II

(Actos cuja publicação não é uma condição da sua aplicabilidade)

CONSELHO

RECOMENDAÇÃO DO CONSELHO

de 9 de Fevereiro de 1987

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

(87/176/CEE)

O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia,

Tendo em conta a proposta da Comissão (1),

Tendo em conta o parecer do Parlamento Europeu (2),

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social (3),

Considerando que o Conselho, na sua Recomendação 83/571/CEE (4) relativa aos ensaios com vista à colocação no mercado das especialidades farmacêuticas, adoptou uma primeira série de notas explicativas destinadas a evitar divergências de apreciação na condução e avaliação dos ensaios de especialidades farmacêuticas, referidos na Directiva 75/318/CEE do Conselho, de 20 de Maio de 1975, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, toxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas (5), com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 83/570/CEE (6);

Considerando que a adopção de novas notas explicativas, que completem as anexadas à Recomendação 83/571/CEE, contribuirá para favorecer a livre circulação das especialidades farmacêuticas facilitando a tomada em consideração, pelos Estados-membros, das autorizações de colocação no mercado já emitidas por outros Estados-membros;

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 autorizações de colocação no mercado.

Feito em Bruxelas, em 9 de Fevereiro de 1987.

Pelo Conselho

O Presidente

P. DE KEERSMAEKER

(1) JO nº C 293 de 5. 11. 1984, p. 8.
(2) JO nº C 36 de 17. 2. 1986, p. 152.
(3) JO nº C 160 de 1. 7. 1985, p. 18.
(4) JO nº L 332 de 28. 11. 1983, p. 11.
(5) JO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.
(6) JO nº L 332 de 28. 11. 1983, p. 1.

ANEXO I

TOXICIDADE POR ADMINISTRAÇÃO ÚNICA

Nota explicativa relativa à aplicação da Segunda Parte, Capítulo I, Secção B, ponto 1, 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 ao estudo qualitativo e quantitativo dos fenómenos tóxicos e o seu aparecimento em função do tempo após administração única da substância ou de uma associação de substâncias.

Estes estudos podem fornecer indicações sobre os efeitos prováveis de uma dosagem excessiva aguda no homen e podem ser úteis para a concepção de estudos de toxicidade por administração repetida nas espécies animais adequadas.

Os ensaios de toxicidade por administração única devem ser efectuados de modo a permitir detectar os sinais de toxicidade aguda e determinar as modalidades da morte. Deve ser efectuada uma avaliação quantitativa da dose letal aproximativa nas espécies adequadas e devem ser fornecidas informações sobre a relação dose-efeito; não é, contudo, exigido um elevado grau de precisão.

Os toxicólogos devem mostrar bom senso aquando da concepção dos estudos, de modo a que seja obtida a quantidade máxima de informações pertinentes a partir de um número mínimo de animais.

2. ESPECIFICAÇÃO DOS PRODUTOS

a) **Substância medicamentosa**

A substância activa deve, se possível, ter o mesmo espectro de impurezas que o produto a comercializar. Caso se verifique que o modo de administração definitivo apresenta impurezas sensivelmente diferentes, quer em quantidade, quer em qualidade, das do lote experimental, deverão ser tomadas outras medidas para determinar a sua toxicidade eventual.

Será necessário ter em conta características físicas das substâncias medicamentosas em relação ao modo de administração, por exemplo a dimensão das partículas de um composto destinado a ser administrado por via oral;

b) **Produto acabado**

Quando se utilizarem animais grandes para o estudo da toxicidade aguda, pode ser possível efectuar um estudo com a forma de apresentação farmacêutica destinada a ser colocada no mercado. É especialmente desejável que este estudo seja feito quando a forma de apresentação farmacêutica for susceptível de provocar variações importantes da biodisponibilidade do(s) princípio(s) activo(s);

c) **Excipientes**

Qualquer excipiente novo utilizado pela primeira vez deve ser avaliado como uma nova substância activa;

d) **Produtos que contêm uma associação de substâncias activas**

No caso de uma associação de substâncias activas, é necessário estudar separadamente cada substância activa e a associação de substâncias activas nas proporções em que se encontram no produto acabado previsto, com vista a verificar se existe ou não aumento da toxicidade ou aparecimento de novos efeitos tóxicos. Os desvios em relação a esta regra dependerão de diferenças farmacocinéticas ou farmacodinâmicas documentadas entre as espécies animais estudadas e o homen;

e) **Produtos de degradação**

Quando se formarem produtos de degradação nas condições de armazenagem, é conveniente verificar a sua toxicidade eventual e o melhor modo de a avaliar é o de efectuar, em primeiro lugar, um estudo de toxicidade aguda.

