1410134
 30. Brasil .Ministério da Saúde .Relatório final do Grupo de Trabalho para discussão e formulação da Política Nacional de Medicamentos Biológicos no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). .[internet] 2019. [acesso em 27 ago 2020].Disponível em: <https://www.saude.gov.br/images/pdf/2019/setembro/30/Relatorio-final-GT-Bio.pdf>
 31. ISMP Canada Safety Bulletin. Look-Alike / Sound-Alike ALERT:trastuzumab emtansine (Kadcyla) and trastuzumab (Herceptin 2013, 13 • 10 (4): 6-8.
 32. ISMP Brasil. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Erros de medicação associados a abreviaturas, siglas e símbolos [Internet]. *Boletim ISMP Brasil*. 2015;4(2):1-7. [acesso em jul2020]. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/07/V4N2.pdf>
 33. Ventola CL. Evaluation of Biosimilars for Formulary Inclusion: Factors for Consideration by P&T Committees. *P T*. 2015;40(10):680-689.
 34. Sindelar RD. Dispensing Biotechnology Products : Handling, Professional Education, and Product Information. In: Crommelin DJA, Sindelar RD, Meibohm B(Ed). *Pharmaceutical Biotechnology Fundamental and Applications Fifth ed* p. 265-274, Cham: Springer, 2019.
 35. Thomaidou E, Ramot Y. Injection site reactions with the use of biological agents. *Dermatol Ther*. 2019;32(2):e12817. doi:10.1111/dth.12817
 36. Singh A, Kalaivani M, Srivastava S, Goyal RK, Gupta SK. Postmarketing Safety of Biosimilars: Current Status, Challenges, and Opportunities in the Spontaneous Reporting System [published online ahead of print, 2019 Sep 26]. *TherInnovRegul Sci*. 2019;2168479019872144. doi:10.1177/2168479019872144Parte inferior do formulário
 37. Boone NW, Liu L, Romberg-Camps MJ, Duijsens L, Houwen C, van der Kuy PHM, et al. The nocebo effect challenges the non-medical infliximab switch in practice. *Eur J Clin Pharmacol* 2018; 74:655-61.
 38. Nikiphorou E, Kautiainen H, Hannonen P, Asikainen J, Kokko A, Rannio T, et al. Clinical effectiveness of CT-P13 (Infliximab biosimilar) used as a switch from Remicade (infliximab) in patients with established rheumatic disease. Report of clinical experience based on prospective observational data. *Expert OpinBiolTher* 2015; 15:1677-83.
 39. Tweehuysen L, van den Bemt BJF, van Ingen IL, de Jong AJL, van derLaan WH, van den Hoogen FHJ, et al. Subjective complaints as the main reason for biosimilar discontinuation after open-label transition from reference infliximab to biosimilar infliximab. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70:60-8.
 40. Faasse K, Petrie KJ. The nocebo effect: patient expectations and medication side effects. *Postgrad Med J* 2013; 89:540-6.
 41. Rezk MF, Pieper B. Treatment outcomes with biosimilars: be aware of the nocebo effect. *RheumatolTher* 2017; 4:209-18.2):1-7.
 42. Garcia R. Os dilemas e desafios na farmacovigilância dos medicamentos biológicos no Brasil. *J. Assist. Farmac. Farmacoecoon*. 2016; 2:39-43.
 43. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Vigimed .[acesso em mai 2020]. Disponível em : <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>.
 44. Botelho SF, Reis AM. Pharmacovigilance risk mitigation plans: action in public health to promote the safe use of medication. *CienSaude Colet*. 2015;20(12):3897-3905. doi:10.1590/1413-812320152012.16442014.
 45. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução – RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano. *Diário Oficial da União, Brasília*, 11 fev. 2009. [acesso em mai 2020] Disponível em : <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2009/res000410022009.html>.