383X0571

28. 11. 83 Jornal Oficial das Comunidades Europeias N.º L 332/11

RECOMENDAÇÃO DO CONSELHO

de 26 de Outubro de 1983

relativa aos ensaios com vista à colocação no mercado das especialidades farmacêuticas

(83/571/CEE)

O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 235.º,

Tendo em conta a proposta da Comissão,

Tendo em conta o parecer do Parlamento Europeu (1),

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social (2),

Considerando que a Directiva 65/65/CEE (3) iniciou a aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas dos Estados-membros e que as Directivas 75/318/CEE (4) e 75/319/CEE (5) prosseguiram esta aproximação e desenvolveram os princípios enunciados na Directiva 65/65/CEE.

Considerando nomeadamente que a Directiva 75/318/CEE fornece um quadro geral para a experimenção das especialidades farmacêuticas, enumera os vários tipos de ensaios que devem ser efectuados e refere determinados princípios para a instrução dos pedidos de autorização de colocação no mercado ;

Considerando que a experiência demonstrou que a condução e o conteúdo dos ensaios devem ser indicados com maior precisão, de modo a permitir uma aplicação idêntica das directivas comunitárias aquando da condução dos ensaios e aquando do exame dos pedidos pelas autoridades nacionais ;

Considerando que são necessárias, por conseguinte, notas explicativas para evitar as divergências de apreciação na aplicação das normas e protocolos referidos pela Directiva 75/318/CEE ; que as mesmas contribuirão para favorecer a livre circulação das especialidades farmacêuticas ;

Considerando que os ensaios destinados a avaliar a qualidade, a segurança e a eficácia das especialidades farmacêuticas devem ser constantemente adaptados ao estado dos conhecimentos científicos e técnicos sem, contudo, provocarem um desperdício dos recursos nem uma utilização dos animais de laboratório para além do estritamente necessário ;

Considerando que é, pois, extremamente conveniente que, por um lado, as notas explicativas sejam periodicamente revistas para tomar em consideração o estado da técnica e que, por outro lado, novas notas explicativas sejam elaboradas segundo as prioridades que se impõem, de acordo com as autoridades nacionais ;

Considerando que tal progresso na harmonização, necessária no plano comunitário, favorecerá igualmente o reconhecimento, no plano internacional, dos ensaios de medicamentos realizados segundo estas notas, e contribuirá, assim, para evitar a repetição das experimentações tendo em vista a exportação para países terceiros ;

Considerando que o Comité Farmacêutico e o Comité das Especialidades Farmacêuticas foram consultados sobre as medidas que são objecto da presente recomendação,

RECOMENDA AOS ESTADOS-MEMBROS :

1. Que velem por que os requerentes de autorizações de colocação no mercado de especialidades farmacêuticas respeitem, durante os ensaios e na apresentação dos resultados, os princípios e a metodologia das notas explicativas que constam dos anexos ;
2. Que instruam e avaliem, em conformidade com estas notas explicativas, os pedidos de autorização de colocação no mercado.

Feito no Luxemburgo em 26 de Outubro de 1983.

Pelo Conselho

O Presidente

G. MORAITIS

(1) JO n.º C 287 de 9.11.1981, p. 127.
(2) JO n.º C 189 de 30.7.1981, p. 39.
(3) JO n.º 22 de 9.2.1965, p. 369/65.
(4) JO n.º L 147 de 9.6.1975, p. 1.
(5) JO n.º L 147 de 9.6.1975, p. 13.

ANEXO I

TOXICIDADE POR ADMINISTRAÇÃO REPETIDA

Nota explicativa para aplicação da Segunda Parte, Capítulo I, Secção B, ponto 2, do Anexo da Directiva 75/318/CEE, com vista à autorização de colocação no mercado de um novo medicamento

1. INTRODUÇÃO

A finalidade destes estudos é a obtenção de informações relativas à toxicidade de um produto nos casos em que esteja prevista uma exposição repetida a este medicamento, de modo a permitir a avaliação dos riscos resultantes da sua administração terapêutica, tendo em conta os produtos de biotransformação.

A duração destes estudos será en função da utilização preconizada no ser humano ou da duração prevista da exposição humana. Os períodos seguintes de administração são propostos a título de orientação, para pôr em correlação a duração dos estudos de toxicidade crónica com a duração prevista da exposição ao medicamento no homem.

Duração prevista do tratamento	*Duração proposta dos ensaios de toxicidade por administração repetida*
Uma ou várias administrações num só dia	2 semanas
Administração repetida até 7 dias	4 semanas
Administração repetida até 30 dias	3 meses
Administração repetida para além de 30 dias	6 meses

Se for provável que a duração de exposição da substância no homem deva ser mais prolongada, por exemplo nos casos em que uma administração descontínua frequentemente repetida se traduza num período total de exposição de um mês ou mais, durante um período de um ano, ou quando a retenção no organismo de uma dose única do medicamento for prolongada, a duração do ensaio de toxicidade crónica será de seis meses.

Se se considerar necessário proceder a ensaios de toxicidade com uma duração de três ou seis meses, será conveniente prever um ensaio de toxicidade subaguda com uma duração de duas ou quatro semanas, com o fim de estabelecer a gama das doses úteis tendo em vista o estudo a longo prazo (ver ponto 2.5).

Com efeito, a administração de uma dose demasiado elevada apenas deixaria vivos muito poucos animais no fim do estudo de três meses ou mais ; a administração de uma dose demasiado fraca impediria o aparecimento de alterações tóxicas.

1.1. **Especificações gerais relativas ao estudo da toxicidade por administração repetida**

Na parte II, relativa aos ensaios toxicológicos e farmacológicos, do Anexo da Directiva 75/318/CEE, está referido com precisão que estas experiências devem indicar nomeadamente os limiares da toxicidade : « As provas de toxicidade por administração repetida têm por fim pôr em evidência as alterações funcionais e/ou anátomo-patológicas induzidas por administrações repetidas da substância activa ou da associação das substâncias activas e estabelecer as condições do aparecimento destas alterações em função da posologia.

De um modo geral, é conveniente realizar duas provas : uma, a curto prazo, com uma duração de duas ou quatro semanas, a outra, a longo prazo, cuja duração depende das condições de aplicação clínica. Esta última prova tem por fim verificar os limites da inocuidade experimental do produto examinado. »

Como estes limites apenas podem ser determinados uma vez que sejam ultrapassados, o estudo de toxicidade por administração repetida deve ser concebido de modo a revelar os indícios de toxicidade. Isto significa que :

1.1.1. Do ponto de vista do metabolismo e da farmacocinética do medicamento, é conveniente que as espécies vivas escolhidas para os estudos a longo prazo, a efectuar antes da comercialização do produto, estejam tão próximas do ser humano quanto possível na gama habitual de animais de laboratório, normalmente utilizados para os ensaios de toxicidade por administração repetida. Se houver diferenças significativas no metabolismo, as mesmas devem ser tomadas em conta aquando da avaliação dos resultados.

1.1.2. É conveniente que os órgãos que são atingidos pelos fármacos e os efeitos farmacológicos do produto na espécie utilizada sejam os mesmos que os que estão implicados no efeito terapêutico previsto para o homem, se tal for conhecido e possível.

1.1.3. A dosagem, a via e a frequência de administração devem ser escolhidas, de modo a favorecer no organismo animal a obtenção de uma acumulação suficiente de produto e dos seus metabolitos para evidenciar os órgãos que são atingidos pelos efeitos secundários nocivos. Na elaboração do Protocolo, será tomada em consideração a farmacocinética do medicamento.