3. ANIMAIS

a) Os ensaios de toxicidade por administração única devem ser efectuados em, pelo menos, duas espécies de mamíferos de estirpe conhecida e utilizar um número igual de animais dos dois sexos. Roedores tais como o rato, a ratazana e a cobaia são próprios para o estudo qualitativo das manifestações tóxicas e para a determinação quantitativa da dose letal aproximada. Caso

não se observem diferenças de reacção entre os animais dos dois sexos da primeira espécie de roedores, será suficiente utilizar animais do mesmo sexo noutros estudos de toxicidade aguda. No caso dos outros mamíferos, as manifestações tóxicas deverão ser observadas e relatadas em pormenor em relação a cada animal utilizado;

b) Qualquer que seja a espécie ou a estirpe de animais escolhida, é essencial fornecer as seguintes informações: idade, sexo, peso, origem, tempo de presença no laboratório antes do ensaio, animais classificados ou não como isentos de germes patogénicos específicos, animais vacinados ou não, outros tratamentos eventuais. Devem ser fornecidos dados específicos sobre as condições de estabulação e sobre o ambiente. O acesso à alimentação e a natureza da mesma assim como o fornecimento de água aos animais devem ser indicados. Sabe-se que todos os factores acima referidos têm uma influência na toxicidade aguda das substâncias.

4. ADMINISTRAÇÃO

a) **Via de administração**

No caso dos roedores em geral, devem ser utilizadas duas vias de administração e, se possível, incluir as vias previstas para uso humano, devendo, pelo menos, uma delas assegurar a passagem integral do medicamento inalterado no sistema circulatório. Se a via de administração prevista para uso humano é a administração intravenosa, só é aceitável a utilização desta via de administração para os ensaios efectuados em animais;

b) **Condições de administração**

Serão fornecidos dados específicos sobre a administração do produto e, nomeadamente, as particularidades do veículo ou dos adjuvantes utilizados, o método de preparação da suspensão no caso de produtos insolúveis, a concentração da solução utilizada e o volume administrado. A via e o método de administração devem ser claramente indicados. A forma da apresentação a administrar deve ser tão neutra quanto possível e tão próxima quanto possível do pH fisiológico e da pressão osmótica da solução.

É especialmente necessário ter em conta o facto de a forma de apresentação ser alcalina, ácida ou eventualmente corrosiva. Deve evitar-se ultrapassar o volume tolerável. Em caso de administração intravenosa, a velocidade de injecção (ml por minuto) assim como o pH e a temperatura da solução administrada devem ser indicadas.

Se for necessário utilizar diversos locais de injecção para a administração por via parenteral, este facto deve ser assinalado;

c) **Doses**

Em todas as espécies utilizadas, o número dos níveis de dose deve permitir pôr em evidência o espectro de toxicidade. Nos roedores, deve ser obtida uma estimativa quantitativa da letalidade aproximada e da relação dose/efeito.

5. OBSERVAÇÕES

Os animais devem ser observados em intervalos regulares e todos os sinais de toxicidade, assim como o momento do seu primeiro aparecimento, a sua gravidade, a sua duração e a sua progressão devem ser relatados. O momento e as modalidades de todas as mortes devem ser relatados e descritos todos os sinais de toxicidade separadamente em relação a cada animal.

A duração do período de observação é normalmente de catorze dias, mas deve ser prolongada enquanto forem aparentes sinais de toxicidade, como, por exemplo, perda progressiva de peso ou inibição do crescimento.

6. AUTÓPSIA

Todos os animais ainda vivos no fim do estudo e todos os animais que morram durante o período de observação devem ser submetidos a uma autópsia. Qualquer órgão que apresente alterações macroscópicas (diferentes das agónicas) deve ser submetido a um exame histopatológico, a não ser que essas alterações não sejam bem conhecidas e que não possa ser dada uma explicação satisfatória com base na experiência já adquirida da estirpe animal utilizada.

7. APRESENTAÇÃO DOS DADOS

Os resultados a partir dos quais foram feitos todos os cálculos devem ser indicados em pormenor, assim como os métodos de cálculo utilizados.

Os efeitos tóxicos e, nomeadamente, a avaliação da morbidade devem ser descritos em relação a cada espécie e em relação a cada via de administração a todos os níveis da dose.

O perito deve tirar todas as conclusões pertinentes dos dados obtidos aquando destes estudos.

Quaisquer desvios significativos em relação à presente nota devem ser justificados.

ANEXO II

ENSAIO DO PODER MUTAGÉNEO DOS PRODUTOS FARMACÊUTICOS

1. INTRODUÇÃO

A mutagénese diz respeito às alterações do material genético espontâneas, induzidas química ou fisicamente, que afectam o indivíduo ou a célula e provocam uma variação permanente e hereditária das gerações seguintes de indivíduos ou de células em relação às precedentes. O estado actual dos conhecimentos científicos dá motivos para pensar que numerosos produtos químicos possuem propriedades mutagéneas, apresentando um risco genético potencial em relação às gerações futuras e um risco potencial de cancro relativamente à geração actual. Por conseguinte, é necessário identificar os produtos químicos que apresentam estas propriedades e restringir a exposição do homem a tais produtos. Quando é avaliado o risco de carcinogenia (Directiva 75/318/CEE), devem ser tidos em conta os índices positivos de mutagénese. Estas notas explicativas têm por objectivo, em primeiro lugar, a determinação da existência eventual dos riscos mutagéneos.

As lesões causadas ao património genético podem situar-se ao nível dos genes (mutações pontuais) ou, de forma mais perceptível, a nível dos cromossomas, cuja estrutura é alterada (mutações cromossómicas), ou do genoma (variação do número de cromossomas). Se se trata de uma ligeira alteração da estrutura resultante da anulação de um ou de vários genes, pode ser difícil distinguir o efeito global daquele que resulta de uma mutação pontual. Aperfeiçoou-se uma larga gama de métodos experimentais para determinar se um dado produto químico pode induzir estes diferentes tipos de mutações nos organismos, desde os tipos de mutações em que a disposição da molécula de ácido de soxirribonucleico (ADN) é a mais simples (bactérias procariotas) aos tipos de mutações em que o ADN forma com as proteínas e os sistemas enzimáticos uma associação muito complexa (cromatina), constituindo o sistema cromossómico presente em todos os encariotas, desde os organismos simples, como os fungos, até às diversas espécies de mamíferos, passando pelos insectos.

2. FINALIDADE DE UM PROCEDIMENTO DE ENSAIOS DE MUTAGENIA

Nos termos da Directiva 75/318/CEE é necessário assegurar, antes da colocação no mercado das especialidades farmacêuticas, que nenhuma nova substância destinada a ser utilizada em tais especialidades apresente propriedades mutagéneas. A presente nota explicativa tem por objecto fornecer algumas indicações quanto à forma de conduzir tais ensaios. Os aspectos seguintes são de importância essencial quando se elabora um procedimento de ensaio de mutagenia:

a) O procedimento previsto deve permitir identificar, com um máximo de precisão e sem um custo excessivo, os produtos químicos com propriedades mutagéneas. É, por conseguinte, necessário efectuar uma escolha deliberada numa vasta gama de ensaios disponíveis;

b) O procedimento deve permitir detectar as categorias essenciais dos danos genéticos em causa, em especial as mutações génicas, as mutações cromossómicas e, sempre que possível, as mutações do genoma;

c) O procedimento deve tomar em conta que, embora o ADN esteja presente, simultaneamente, nos procariotas e nos encariotas, a organização do material genético destes dois tipos de organismos é muito diferente;

d) As capacidades de metabolizar os compostos xenobióticos varia largamente em função dos organismos e dos tipos de ensaios considerados. No caso dos procedimentos *in vitro*, simula-se o metabolismo dos mamíferos adicionando um ou mais sistemas extrínsecos de activação do metabolismo. Todavia, estes sistemas podem não permitir simular a situação *in vivo* em pontos críticos. É, por conseguinte, necessário incluir um ensaio *in vivo*. Em todos os testes as características metabólicas da substância testada devem ser tomadas em consideração.