Aquando da administração contínua de um medicamento em doses suficientemente elevadas, as fases principais podem ser as seguintes :

a) O medicamento acumula-se no organismo até atingir um estado estacionário ;

b) A adaptação do organismo à acumulação do medicamento, ao nível dos órgãos que são alvos farmocológicos, ou dos enzimas de biotransformação, ou ainda dos mecanismos de excreção ;

c) Em certos casos, uma segunda via metabólica pode ser activada em consequência de uma sobrecarga da via metabólica primária de desintoxicação ; pode resultar daí a formação de um novo metabolito tóxico ;

d) Fase de aparecimento da toxicidade ao nível do órgão que é atingido, que se manifesta por um enfraquecimento das funções fisiológicas e, em último lugar, por alterações patológicas.

A administração do produto no âmbito de um estudo de toxicidade por administração repetida deve ser suficiente, do ponto de vista da dosagem e da duração, para atingir a fase final referida na alínea d), de modo que se possa avaliar o tipo de toxicidade produzido pela administração de uma dose excessiva, assim como o múltiplo da dose terapêutica que dá origem à toxicidade. Na prática, nem todos os medicamentos podem ser administrados em doses susceptíveis de produzir uma toxicidade ao nível do órgão que é atingido. Neste caso, deve ser fornecida a prova de que a dose administrada é a dose mais elevada possível e que o medicamento foi assimilado sistemicamente.

2. ESPECIFICAÇÕES RELATIVAS AO MEDICAMENTO E A SUA ADMINISTRAÇÃO

2.1. **Qualidade do medicamento**

O princípio activo deve, tanto quanto possível, apresentar o mesmo espectro de impurezas que o produto que vai ser colocado no mercado. Se, na forma de administração definitiva, a substância medicamentosa tiver de apresentar impurezas significativamente diferentes em quantidade e em qualidade das do lote testado, devem então ser tomadas outras medidas para verificar a sua eventual toxicidade. Se o medicamento for administrado por via oral, as suas características físicas, tais como a dimensão das partículas, podem ter importância ; é a razão pela qual as propriedades físicas e a estabilidade da substância utilizada nos ensaios de toxicidade por administração repetida devem ser indicadas com precisão em cada caso. Todas as vezes que, num ensaio de toxicidade deste género, se utilizar mais de um lote de substância activa, será conveniente indicá-lo com precisão e identificar cada lote. O ou os lotes utilizados nos estudos de toxicidade por administração repetida não devem ser de um grau de pureza mais elevado que os que são destinados ao produto final. Quando o medicamento for administrado na ração alimentar ou na água para beber, é conveniente determinar que permanece estável neste meio.

Um novo excipiente utilizado pela primeira vez deve ser ensaiado segundo os mesmos critérios que uma nova substância activa.

2.2. **Duração da administração**

A duração destes estudos deve depender da duração da utilização terapêutica proposta no ser humano (ver ponto 1.).

2.3. **Via de administração**

Sempre que tal for tecnicamente possível, o produto será administrado pela via prevista para o homem e é conveniente que o efeito farmacológico seja demonstrado por esta via. Na falta disso, deve ser tomada em consideração a utilização de outras vias. A administração por inalação é estudada em apêndice. A quantidade de medicamento absorvido a partir do local de administração proposto deve ser conhecida segundo estudos farmacocinéticos. Quando o produto for incorporado na alimentação ou associado à água para beber, o requerente deve demonstrar que uma quantidade razoável e bem conhecida do medicamento é efectivamente absorvida. No caso de incorporação da substância estudada na alimentação ou na água para beber, é necessário proceder a um ajustamento regular da quantidade de medicamento nelas contido para efectuar as compensações necessárias em função do aumento e das alterações do consumo alimentar.

Além da toxicidade geral, a possibilidade de uma toxicidade local no próprio local da aplicação deve ser objecto de uma grande atenção, por exemplo no caso da aplicação sobre a pele, da administração intravaginal, intravenosa, intramuscular, rectal, subcutânea, intra-articular, intraraquidiana, conjuntival, intranasal e auricular, ou quando o medicamento for administrado por inalação.

2.4. **Frequência da administração**

A acumulação no organismo de certos produtos apenas atinge um estado estacionário quando os mesmos são administrados durante os sete dias da semana. A administração de um medicamento aos animais deve normalmente ser feita nesta base. Se tal não for possível, será conveniente indicar as razões de tal facto. Quando a velocidade de eliminação for lenta, pode aceitar-se uma administração menos frequente. Uma velocidade de eliminação rápida ou uma intolerância gástrica pode obrigar a administrar os produtos mais do que uma vez por dia.

2.5. **Níveis de dose**

O tratamento deve compreender :

a) Uma dose elevada, escolhida para provocar a toxicidade ao nível do órgão que é atingido todas as vezes que isso for possível ou, se tal não bastar, para provocar uma toxicidade não específica ou para atingir o limite imposto pelo volume de administração.

   No caso de um estudo de toxicidade com a duração de três ou seis meses, será necessário determinar esta dose a partir de um ensaio de toxicidade subaguda, com uma duração de duas ou quatro semanas, programado e realizado de modo a determinar a variação das doses ;

b) Uma dose baixa, suficiente para provocar um efeito farmacodinâmico ou o efeito terapêutico desejado, ou para produzir níveis sanguíneos comparáveis aos que, segundo as previsões, devem produzir estes efeitos no homem ;

c) Uma dose intermédia, como a média geométrica entre a dose elevada e a dose baixa ;

d) O ensaio deve incluir um ou vários lotes testemunhas adequados ; em certos casos, pode ser necessário um lote testemunha positivo.

   Todavia, as observações feitas acima não são aplicáveis quando o efeito farmacodinâmico for em si mesmo responsável pela toxicidade ; a hipoglicemia provocada pela administração de agentes antidiabéticos é disso exemplo.

   O experimentador deve indicar os motivos que o levaram a escolher estes níveis de dose.

2.6. **Pró-medicamentos**

Quando o produto administrado for constituído por um pró-medicamento, a sua transformação em medicamento activo deverá ser demonstrada na espécie utilizada no estudo.

3. ESPECIFICAÇÕES RELATIVAS AO ANIMAL DE EXPERIÊNCIA

3.1. Espécies animais : escolha e caracterização

As espécies animais devem, na medida do possível, ser escolhidas com base na sua semelhança com o ser humano sob o ponto de vista da farmacocinética, incluindo a biotransformação do produto (ver ponto 1.1.1.).

O efeito farmacodinâmico do medicamento deve, se possível, ser posto em evidência pelo menos numa espécie animal, de modo a fornecer a informação necessária acerca da margem que existe entre o efeito terapêutico e o efeito tóxico.

O experimentador deve justificar a escolha da espécie e da estirpe. A utilização de animais SPF deveria normalmente aumentar o valor do estudo.

3.2. Sexo

Normalmente, dever-se-ia recorrer a um número igual de animais machos e de animais fêmeas.

3.3. Dimensão dos lotes tratados

Ao fixar a dimensão dos lotes tratados, importa tomar em consideração os seguintes elementos :

a) A dimensão dos lotes tratados deve ser suficiente para fazer aparecer todos os efeitos toxicológicos importantes devidos ao tratamento ;

b) A dimensão dos lotes tratados deve ser suficiente para permitir o sacrifício dos animais a intervalos certos, antes do fim do ensaio, sem interferir com a análise estatística final ;

c) A dimensão dos lotes tratados deve ser suficiente para permitir conservar um certo número de animais no fim do período de administração, de modo a poder avaliar a reversibilidade das modificações da acção tóxica no fim do tratamento ;

d) Os conhecimentos de base sobre as séries de variáveis a estudar nas espécies e nas estirpes utilizadas são igualmente interessantes para a determinação da dimensão dos lotes.

Porém, a dimensão dos lotes testemunhas e dos lotes tratados será sempre limitada por factores práticos e financeiros, bem como por considerações humanitárias.