3. TESTES DE MUTAGENIA PROPOSTOS PARA A EXPERIMENTAÇÃO DOS MEDICAMENTOS

Admite-se geralmente que não é possível satisfazer os critérios e considerações anteriores num só ensaio, mas que é necessário recorrer a uma associação, cuidadosamente seleccionada, dos procedimentos. Todavia, em cada caso, a combinação dos testes deve ser condicionada pelas características específicas da substância a testar.

No estado actual dos conhecimentos, propõe-se, nos termos de uma abordagem susceptível de ter em conta os critérios referidos nos nºs 2 a) e d), utilizar um sistema que inclua quatro categorias de testes. Contudo, não se deve deduzir deste facto que os restantes testes são inadequados ou que os elementos de prova resultantes de outros testes não podem constituir uma alternativa aceitável a uma parte do conjunto de testes. Oportunamente, é possível efectuar derrogações a estes procedimentos se, por exemplo, o composto estudado ou o seu metabolismo apresentam características

especiais. Assim, pode considerar-se inoportuno avaliar um agente antibacteriano muito eficaz no âmbito de um teste bacteriano. Inversamente, quando os estudos de toxicidade evidenciarem determinados efeitos no sistema reprodutor, pode ser indicada a utilização de células sexuais referidas no nº 3 d). De qualquer modo, caberá ao requerente explicar as razões que o levaram a seleccionar os testes individuais escolhidos e explicar a estratégia global que presidiu à escolha do sistema de testes. Em regra geral, é conveniente escolher um teste de cada uma das quatro categorias seguintes:

a) **Teste das mutações génicas em bactérias**

Trata-se dos testes utilizados mais correntemente para a avaliação das propriedades mutagéneas dos produtos químicos. Nestes testes utilizam-se diversas estirpes bacterianas bem estabelecidas para a detecção de diversos tipos de mutações genéticas, incluindo as mutações por deslocação do quadro de leitura *(frame shift)* e as mutações por trocas de bases. Estes testes são efectuados com ou sem activação metabólica extrínseca;

b) **Testes *in vitro* das aberrações cromossómicas nas células dos mamíferos**

No âmbito deste procedimento, podem-se utilizar linfócitos humanos, bem como várias linhagens de células de mamíferos. Os danos são estimados por um exame microscópico dos cromossomas aquando da metafase mitótica. Os testes são conduzidos com ou sem activação metabólica extrínseca;

c) **Teste das mutações génicas no sistema encariota**

O interesse deste teste reside no facto de um resultado bacteriano positivo poder ser objecto de um estudo complementar sobre um sistema que comporte a estrutura complexa dos cromossomas encariotas. Esta complexidade estrutural permite, igualmente, detectar as mutações que se produzem sob o efeito de mecanismos que não podem intervir no genoma bacteriano simples. Os testes mais adequados incluem aqueles que utilizam células de mamíferos concebidos para detectar a indução de mutações em pontos específicos, como aqueles que codificam em relação às enzimas hipoxantina-guanina, fosfaribosil-transferase, ou timidina-quinase. Podem ser tomados en consideração outros encariotas, como os fungos ou os insectos. Quando oportuno, pode ser incluída no teste uma activação metabólica extrínseca;

d) **Teste *in vivo* das lesões genéticas**

A principal função do teste *in vivo* nas quatro categorias de testes consiste em verificar se um composto mutagéneo não foi detectado pelos testes *in vitro* devido à utilização de sistemas de activação metabólica inadequados. Os testes mais válidos são os que apresentam, como pontos terminais, os danos cromossómicos, por exemplo os testes de metafase da medula óssea e os testes de micronúcleo, bem como o teste de letalidade dominante. Enquanto teste *in vivo* destinado a evidenciar as mutações génicas somáticas, o teste pontual no rato *(spot test)* é cada vez mais utilizado.

Todos os testes utilizados deverão ser correctamente validados e a sua execução deverá estar em conformidade com procedimentos reconhecidos, que constam das publicações internacionais actuais.

O conjunto de ensaios recomendado e descrito anteriormente apresenta uma omissão importante, dado que não menciona um teste concebido, de origem, para a detecção das mutações do genoma (não disjunção, aneuploidia). Os métodos específicos actualmente em vias de desenvolvimento não são suficientemente válidos para que seja possível tomá-los em consideração.