3.4. Número de espécies

A finalidade dos estudos de toxicidade por administração repetida é a elaboração de um modelo animal para a administração repetida da substância no homem. O valor do modelo para a sua extrapolação no homem depende, em grande medida, da semelhança qualitativa entre o modelo animal e o homem ; geralmente, esta semelhança não é conhecida. Para reduzir qualquer risco de erro na extrapolação devido a efeitos ou ausência de efeitos que são próprios de uma ou de outra espécie, o experimentador deve recorrer pelo menos a duas espécies, uma delas não pertencente à ordem dos roedores. A escolha das espécies deve ser justificada (ver ponto 1.1.1.).

4. CONDIÇÕES DE ALOJAMENTO DOS ANIMAIS

As condições de alojamento dos animais devem ser de alta qualidade, e as condições do meio serão controladas ; a sua alimentação deve ter uma composição constante perfeitamente conhecida. As medidas tomadas para obter estas condições devem ser descritas no relatório.

5. OBSERVAÇÕES

5.1. Valores antes do tratamento e valores testemunhas

São necessários valores testemunhas relativos à colónia para os pequenos mamíferos, e isto para todas as variáveis morfológicas, bioquimícas e fisiológicas. No caso dos animais de maior tamanho, estes valores devem ser obtidos nos animais utilizados para o estudo antes do tratamento.

5.2. **Vigilância no decurso do estudo**

5.2.1. *Vigilância geral*

No decorrer do estudo será efectuada uma vigilância geral que deve incidir nos pontos seguintes : consumo alimentar, peso do corpo, hematologia, clínica laboratorial, análise das urinas, oftalmologia, electrocardiograma e comportamento geral. A selecção das técnicas utilizadas e a escolha dos outros testes devem tomar em consideração o estado actual dos conhecimentos e a espécie animal utilizada. No caso dos roedores, se forem requeridos o electrocardiograma e o exame oftalmológico, ou outros exames específicos, será suficiente que estes incidam apenas num número limitado de animais em cada nível de dose.

5.2.2. *Frequência da vigilância*

A frequência dos exames, para além da fase anterior ao tratamento e da fase de vigilância final, deve depender das manifestações da toxicidade, bem como da farmacocinética do medicamento.

Os exames (incluindo a recolha de amostras sanguíneas) efectuados durante a vigilância devem igualmente incidir sobre as testemunhas, e não devem afectar os animais de experiência de um modo que possa influenciar a interpretação final dos resultados do ensaio de toxicidade.

5.2.3. *Consumo de alimentos*

Quando os produtos forem administrados na alimentação, deve prestar-se especial atenção ao efeito do produto no consumo dos alimentos. Étambém conveniente tomar em consideração os efeitos resultantes sobre a ingestão medicamentosa.

5.3. **Vigilância final**

As observações finais devem ser tão completas quanto possível. Deve ser efectuada uma autópsia em todos os animais. A histopatologia deve ser praticada nos lotes com dose elevada e nos lotes testemunhas, em todos os órgãos e todos os tecidos referidos no apêndice. Nos roedores, o exame dos lotes que receberam as doses mais baixas pode limitar-se aos órgãos e aos tecidos que apresentem alterações patológicas na autópsia. Para as outras espécies, quando forem utilizados pequenos números de animais, a histopatologia dos tecidos referidos deve ser praticada em todos os animais e com todas as doses.

Se os órgãos não tiverem sido sujeitos a um exame microscópico, devem ser preparadas inclusões em cera ou cortes, conservados durante um período de cinco anos a partir da data de comercialização para efeitos de um eventual exame. As particularidades encontradas na distribuição do medicamento podem necessitar de estudos histopatológicos complementares.

6. IMUNO-INTERFERÊNCIA

O desenvolvimento considerável da imunologia e o reconhecimento da sua importância obrigam-nos a prestar atenção à interferência dos medicamentos com o sistema imunológico, mesmo se esta interferência não fizer parte da sua actividade prevista. Essa interferência pode ocasionar efeitos secundários indesejáveis (interferência com infecção, carcinoma). Portanto, é particularmente importante submeter o baço, o timo e certos gânglios linfáticos a um exame macroscópico e microscópico no fim do estudo de toxicidade. Estes exames devem evidenciar todos os efeitos dos medicamentos sobre o sistema imunitário e indicar portanto se é necessário proceder a ensaios complementares.

Estando os nossos conhecimentos actuais neste campo a progredir rapidamente, os ensaios postos em prática para verificar os efeitos imunológicos de um medicamento devem tomar em consideração o estado de adiantamento dos conhecimentos científicos no momento considerado.

7. CONCLUSÕES

O experimentador deve tirar as conclusões destes estudos.

Apêndice A

Lista dos tecidos que devem ser objecto de um exame histológico no âmbito de um estudo de toxicidade por administração repetida

— Lesões macroscópicas,

— Massas dos tecidos orgânicos ou tumores (incluindo os gânglios regionais linfáticos),

— Esfregaços sanguíneos (em caso de anemia, de hipertrofia do timo, de linfadenopatia),

— Cadeia ganglionar,

— Glândulas mamárias,

— Glândulas salivares,

— Esterno, fémur ou vértebras (incluindo a medula óssea),

— Hipófise,

— Timo,

— Traqueia,

— Pulmões,

— Coração,

— Tiroideia,

— Esófago,

— Estômago,

— Intestino delgado (método do « rolo suíço »,

— Cólon,

— Fígado,

— Vesícula biliar,

— Pâncreas,

— Baço,

— Rins,

— Supra-renais,

— Bexiga,

— Próstata,

— Testículos,

— Ovários,

— Útero,

— Encéfalo (secções horizontais em três níveis),

— Olhos,

— Espinal medula.

APÊNDICE B

Realização dos ensaios de toxicidade por inalação

1. PREÂMBULO

Os produtos medicamentosos destinados a ser administrados aos seres humanos por inalação podem ser ou aerossóis contendo a substância farmacologicamente activa no estado líquido ou sólido, ou vapores ou gases. Estes últimos produtos são utilizados sob a forma de anestésicos inalados, enquanto os aerossóis em geral contêm uma substância medicamentosa que se apresenta sob a forma de partículas veiculadas por um gás propulsor que, em princípio, deve ser biologicamente inactivo.

Os ensaios de toxicidade efectuados por inalação são necessários nos casos em que :

a) A farmacocinética, após administração por inalação, pode diferir qualitativa ou quantitativamente do modelo que se pode observar após administração do produto por outras vias

ou ;

b) O medicamento e o gás propulsor podem interactuar no organismo

ou ;

c) O produto inalado pode exercer um efeito local nas vias respiratórias, podendo este efeito ser ou um efeito a curto prazo (efeito sobre a função ciliar ou outros indícios de irritação local), ou um efeito a longo prazo (enfizema, bronquite, afecção maligna).

Os aerossóis são utilizados para a administração de medicamentos ou (i) para obter um efeito local no sistema respiratório, ou (ii) a fim de obter efeitos sistémicos utilizando a mucosa das vias respiratórias para a absorção do composto activo, ou (iii) para evitar a alteração dos medicamentos no tracto gastro-intestinal.

Em certos casos, os estudos toxicológicos do medicamento podem ter sido efectuados recorrendo a outras vias de administração, de modo que um estudo toxicológico muito alargado que diga respeito a outras vias de administração pode já ter sido efectuado no momento em que são previstos os estudos de inalação. Noutros casos, por exemplo, quando se tratar de compostos que exercem uma acção local, tais como os agentes mucolíticos, o estudo toxicológico que utiliza outras vias de administração pode não ter objectivo ou ter uma utilidade muito relativa. Qualquer programa de estudo toxicológico por inalação deve ter em conta conhecimentos toxicológicos ou farmacológicos já existentes sobre o produto em questão.

2. PROPRIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

As informações sobre as propriedades físico-químicas da substância activa devem ser comunicadas da mesma maneira que para qualquer outro estudo toxicológico. As outras informações a dar dizem respeito às características do aerossol, em particular à distribuição do tamanho das partículas ou das gotinhas da substância activa e às especificações físico-químicas da substância ou das substâncias utilizadas como gás propulsor.

O sistema propulsor utilizado nestes estudos deve ser o mesmo que o previsto para o produto final. Em caso de utilização de um novo sistema propulsor, este deve ser estudado como se se tratasse de uma nova substância activa.

3. PROGRAMA DE ADMINISTRAÇÃO

3.1. **Administração**

O método de administração depende da natureza da substância e da utilização prevista no homem. Para os estudos de toxicidade aguda, é conveniente administrar a substância directamente nas vias respiratórias por intermédio de um tubo naso-traqueal ou por traqueotomia. Assim, a quantidade administrada pode ser determinada directamente.

No caso dos estudos com exposição de longa duração, será necessário, regra geral, utilizar câmaras de exposição « cabeça apenas » ou « nariz apenas » ou máscaras de inalação. No caso de exposição do corpo inteiro, o depósito de substâncias sobre a pele, sobre a pelagem nas vias respiratórias superiores, bem como

as quantidades engolidas, devem ser tomadas em consideração para determinar a dose de substância a administrar.

É conveniente demonstrar que o método de administração permite que a substância atinja o local desejado.

3.2. **Nível de administração**

Três níveis de dose e um ou vários lotes testemunhas, conforme os casos, devem normalmente ser utilizados para os estudos de administração única e repetida. Podem-se obter diferentes níveis de exposição aos medicamentos alterando a concentração da substância inalada ou alterando a duração da exposição. Aquando da selecção do nível de dose, deve-se, na medida do possível, aplicar os mesmos princípios que foram utilizados para os estudos de toxicidade por outras vias de administração.

Devem ser indicadas as razões que presidiram às escolhas dos diferentes níveis de doses.

3.3. **Duração do estudo**

Para a duração do estudo, deve-se tomar em consideração, pelo menos em certa medida, a exposição a que deve ser submetido o ser humano.

4. FARMACOCINÉTICA E METABOLISMO

O esquema metabólico do medicamento administrado por inalação pode diferir do esquema observado quando são escolhidas outras vias de administração. O investigador deve determinar se existem diferenças farmacocinéticas ou metabólicas pertinentes para a interpretação dos estudos toxicológicos efectuados por via de inalação.

Se no próprio pulmão aparecer inesperadamente uma biotransformação, deve ser tomada em consideração a possibilidade de uma indução enzimática deste processo.

5. ANIMAIS

Os animais de experiência utilizados nestes estudos devem estar isentos de infecção pulmonar e pouco sujeitos aos riscos de outras doenças pulmonares.

O número de animais de experiência a utilizar em cada lote deve ser escolhido tendo em consideração as necessidades de análise estatística, a duração da experiência e o número de observações, de medições e de sacrifícios intermédios a fazer durante o período de exposição. Entre as espécies a utilizar para todos os estudos por administração repetida, escolher-se-á pelo menos um roedor e um não roedor.

6. OBSERVAÇÕES

Os controlos intermédios e os estudos finais serão efectuados do modo indicado para os outros estudos de toxicidade. Será conveniente prestar especial atenção a todos os efeitos locais. Se o medicamento tiver de ser administrado repetidamente, podem ser necessários estudos especiais da função ciliar e da microflora.

A vigilância das taxas sanguíneas do medicamento e do gás propulsor, ou qualquer outro método de avaliação da absorção do medicamento e do gás propulsor, devem ser efectuados com intervalos regulares por ocasião dos ensaios de administração repetida.

Exame final

No fim do estudo, todos os animais serão submetidos a uma autópsia e será efectuado o exame dos seus tecidos como acontece nos outros estudos toxicológicos.

Nos estudos efectuados por inalação, os pulmões de todos os animais devem ser pesados, e os tecidos retirados a todos os níveis do trato respiratório exposto e do tecido linfóide associado devem ser objecto de um exame histopatológico.

7. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS E CONCLUSÕES

Os resultados devem ser apresentados da mesma maneira que nos outros estudos de toxicidade e o experimentador deve tirar conclusões adequadas do estudo que efectuou.

ANEXO II

ESTUDOS DA REPRODUÇÃO

Nota explicativa para aplicação da Segunda Parte, Capítulo I, Secções C e D do Anexo da Directiva 75/318/CEE, com vista à autorização de colocação no mercado de um novo medicamento

GENERALIDADES

O estudo dos efeitos sobre a função reprodutora será feito com todos os novos medicamentos de modo a evidenciar qualquer efeito sobre o comportamento do acasalamento, bem como qualquer efeito susceptível de conduzir à perda do feto ou a anomalias fetais ou de alterar mais tardiamente a descendência, tais como :

i) Modificação da fertilidade ou da produção de crias anormais devido a alterações dos gâmetas masculinos e/ou femininos ;

ii) Interferência com o desenvolvimento do ovo fecundado nos estádios da pré-implantação e da implantação ;

iii) Efeitos tóxicos sobre o embrião ;

iv) Efeitos tóxicos sobre o feto ;

v) Modificação da fisiologia materna provocando efeitos secundários sobre o embrião ou o feto ;

vi) Efeitos sobre o crescimento uterino ou placentário ou sobre o desenvolvimento ;

vii) Interferência com o parto ;

viii) Efeitos sobre o desenvolvimento pós-natal e o aleitamento da descendência e sobre a lactação materna ;

ix) Efeitos tardios sobre a descendência.

RECOMENDAÇÕES ESPECIFICAS

Na sua interpretação, estas notas explicativas não devem ser consideradas como exigências rígidas e podem não ser sistematicamente aplicáveis. A sua interpretação deve, pois, ser flexível e adaptada à utilização proposta do medicamento. É necessário justificar a escolha dos estudos.

1. ESCOLHA DAS ESPÉCIES

Os estudos de embriotoxicidade serão normalmente efectuados em duas espécies de mamíferos, uma das quais não pertencente à ordem dos roedores. Os estudos de fertilidade e de perinatalidade serão efectuados numa das espécies pelo menos. Se se souber que o metabolismo de um medicamento numa espécie determinada é semelhante ao seu metabolismo no homem, é conveniente utilizar esta espécie. É conveniente que uma das espécies escolhidas seja a mesma que para os estudos de toxicidade a longo prazo. Podem ser úteis estudos efectuados numa terceira espécie, se os resultados obtidos nas duas espécies inicialmente escolhidas forem contraditórios. É conveniente indicar as espécies e as estirpes utilizadas nestes estudos.

2. ADMINISTRAÇÃO

O medicamento será normalmente administrado em três níveis de dose. A dose mais elevada deve habitualmente permitir que se evidencie uma certa toxicidade na mãe, por exemplo, uma diminuição do aumento de peso. A dose mais baixa deve ser suficiente para produzir um efeito farmacodinâmico semelhante ao efeito terapêutico desejado, ou para garantir taxas sanguíneas comparáveis às que são necessárias para produzir o efeito (esta recomendação não se aplica se o efeito farmacodinâmico for em si mesmo causa de toxicidade). A dose intermédia será a média geométrica das doses elevada e baixa.

A administração far-se-á pela ou pelas vias previstas para a administração clínica.

Os programas de estudo dos efeitos dos medicamentos sobre a função reprodutora incluirão em princípio :

a) Estudos de embriotoxicidade ; a administração far-se-á em duas espécies, uma das quais não pertencente à ordem dos roedores, ao longo de toda a embriogénese (organogénese) ;

b) Um estudo de fertilidade (em pelo menos uma espécie) ; começar-se-á a administração em animais machos e fêmeas durante um período de tempo suficientemente longo antes do acasalamento para que possam ser descobertos todos os efeitos do medicamento sobre a gametogénese. Os animais tratados podem ser acasalados com parceiros tratados, mas no caso de resultado positivo no que diz respeito a uma ausência de reprodução, o estudo deve ser recomeçado com a ajuda de animais tratados acasalados com parceiros não tratados. Após o acasalamento, as fêmeas tratadas continuarão a ser tratadas durante toda a gestação.