Para a preparação das presentes notas explicativas teve-se em conta o estado actual dos conhecimentos, podendo esperar-se que sejam elaborados posteriormente e aplicados na prática novos procedimentos de ensaios, modificados. Com o objectivo de ter em conta tais desenvolvimentos futuros, é necessária a actualização periódica destas notas explicativas.

4. INTERPRETAÇÃO DOS RESULTADOS

O objectivo dos procedimentos de testes de mutagénese é determinar, com um grau razoável de certeza, se uma substância possui ou não um potencial mutagéneo. Em seguida, um segundo problema nitidamente distinto consistirá na avaliação dos resultados obtidos em termos de risco genético para o homem. Se todos os resultados indicarem de um modo convincente, que uma substância terapêutica não tem qualquer efeito, seja qual for o teste utilizado, parece razoável concluir que a probabilidade de um risco de mutagenia é suficientemente reduzida para ser aceitável (se bem que se possa estimar que os índices de ausência de risco cancerígeno são insuficientes). Se todos os resultados — tratem-se de testes *in vitro* ou de testes *in vivo* — indicarem que o composto tem propriedades mutagéneas, é possível alegar, com fortes possibilidades de não haver engano, que este medicamento apresenta um risco para o homem. Frequentemente, os resultados são heterogéneos. É uma situação que deve ser esperada desde o momento em que os testes são concebidos para apresentar pontos terminais diferentes e/ou características diferentes em matéria de activação metabólica. Em tais casos, o significado de resultados positivos e negativos deve ser apreciado não em função do seu número mas em função da sua natureza. Assim, no âmbito do conjunto dos testes anteriores um resultado positivo num teste *in vivo* é mais determinante do que um teste bacteriano positivo. Esta diferença de apreciação não se aplica aos resultados negativos; por outras palavras,

um resultado negativo num teste *in vivo* não invalida, necessariamente, uma série de resultados positivos obtidos no âmbito de um teste *in vitro*. É possível chegar a uma melhor compreensão do potencial genotóxico de uma substância efectuando testes suplementares. Cabe ao fabricante decidir se devem ser efectuados testes complementares e que testes devem ser escolhidos. Esta selecção é baseada em resultados já obtidos, sobre outras propriedades do composto e sobre a utilização para a qual é destinado. Poderão ser úteis contactos com as autoridades competentes.

5. AVALIAÇÃO DO RISCO/BENEFÍCIO

O facto de serem estabelecidas as propriedades mutagéneas de um composto indica que a substância apresenta um risco genético potencial para o homem (e, simultaneamente, um risco tumorígeno).

Os testes em mamíferos, como o teste da translocação transmissível ou o teste do ponto específico, podem, no momento, revelar-se úteis para apreciar o risco genético destas substâncias para o homem. Estes testes são onerosos e exigem a utilização de um grande número de animais. Apenas se justificam em casos bem precisos.

No conjunto, a avaliação global do risco/benefício inerente a uma substância mutagénea não deve tomar em consideração apenas os resultados dos testes de mutagénese mas, igualmente, os dados da farmacocinética, do metabolismo e do perfil completo de toxicidade. Além disso ter-se-ão em conta as utilizações para as quais o medicamento é destinado, o nível de exposição, de idade e de fecundidade do paciente, bem como os riscos potenciais que coloca a administração de substâncias de substituição disponíveis.

ANEXO III

GLICÓSIDOS CARDÍACOS

1. INFORMAÇÕES GERAIS

As observações que se seguem destinam-se a permitir a avaliação clínica dos glicósidos cardíacos e podem igualmente aplicar-se a outros produtos farmacêuticos que exerçam acções farmacológicas similares sobre o coração, isto é, efeitos positivos inotrópicos e efeitos negativos cronotrópicos e dromotrópicos.

A leitura das presentes notas de informação deve ser feita com base nas normas e protocolos (Directiva 75/318/CEE); estas notas destinam-se apenas a facilitar a interpretação dessas normas e protocolos por parte dos requerentes no que diz respeito aos problemas específicos suscitados pelos glicósidos cardíacos e pelos medicamentos da mesma natureza.