Metade das fêmeas serão sacrificadas durante a gestação, de preferência alguns dias antes da data provável do parto, e os fetos serão retirados por cesariana e examinados. Deixar-se-á as fêmeas restantes parir normalmente e criar os filhos ;

c) Numa espécie pelo menos, estudos perinatais ; o tratamento deve cobrir todo o período de gestação que se estende do fim da organogénese até ao parto, e o período de aleitamento até ao desmame.

3. NÚMERO DE ANIMAIS

Para cada nível de dose, utilizar-se-á um número suficiente de animais que permitam uma interpretação válida dos resultados. Excepto para os primatas, os efectivos mínimos propostos para cada nível de dose são os seguintes :

a) Estudos de embriotoxicidade : 20 fêmeas grávidas para os roedores, 12 fêmeas grávidas para as outras espécies ;

b) Estudos de fertilidade : 24 fêmeas e 24 machos ;

c) Estudos perinatais : 12 fêmeas grávidas.

No caso de utilização de uma terceira espécie, propõe-se que o número de animais tratados e o número de animais testemunhas sejam escolhidos de tal modo que se possa tirar uma conclusão bem clara do estudo.

4. ESTABULAÇÃO E REGIME ALIMENTAR

Devem ser fornecidas indicações precisas e completas sobre a estabulação e engaiolamento dos animais. O regime alimentar (incluindo os aditivos) deve ser completamente especificado.

5. FARMACOCINÉTICA

Na condução dos estudos de reprodução, há que ter em conta a farmacocinética do medicamento na fêmea grávida. O grau de exposição do feto ao medicamento deve ter sido determinado na medida do que for tecnicamente possível.

6. AVALIAÇÕES

a) Os fetos das fêmeas tratadas durante a embriogénese serão examinados após o sacrifício das mães e a retirada dos fetos por cesariana. Assinalar-se-á o número de corpos amarelos, de pontos de implantação (pontos de implantação visíveis e pontos de implantação determinados por método específico, por exemplo, o método de Salewsky), de reabsorções, bem como o peso e o sexo de cada feto. Examinar-se-á cada feto do ponto de vista das anomalias externas, e será igualmente efectuado um exame apropriado do esqueleto e/ou das vísceras em todos os fetos. Cada vez que se observarem anomalias evidentes, proceder-se-á a exames complementares adequados. Os níveis anormalmente elevados de reabsorção justificam especial atenção, porque podem indicar a necessidade de estudos complementares para a pesquisa de efeitos teratogénicos nos estádios precoces da gestação ;

b) No estudo de fertilidade, nas fêmeas sacrificadas durante a gestação, os fetos serão retirados por cesariana e assinalar-se-á o número de corpos amarelos, de locais de implantação, de reabsorções, bem como o peso e o sexo de cada feto. Procurar-se-á, em cada um dos fetos, anomalias do esqueleto e/ou das vísceras.

Das fêmeas tratadas durante o estudo de fertilidade que se deixaram parir e criar a sua ninhada até ao desmame, conservar-se-á um número suficiente de crias vivas para que possam atingir a maturidade, de modo a poderem efectuar-se os exames posteriores. Avaliar-se-ão os efeitos tardios do medicamento sobre a descendência, em termos de anomalias da audição, da visão e do comportamento. Será determinada a capacidade reprodutora da descendência, permitindo que pelo menos um macho e uma fêmea de cada gestação dos animais tratados se reproduzam e originem uma ninhada (o acasalamento entre irmão e irmã não é considerado) ;

c) As fêmeas tratadas durante os períodos pré-natal e pós-natal devem parir espontaneamente. A descendência será examinada no momento do desmame.

Todos os animais sacrificados no fim da lactação serão submetidos a uma autópsia completa. Em certos casos, será mantida viva uma parte da descendência até à maturidade, a fim de avaliar a capacidade reprodutora e determinar os efeitos tardios do medicamento em termos de anomalias do comportamento, da audição e da visão.

7. CONCLUSÕES

O experimentador deve tirar conclusões gerais dos resultados destes estudos, indicando :

a) Que não há indícios de que o medicamento tenha efeitos nocivos sobre a função reprodutora

ou ;

b) Que há indícios de que o medicamento tenha efeitos nocivos sobre a função reprodutora, os quais devem então ser indicados

ou ;

c) Que os dados não permitem tirar conclusões.

Se certos estudos foram omitidos, o experimentador deve justificar esta omissão.

Apêndice

Duração da gamatogénese

Nos estudos sobre os roedores, o tratamento do macho deve durar sessenta dias pelo menos e o da fêmea catorze dias pelo menos antes do acasalamento. Os animais devem ter cerca de quarenta dias de idade no início do tratamento. No estado actual dos conhecimentos, estes números são considerados aceitáveis.

ANEXO III

PODER CANCERÍGENO

Nota explicativa para aplicação da Segunda Parte, Capítulo I, Secção E do Anexo da Directiva 75/318/CEE, com vista à autorização de colocação no mercado de um novo medicamento

A prova mais evidente de que um composto químico apresenta um risco cancerígeno para o homem é de ordem epidemiológica, se bem que a maior parte dos produtos reconhecidos como cancerígenos no homem o sejam também para os animais de laboratório. Não está comprovado que todas as substâncias cancerígenas para o animal o sejam também para o homem, mas é difícil afirmar que um composto não é cancerígeno para o homem quando a sua cancerigenicidade foi evidenciada no decurso de ensaios no animal.

A extrapolação no homem é um processo difícil, por vezes arbitrário ; o ideal seria analisar os mecanismos implicados no aumento da frequência dos tumores experimentais e determinar se tais mecanismos, pondo em causa vias bioquímicas específicas e conducentes à formação do verdadeiro agente cancerígeno, podem ser aplicados ao homem. Os critérios em que se baseia a extrapolação podem variar, por um lado, segundo o agente considerado, a utilização que se projecta fazer dele, a dose e o modo de administração e, por outro, as espécies, as localizações, a frequência dos tumores e a dose experimental necessária.

A probabilidade de um risco cancerígeno no homem é aumentada quando houver uma forte produção de tumores malignos sobre um tecido determinado, quando se der ao animal de experiência a substância em causa pela via que será utilizada no homem e numa dose igual ou mais fraca que a que determina a toxicidade mínima. Todavia, como não há prova convincente da existência de um limiar, um aumento de frequência de tumores benignos, ou de tumores malignos com dose mais forte, ou de redução do período de estado latente deve ser interpretado como um risco possível para o homem. Em tais circunstâncias, o agente cancerígeno é geralmente considerado como menos activo e o risco pode ser mais facilmente comparado com as vantagens associadas à utilização terapêutica deste composto.

1. NECESSIDADE DE ESTUDOS DE CANCERIGENICIDADE

Os estudos de cancerigenicidade serão, duma maneira geral, necessários nos casos seguintes :

a) Quando o medicamento for susceptível de ser administrado regularmente durante um longo período de vida (continuamente durante um período mínimo de seis meses ou frequentemente de forma intermitente, de modo que a exposição total seja a mesma)

ou ;

b) Quando a estrutura química da substância sugira um efeito cancerígeno potencial

ou ;

c) Quando uma substância dê origem a determinadas preocupações, devido a :

i) Certos aspectos particulares da sua actividade biológica (por exemplo, pertencer a uma classe terapêutica de que vários membros produziram resultados cancerígenos positivos) ;

ii) Modalidades da sua toxicidade ou da sua acumulação a longo prazo (o próprio medicamento ou metabolitos) evidenciadas aquando de estudos anteriores ;

iii) Resultados dos ensaios de mutagenicidade e/ou dos ensaios de cancerigenicidade a curto prazo.

Os ensaios de cancerigenicidade não serão obrigatoriamente considerados necessários quando a substância em questão for utilizada apenas nos doentes cuja esperança de vida é mais curta que o tempo necessário para o poder cancerígeno se manifestar no homem. Se as circunstâncias se modificarem e um medicamento desta última categoria for utilizado para tratar afecções menos graves, tornam-se necessários os testes de cancerigenicidade. As substâncias insolúveis que não são absorvidas podem não necessitar de estudo convencional de cancerigenicidade.