O tratamento clínico das perturbações cardíacas com esses produtos farmacêuticos (e, por conseguinte, a avaliação dos produtos utilizados nessas condições) encontra dificuldades consecutivas, por exemplo:

— a fraca relação dose terapêutica/dose tóxica destes compostos,

— os problemas ligados à sua farmacocinética, por exemplo a tendência para a acumulação,

— os problemas de biodisponibilidade,

— uma quantidade de factores extrínsecos e intrínsecos que influenciam o efeito terapêutico,

— o facto de os estudos dedicados a esses medicamentos dizerem inevitavelmente respeito a doentes cujo estado é crítico e que acusam uma evolução patológica instável com uma etiologia variável.

2. PROBLEMAS DECORRENTES DA FRACA RELAÇÃO DOSE TERAPÊUTICA/DOSE TÓXICA

a) **Observações gerais**

Não é raro um fraco excedente de dose provocar sintomas extra-cardíacos de toxicidade, sem sinal de toxicidade cardíaca. Por outro lado, pode ser difícil determinar se a dose é insuficiente. Determinados métodos de análise das concentrações no plasma permitiram obter alguns esclarecimentos, apesar de ainda não se conhecerem inteiramente as relações entre a farmacocinética e a farmacodinâmica, por um lado, e, por outro lado, os efeitos terapêuticos e tóxicos;

b) **Recomendações**

Apesar dos problemas inerentes às análises das concentrações ao nível do plasma, estas análises devem ser efectuadas, dado que são susceptíveis de fornecer uma informação válida sobre a questão de saber se determinados efeitos secundários imprevistos são devidos a uma concentração tóxica do medicamento ou dos seus metabolitos ao nível do local receptor ou de outros órgãos-alvo e se o insucesso do tratamento está ligado a valores anormalmente baixos. Seria útil fornecer, se possível, uma informação quantitativa sobre a relação das concentrações terapêutica/tóxica ao nível do plasma e sobre a sua correlação com as doses administradas.

3. TENDÊNCIA PARA A ACUMULAÇÃO

a) **Observações gerais**

Os glicósidos cardíacos são geralmente caracterizados por uma absorção relativamente lenta e por uma ampla fixação ao nível dos tecidos, bem como por uma semi-vida prolongada com acção de longa duração. É, por conseguinte, importante definir rigorosamente os factores farmacocinéticos e farmacodinâmicos desse tipo;

b) **Recomendações**

Os limites posológicos devem ser determinados com exactidão para evitar uma acumulação excessiva; seria necessário dispor de dados clínicos e, se possível, farmacocinéticos que justifiquem as doses a administrar, no âmbito do tratamento crónico, com (se for caso disso) ou sem dose(s) de choque, ao paciente para o qual é indicado o uso de tais medicamentos, bem como de dados relativos ao tempo que pode decorrer entre o início da administração e os primeiros sinais de efeito clínico. Por conseguinte, os estudos clínicos iniciais dos efeitos do medicamento devem continuar para além do tempo necessário à obtenção de níveis plasmáticos estáveis; assim, a duração da análise fundamental dependerá da farmacocinética de cada glicósido. Além disso, ao contrário de outros medicamentos de administração prolongada, a eficácia, os efeitos adversos e, nomeadamente, as eventuais provas clínicas de acumulação

devem ser estudadas durante um periodo prolongado; por ocasião de tais estudos, convém recolher informações complementares que permitam eliminar o risco de acumulação. Aquando da análise dos dados, convém tomar em consideração factores clínicos tais como os referidos no nº 4 que são susceptíveis de alterar consideravelmente o comportamento farmacocinético do medicamento.

4. PROBLEMAS LIGADOS À BIODISPONIBILIDADE

a) **Observações gerais**

Diferenças relativamente fracas na fórmula farmacêutica podem traduzir-se por variações individuais consideráveis das concentrações ao nível do plasma, devido a diferenças de taxas e graus de absorção dos glicósidos cardíacos, administrados por via oral. Dado o seu espectro terapêutico estreito, estas variações de concentração podem apresentar riscos. Foi nitidamente demonstrado, que este factor tinha uma importância capital para a maioria dos glicósidos cardíacos; na prática clínica, podem-se encontrar todos os graus possíveis de biodisponibilidade que vão desde cerca de 3 % para a uabaína oral até cerca de 90 % no caso da digitoxina. As variações individuais e pessoais da concentração ao nível do plasma aumentam em função da redução da biodisponibilidade.

A absorção oral depende das propriedades farmacoquímicas do glicósido e da sua fórmula farmacêutica;

b) **Recomendações**

No caso de o produto poder ser administrado por injecção intravenosa e por via oral, a percentagem de biodisponibilidade do comprimido, da cápsula ou da solução deve, idealmente ser avaliada por comparação entre os dados farmacocinéticos consecutivos à administração oral e os dados obtidos após administração intravenosa. Deve ser fornecida uma descrição completa dos métodos radioquímicos ou dos outros métodos bioquímicos utilizados aquando desses estudos para a análise das concentrações do medicamento e/ou dos seus metabolitos ao nível do plasma e na urina, e devem ser indicados o grau de exactidão, a sensibilidade e a especificidade do método. Aquando do cálculo da superfície abrangida pela curva (A. U. C.), será necessário tomar em consideração a fase de distribuição relativamente longa dos glicósidos por extrapolação da fase de eliminação até à assimptota.

Nenhuma percentagem de biodisponibilidade inferior a 50 deve ser admitida para qualquer glicósido cardíaco. As variações individuais devem ser definidas e manter-se o mais fracas possível.

Para cada glicósido novo, deve ser determinada a velocidade de dissolução *in vitro*. Qualquer alteração ulterior da fórmula farmacêutica ou do tratamento requer novos estudos sobre a velocidade de dissolução *in vitro*. Consoante as verificações *in vitro* e a importância da alteração, será necessário proceder a uma comparação *in vivo* da velocidade e do grau de absorção da nova fórmula em relação à antiga, com base em estudos de concentração ao nível do plasma, quer em dose única ou em doses múltiplas.

É conveniente proceder a estudos de concentração ao nível do plasma no estado estável durante a administração crónica oral (estudos de doses múltiplas). No caso de se demonstrar que uma proporção conhecida e considerável do produto é eliminada sem ser metabolizada na urina, podem ser admitidas análises de urina para os estudos comparativos de biodisponibilidade.

5. INVESTIGAÇÕES CLÍNICAS E FACTORES QUE INFLUENCIAM A EFICÁCIA E A SEGURANÇA

a) **Observações gerais**

A eficácia clínica de um glicósido deve ser demonstrada em grupos de pacientes suficientemente importantes, cujos síndromas clínicos constituem a principal indicação para uma utilização de glicósidos cardíacos, por exemplo deficiência do ventrículo esquerdo e fibrilação atrial rápida. A eficácia clínica e a segurança dependem de múltiplos factores individuais e os dados obtidos em relação a voluntários com boa saúde podem não se aplicar na presença de um ou vários desses factores. Se os estudos farmacocinéticos permitem avaliar a influência de factores tais como a idade e a perturbação das funções renais e hepáticas, tal não é o caso dos factores que influenciam a farmacodinâmica, como a hipocaliémia e a disfunção tirodiana;

b) **Recomendações**

É importante avaliar integralmente os efeitos, importantes do ponto de vista clínico, do glicósido aplicado a pacientes que sofrem de fribilação atrial e calcular as concentrações ao nível do plasma. Apesar de ser mais difícil, também é altamente conveniente e pode mesmo revelar-se essencial dispor de dados quantitativos sobre o funcionamento cardíaco (isto é, índice cardíaco) de pelo menos alguns pacientes que sofram de deficiências cardíacas e mani-

festem um ritmo regular do sinus aórtico, aos quais sejam administrados glicósidos cardíacos, para obter um efeito inotrópico positivo ou evitar as taquiarritmias. No caso de estarem disponíveis, devem ser registados os dados relativos à concentração ao nível do plasma. No que diz respeito aos novos medicamentos, é necessário estabelecer se existe uma correlação entre as concentrações ao nível do plasma e o aparecimento de efeitos indesejáveis.

Devem controlar-se cuidadosamente as reacções adversas susceptíveis de se produzirem durante estes estudos; apesar de a maior parte das reacções adversas aos glicósidos cardíacos constituirem sintomas de uma dosagem excessiva, devem descrever-se com exactidão tanto as reacções extracardíacas como as reacções cardíacas adversas eventuais (arritmias). O número de pacientes abrangidos por estes estudos não deve necessariamente ser elevado, mas as investigações devem ser concebidas, executadas e registadas com cuidado. Os estudos clínicos incidirão de preferência sobre pacientes que não manifestem os factores de complicação mencionados acima [ponto 5, alínea a)], mas não serão excluídos *per se* os dados obtidos em pacientes que os manifestem.