2. ESCOLHA DAS ESPÉCIES E DAS ESTIRPES

Os estudos de cancerigenicidade, quando necessários, devem ser normalmente feitos em duas espécies. A transformação metabólica do medicamento deve ser conhecida nas espécies utilizadas e, de preferência, deve apresentar semelhanças com o seu metabolismo no homem. Ter-se-ão em consideração as reacções conhecidas das espécies e das estirpes a produtos químicos similares. Evitar-se-á a utilização de espécies e de estirpes que apresentem normalmente uma grande incidência de formação de tumores espontâneos. Serão escolhidas pelos experimentadores espécies e estirpes sensíveis a um ou vários produtos cancerígenos. Não serão sistematicamente necessários testemunhos positivos, mas será anotada a frequência de tumores espontâneos das estirpes utilizadas.

3. TRATAMENTO

a) *Via e frequência de administração*

Na medida do possível, a administração deve fazer-se pela via prevista em terapêutica humana. Em caso de necessidade, será fornecida a prova da absorção do produto. A frequência de administração será normalmente diária,

b) *Níveis de dose*

Os ensaios de cancerigenicidade devem normalmente ser efectuados em três níveis posológicos. A dose máxima deve provocar um efeito tóxico mínimo, por exemplo, uma perda ponderal de 10 % ou uma irregularidade do crescimento, ou um efeito tóxico mínimo sobre o órgão que é atingido. O efeito tóxico sobre um órgão que é atingido será evidenciado por uma perturbação das funções fisiológicas normais e, por fim, por alterações patológicas. A dose mínima deve ser da ordem de duas a três vezes a dose terapêutica humana máxima ou a dose que produza um efeito farmacológico nos animais. A dose intermédia será a média geométrica entre a dose elevada e a dose baixa.

Podem apresentar-se excepções a estes princípios, por exemplo, quando a dose tóxica do produto for um múltiplo elevado da dose terapêutica ; nestes casos, a dose máxima aceitável pode ser admitida como sendo cem vezes superior à dose terapêutica humana, na medida em que tal seja tecnicamente possível.

4. ASPECTOS PRÁTICOS

Os animais devem estar inicialmente de boa saúde e ser conservados neste estado ao longo de todo o estudo. São indispensáveis critérios elevados de estabulação. Tomar-se-ão precauções especiais para o ensaio de produtos cancerígenos para inalar ou voláteis.

A qualidade farmacêutica do ou dos lotes utilizados deve ser claramente demonstrada.

a) *Idade dos animais no início do estudo*

Os estudos de cancerigenicidade devem começar logo que possível após o desmame, ou seja, desde que os animais estejam habituados ao seu regime alimentar e ao seu ambiente.

b) *Duração dos estudos*

Recomenda-se actualmente que se façam estudos durante vinte e quatro meses na ratazana e dezoito meses no rato e no hamster. Quando a taxa de sobrevivência for elevada, é vantajoso prolongar os estudos até trinta meses na ratazana e vinte e quatro meses no rato, ou ainda durante todo o período de vida dos animais, ou seja, até uma taxa de sobrevivência de 20 % dos animais testemunhas.

c) *Número de animais por lotes*

Para os ensaios de rotina com o rato, a ratazana e o hamster, sugere-se que se retirem cinquenta animais por sexo e por lote de tratamento, bem como dois lotes testemunha de cinquenta animais por sexo, recebendo apenas o excipiente pela mesma via (na maior parte dos casos, o medicamento será misturado com a alimentação).

d) *Regime alimentar*

Os alimentos para animais que se encontram no comércio são variáveis ; devem ser tomadas medidas para obter um regime tão uniforme quanto possível durante todo o período do estudo de cancerigenicidade. Deve ser indicada a composição completa do regime.

5. CONTROLOS COMPLEMENTARES

Os estudos de cancerigencidade devem ser planificados de modo a obter um máximo de informações dos animais de experiência, mas nenhuma pesquisa efectuada com a finalidade de recolher informações toxicológicas suplementares deve prejudicar o principal objectivo, que é a avaliação do potencial cancerígeno do medicamento. As informações sobre a absorção, a distribuição e o metabolismo do produto, bem como o problema da sua eventual acumulação ou do seu efeito indutor enzimático devem ter sido obtidas aquando de outros estudos de toxicidade.

6. ESQUEMA ESTATÍSTICO DO ESTUDO

É necessário escolher um plano experimental adequado e nomeadamente :

i) As gaiolas que contêm os animais dos lotes tratados e testemunhas devem ser distribuídas pelo alojamento dos animais de modo a eliminar qualquer tendência devida aos efeitos de um factor ambiente ;

ii) Os animais serão distribuídos ao acaso pelas unidades experimentais (ou seja, as gaiolas) e o método utilizado para efectuar esta distribuição deve ser claramente descrito ;

iii) Se por razões práticas atribuíveis à manipulação de um grande número de animais se decidir escalonar o início do estudo, é conveniente que todos os lotes sejam representados em cada início por um número igual de animais ; no caso de um início escalonado, deve ser referido o momento em que começa o estudo sobre os diferentes lotes.

7. EXAMES A EFECTUAR NO FIM DO ENSAIO

7.1. **Autópsia**

Deve-se proceder à autópsia completa de todos os animais mortos no decurso da experimentação ou sacrificados devido a um mau estado geral.

No fim do ensaio, todos os animais sobreviventes devem ser sacrificados e cada um deles deve ser objecto de uma autópsia completa. Os efeitos tóxicos verificados no decurso de ensaios anteriores podem indicar certos tópicos que devem ser objecto de exames particulares. Análises hematológicas e bioquímicas podem facilitar a interpretação das lesões observadas.

7.2. **Histopatologia**

7.2.1. *Rastreio da cancerigenicidade*

i) É conveniente efectuar um exame microscópico de todos os tecidos e orgãos referidos na lista e retirados de todos os animais tratados com dose elevada e de todos os animais testemunhas, bem como ;

ii) Dos tecidos de qualquer animal, de qualquer lote, no qual foram descobertas na autópsia lesões macroscópicas, sejam elas quais forem ;

Se os resultados obtidos na alínea i) revelarem que se formaram tumores num ou vários órgãos ou tecidos, é conveniente examinar ;

iii) Os tecidos e órgãos dos lotes tratados com dose média ou baixa, mesmo que se apresentem normais sob o ponto de vista macroscópico.

Todos os tecidos referidos de todos os animais mortos ou sacrificados durante o estudo devem ser submetidos a um exame microscópico.

7.2.2. *Rastreio da toxicidade*

Os efeitos tóxicos descobertos durante ensaios anteriores podem revelar aspectos especiais que devem ser estudados.

As análises hematológicas e bioquímicas podem ser úteis para a interpretação de todas as lesões observadas. Deve ser prestada uma atenção especial ao local de administração do medicamento, se for administrado por outra via que não a oral.

8. PRINCÍPIOS QUE ORIENTAM O RELATÓRIO DOS RESULTADOS DOS ESTUDOS DE CANCERIGENICIDADE

8.1. Definições

Uma neoplasia (tumor) é constituída por uma população de células anormais caracterizadas por uma multiplicação anárquica e geralmente aumentada, bem como por outros caracteres morfológicos e funcionais menos bem definidos.

Uma neoplasia maligna invade os tecidos contíguos e desenvolve metástases. De um modo geral, admite-se que um tumor é benigno ou maligno tendo como base os dados histopatológicos e a correlação estabelecida pelo anátomo-patologista entre as alterações observadas e um comportamento biológico que é sabido aparecer, com base em experiências anteriores, em tumores que apresentam caractérísticas semelhantes.

Para descrever os tumores, é conveniente utilizar a terminologia histopatológica convencional, de acordo com classificações bem definidas (Organização Mundial de Saúde, por exemplo).

8.2. Apresentação dos resultados

É conveniente em primeiro lugar resumir separadamente os resultados obtidos para cada um dos lotes tratados e testemunhas, distinguindo os sexos, e indicando :

1) O número dos animais examinados bem como os resultados dos exames individuais macroscópicos e microscópicos ;
2) Os números (e as percentagens) de animais que apresentam tumores, referindo com precisão para cada um deles o tipo e o tecido em questão e fazendo, na medida do possível, uma distinção entre tumores benignos e tumores malignos ;
3) No caso dos animais que apresentem um ou vários tumores do mesmo tipo ou de tipo diferente, a frequência da distribuição do número total de tumores descobertos no animal e do número total de tumores malignos no animal ; se os tumores não puderem ser enumerados, é conveniente utilizar um método de avaliação da multiplicidade dos tumores ;
4) A data da morte de cada um dos animais ;
5) A data da formação de qualquer massa de tecido orgânico (descoberta à palpação), o seu desenvolvimento e, eventualmente, o seu aspecto histopatológico.

9. ANÁLISE DOS DADOS EXPERIMENTAIS

O modo de análise e os testes de significado estatístico utilizados serão adaptados aos resultados experimentais e ao esquema experimental de base. Os métodos estatísticos utilizados serão claramente expostos.

Os resultados serão expressos da seguinte maneira :

i) Número total de animais com tumores ;
ii) Número total de tumores ;
iii) Número total de tumores que afectam um determinado tecido ;
iv) Número total de tumores considerados malignos ;
v) Período de estado latente antes do aparecimento de tumores (serão utilizados métodos actuariais).

A análise será orientada para :

a) A avaliação da existência de qualquer efeito da substância estudada, tal como resulta da comparação entre a resposta dos três lotes tratados, considerados como um todo, e a dos dois lotes testemunhas, considerados igualmente no seu conjunto ;

b) A avaliação, para cada efeito verificado, da existência de uma relação efeito-dose tal como pode aparecer na comparação das respostas dos lotes tratados com dose baixa, média e elevada. Esta avaliação é estatisticamente independente da referida na alína a).

Ter-se-à vantagem em consultar um especialista em estatística para avaliar a influência de outros factores, tais como a morte dos animais devida a outras afecções e o sacrifício prematuro dos animais devido à detecção clínica de tumores. Os testes especiais de significado estatístico que será necessário utilizar para estabelecer a prova de um efeito ou a existência de uma relação efeito-dose são intencionalmente não especificados. Os dados experimentais podem necessitar de um método de análise diferente de uma experiência para outra.

Considerar-se-à que a substância estudada é susceptível de aumentar o risco de transformação neoplásica se uma das respostas acima referidas for substancialmente aumentada (ou se o tempo de estado latente for substancialmente diminuído). O composto será considerado como possuindo uma actividade mais poderosa em presença dos animais se várias das respostas acima referidas se modificaram e se houver evidência tanto da presença do efeito, como de uma resposta efeito-dose. Um aumento da frequência do aparecimento dos tumores nos animais tratados em comparação com os animais testemunhas deve ser tomado em consideração, qualquer que seja o mecanismo suposto ou demonstrado para o desenvolvimento destes tumores, mas qualquer circunstância especial deverá ser identificada e anotada. Os exemplos seguintes dizem respeito às vias metabólicas características de uma espécie (griseofulvina e metabolismo das porfirinas no rato), uma forte estimulação das glândulas endócrinas (particularmente no cão) ou ainda a existência de caracteres específicos de uma espécie animal de laboratório (cálculos vesicais na ratazana).

Diferentes circunstâncias podem levar a :

i) Um aumento da frequência ou uma redução do prazo de latência dos tumores malignos ;

ii) Um aumento da frequência dos tumores benignos ;

iii) Indução de tumores localizada no local da injecção.

10. UTILIZAÇÃO DOS TESTES A CURTO PRAZO DE CANCERIGENICIDADE

É conveniente submeter os novos produtos a ensaios de mutagenicidade. Todavia, as técnicas disponíveis para determinar, por testes a curto prazo, o poder mutagénico ou cancerígeno das substâncias químicas não podem substituir-se, nos animais de laboratório, aos ensaios clássicos de cancerigenicidade para determinar o potencial cancerígeno de um medicamento. Resultados positivos obtidos em testes a curto prazo implicarão sempre a necessidade de estudos convencionais de cancerigenicidade, se se pretender prosseguir com o aperfeiçoamento do medicamento. Os estudos que derem resultados negativos não dispensam a realização de estudos clássicos quando estes últimos forem indicados pelas razões apontadas no n° 1 acima.

11. CONCLUSÕES

Cabe ao experimentador tirar as conclusões destes estudos.

Apêndice

Lista dos tecidos que devem ser objecto de um exame histológico no âmbito de um ensaio de cancerigenicidade

— Lesões macroscópicas,

— Massas dos tecidos orgânicos ou tumores (incluindo os gânglios regionais linfáticos),

— Esfregaços sanguíneos (em caso de anemia, de hipertrofia do timo, de linfadenopatia),

— Cadeia ganglionar,

— Glândulas mamárias,

— Glândulas salivares,

— Esterno, fémur ou vértebras (incluindo a medula óssea),

— Hipófise,

— Timo,

— Traqueia,

— Pulmões,

— Coração,

— Tiroideia,

— Esófago,

— Estômago,

— Intestino delgado (método do « rolo suíço »),

— Cólon,

— Fígado,

— Vesícula biliar,

— Pâncreas,

— Baço,

— Rins,

— Supra-renais,

— Bexiga,

— Próstata,

— Testículos,

— Ovários,

— Útero,

— Encéfalo (secções horizontais em três níveis),

— Olhos,

— Espinal medula,

ANEXO IV

ESTUDO DA FARMACOCINÉTICA E DO METABOLISMO NOS ANIMAIS DO PONTO DE VISTA DA SEGURANÇA

Nota explicativa para aplicação da Segunda Parte, Capítulo I, Secções F e G do Anexo da Directiva 75/318/CEE, com vista à autorização de colocação no mercado de um novo medicamento

1. INTRODUÇÃO

A presente nota diz respeito à evolução no tempo da absorção, da distribuição, da excreção e do metabolismo de novos medicamentos do ponto de vista da sua segurança. Estes dados são essenciais em numerosos estádios de avaliação de um medicamento, por exemplo para :

a) Determinar as taxas do medicamento e dos seus metabolitos, bem como a sua cinética no sangue, nos líquidos biológicos e nos órgãos ;

b) Obter informações sobre as relações entre a toxicidade ao nível do órgão que é atingido e as concentrações do medicamento no sangue, nos líquidos orgânicos e nos órgãos ;

c) Avaliar a possibilidade de uma indução enzimática e de uma acumulação do medicamento em caso de administração repetida ;

d) Seleccionar, na medida do possível, as espécies animais a utilizar no âmbito dos estudos toxicológicos, tendo como fundamento a sua semelhança com o homem no que se refere à transformação do medicamento, e determinar a aplicabilidade dos resultados destes estudos toxicológicos ao homem.

2. ESPECIFICAÇÕES RELATIVAS AOS MEDICAMENTOS

Devem ser fornecidas especificações relativas às propriedades físicas e químicas da substância medicamentosa, bem como à estabilidade da preparação.

Em caso de utilização de um medicamento marcado, devem ser indicadas a posição da marca na molécula e actividade específica da substância. É conveniente tomar em consideração, aquando da escolha da posição da marca, a sua transformação metabólica provável.

3. MÉTODOS

Os dados relativos às taxas do medicamento e dos seus metabolitos no sangue, nos líquidos biológicos, nos órgãos e nas excreções podem ser obtidos por métodos físicos, químicos ou biológicos. O experimentador deve justificar, pormenorizadamente, os métodos utilizados, a sua validade e a sua reprodutibilidade, incluindo a sua especificidade, a sua precisão e a sua exactidão (o estudo da evolução no tempo dos efeitos farmacodinâmicos pode fornecer informações suplementares úteis).

Em caso de utilização de medicamentos marcados, é preciso ter em conta o facto de que a medição do marcador nos líquidos biológicos pode não corresponder à do medicamento não modificado, mas que pode incluir metabolitos e derivados conjugados marcados. A possibilidade de uma troca isotópica com os compostos endógenos não deve ser negligenciada.

4. ESPÉCIES

Geralmente, as espécies animais utilizadas nestes estudos são as que se utilizam habitualmente no laboratório para os estudos farmacológicos e toxicológicos. Se forem seleccionadas outras espécies, é conveniente indicar a razão desta selecção.

Um estudo preliminar da cinética e do metabolismo do medicamento num número restrito de seres humanos pode fornecer informações úteis na escolha da espécie animal a utilizar para os estudos de toxicidade por administração repetida.

5. ADMINISTRAÇÃO DO MEDICAMENTO.

Na medida do possível, as doses e as vias de administração devem ter em conta o uso clínico previsto para o medicamento. Uma das vias de administração seleccionadas deve garantir a absorção do medicamento, se tal corresponder à utilização que se pretende fazer no homem.

6. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Devem ser fornecidas informações sobre os pontos seguintes :

i) Absorção (fracção absorvida e rapidez) ;

ii) Distribuição nos principais órgãos e tecidos, e evolução no tempo, nos líquidos biológicos ;

iii) Semi-vida ao nível do sangue, do plasma e do soro ;

iv) Fixação proteica no plasma ;

v) Caracterização do perfil metabólico nos excrementos e, se tal for possível, a identificação dos principais metabolitos ;

vi) Via e evolução no tempo da eliminação do medicamento e dos seus metabolitos ;

vii) Se a excreção biliar for a via principal de eliminação, deve ser investigada a possibilidade de um ciclo entero-hepático ;

viii) Deve-se tentar fazer um balanço qualitativo da dose administrada ;

ix) Deve ser pesquisada a possibilidade de uma indução enzimática. Se se verificar que se produz essa indução, será examinada a importância da mesma em função da utilização prevista do medicamento.

7. CONCLUSÕES

Serão tiradas conclusões adequadas destes ensaios, tendo em conta os objectivos referidos no ponto 1.

ANEXO V

ASSOCIAÇÕES MEDICAMENTOSAS ESPECIALIZADAS

Nota explicativa para aplicação da Terceira Parte, Capítulo II, Secção C, ponto 2, do Anexo da Directiva 75/318/CEE, com vista à autorização de colocação no mercado de um novo medicamento

1. JUSTIFICAÇÃO

Os requerentes devem justificar a associação particular de princípios activos que é proposta. As associações medicamentosas especializadas apenas serão consideradas aceitáveis se a associação proposta se basear em princípios terapêuticos válidos.

É conveniente avaliar as vantagens potenciais de qualquer associação fixa em relação aos seus inconvenientes no plano clínico, para determinar se está conforme às exigências das normas e protocolos em matéria de eficácia e de segurança.

As vantagens potenciais das associações medicamentosas especializadas incluem :

1) A melhoria da relação efeitos terapêutico/tóxico, por exemplo, como resultado do reforço do efeito terapêutico ;

2) A simplificação da terapêutica conducente a uma melhor aceitação por parte do doente.

Os inconvenientes das associações medicamentosas especializadas incluem :

1) O facto de que, mesmo se a associação responder às necessidades do paciente médio, raramente é formulada do modo que melhor corresponda às necessidades individuais ;

2) A acumulação das reacções adversas.

As associações podem em princípio não ser consideradas como racionais se a semi-vida biológica e/ou a duração de acção diferirem de modo significativo, mas não será necessariamente assim se se puder comprovar que a associação é clinicamente válida apesar das diferenças neste domínio, por exemplo, se um componente se destinar a aumentar a absorção do outro ou se os componentes de destinarem a exercer os seus efeitos sucessivamente.

A inclusão de uma substância para antagonizar um efeito adverso de um dos outros componentes pode ser considerada justificada, desde que a reacção adversa apareça geralmente.

Não é conveniente a inclusão de um componente destinado a provocar efeitos secundários desagradáveis como meio de prevenir as utilizações abusivas.

As substâncias que tenham uma variação posológica crítica ou um índice terapêutico fraco não se prestam geralmente à inclusão nas associações medicamentosas especializadas.

2. INDICAÇÕES

As indicações reivindicadas para uma associação medicamentosa especializada devem ser tais que a presença de cada componente se justifique para cada uma das indicações. A preparação deve ser formulada de modo que a quantidade e a proporção de cada um dos seus componentes sejam adequadas para todas as utilizações recomendadas.

De qualquer modo, uma « indicação » deve corresponder a um estado patológico, a perturbações funcionais, a um síndroma ou a uma entidade patológica muito nítidos. Os diferentes componentes de uma associação podem ter como finalidade atenuar simultâneamente os diferentes sintomas do estado em questão, mas cada sintoma individual não deve ser considerado como uma indicação no que diz respeito à associação fixa, dado que pode estar também presente nos casos de outras afecções e que, para o tratamento deste único sintoma, os outros componentes podem não ter qualquer utilidade.

3. SEGURANÇA E EFICÁCIA

É permitido fazer uma distinção entre o teor dos estudos exigidos para as associações especializadas que sejam muito semelhantes a associações já correntemente utilizadas, desde que estas sejam apoiadas por uma documentação completa e fidedigna, e o dos estudos exigidos para as associações que sejam essencialmente novas (porque os medicamentos em causa não estão habitualmente associados, porque a composição quantitativa é invulgar ou porque um dos componentes é inteiramente novo).

Geralmente, os estudos de segurança das associações medicamentosas devem ser feitos no animal (com as mesmas proporções de princípios activos que nas associações em questão). Estes estudos não serão exigidos quando todos os componentes tiverem sido utilizados frequentemente e de modo seguro no homem, durante um período prolongado, em associações idênticas ou muito semelhantes, e quando existir uma documentação válida acerca destes últimos.

A eficácia e a segurança de uma associação medicamentosa especializada devem ter sido estudadas no homem. No caso de associações conhecidas, podem ser aceites dados bibliográficos bem fundamentados. Uma nova associação deverá ser objecto de ensaios clínicos para definir o papel desempenhado por cada um dos seus componentes no conjunto.

4. INTERACÇÕES

A possibilidade de interacção entre os componentes deve ser sempre prevista. Quando uma interacção farmacêutica, farmacocinética ou farmacodinâmica pareça possível, o requerente deve fornecer dados comprovando ou que essa interacção não se produz, ou que ela é bem conhecida e definida.

5. EFEITOS ADVERSOS

Quando há razões para supor que uma associação medicamentosa especializada seja mais nociva ou provoque efeitos adversos mais frequentes que os componentes administrados individualmente, o requerente deve provar que tal não acontece no âmbito da utilização terapêutica ou que as vantagens da associação, por exemplo um aumento de eficácia, prevalecem sobre os inconvenientes referidos.

6. POSOLOGIA

A associação medicamentosa deve ser segura e eficaz em toda a gama da doses recomendadas.

7. EMBALAGENS COMPÓSITAS

Os princípios aplicáveis às associações medicamentosas especializadas são-no também à avaliação das preparações que contenham diferentes produtos medicinais apresentados conjuntamente numa mesma embalagem e destinados a uma administração simultânea ou sequencial.

8. COMBINAÇÃO E COMPLEXOS QUÍMICOS

As substâncias deste tipo, que se dissociem antes da absorção em dois ou vários componentes activos, podem ser consideradas, para efeitos de aplicação das disposições atrás referidas, mais como associações fixas destas substâncias que como entidades químicas.