6. DIFICULDADES LIGADAS ÀS RECOMENDAÇÕES EM MATÉRIA DE POSOLOGIA

As recomendações relativas à posologia (incluindo as doses de choque) devem basear-se em elementos farmacocinéticos seguros. Se tiverem de ser administradas doses que se afastam do normal, é conveniente basear-se em observações feitas no âmbito de síndromas clínicos adequados, tais como fibrilação atrial rápida, funcionamento anormal dos rins, do fígado ou da tiróide, cirurgia cardíaca e cardioversão. Qualquer afirmação específica relativa à segurança ou eficácia em determinadas situações clínicas deve basear-se em estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos adequados.

7. RECOMENDAÇÕES RELATIVAS AO MODO DE EMPREGO E À LITERATURA INCLUSA

a) **Recomendações posológicas**

Em todos os casos, devem ser fornecidas indicações no que diz respeito às doses a administrar às crianças, aos pacientes idosos e a outros grupos que requeiram regimes especiais. Um grande número de factores farmacocinéticos e farmacodinâmicos, intrínsecos e extrínsecos, pode influenciar o efeito terapêutico positivo dos glicósidos cardíacos e a maior parte desses factores dizem respeito a situações clínicas graves; é, por conseguinte, importante que sejam formuladas recomendações em matéria de doses (alterações da dose, da frequência de administração e de outras medidas terapêuticas), baseadas ou não em dados clínicos, tendo em conta os seguintes elementos:

— diminuição da função renal,

— deficiência hepática,

— hipotiróide e hipertiróide,

— idade.

Nas seguintes circunstâncias, devem ser incluídas advertências adequadas no que diz respeito à utilização dos glicósidos cardíacos:

— hipocaliémia,

— hipercalcémia,

— hipomagnesémia,

— cardioversão,

— cirurgia cardíaca;

b) **Interacções**

No caso de se verificar a possibilidade de se produzirem interacções e que estas podem ter uma importância do ponto de vista clínico, é conveniente estudá-las pormenorizadamente e mencioná-las na literatura inclusa;

c) **Precauções**

Devem ser fornecidas todas as informações disponíveis relativas às medidas terapêuticas a prever em caso de dosagem excessiva acidental ou de (auto) envenenamento voluntário.

8. ASSOCIAÇÕES FIXAS

Dado o espectro terapêutico extremamente estreito dos glicósidos cardíacos e a necessidade de efectuar um doseamento individual exacto, as associações fixas de glicósidos cardíacos e de outros produtos farmacêuticos não serão provavelmente conformes às normas adoptadas no âmbito das normas e protocolos (ver as notas explicativas sobre as associações medicamentosas especializadas).

ANEXO IV

EXAME CLÍNICO DOS CONTRACEPTIVOS ORAIS

1. GENERALIDADES

As presentes notas explicativas devem ser lidas à luz das normas e protocolos (Directiva 75/318/CEE), bem como da Directiva 65/65/CEE (1) que se destina unicamente a ajudar os requerentes a interpretar estes documentos no que diz respeito aos problemas clínicos específicos colocados pelo estabelecimento da inocuidade e da eficácia dos contraceptivos orais.

As presentes notas foram redigidas tendo em vista, essencialmente, os contraceptivos que exercem uma acção hormonal e que são administrados à mulher por via oral. É evidente que para os outros contraceptivos sujeitos à legislação relativa aos medicamentos, os métodos de investigação necessários à avaliação da eficácia e da inocuidade serão análogos sem serem necessariamente idênticos.

Qualquer preparado contraceptivo composto por, pelo menos, dois elementos deve, igualmente, ser analisado a fim de elucidar os pontos enumerados nas notas explicativas sobre as associações medicamentosas especializadas; trata-se, pois, de determinar as propriedades dos diferentes componentes e a sua contribuição para o efeito total.

Quando um novo produto contraceptivo puder ser considerado como uma alteração de um contraceptivo já reconhecido como eficaz e seguro (em especial quando apenas se tratar de uma pequena alteração de dosagem ou da substituição de um estrogéneo por outro estrogéneo admitido), os ensaios podem ser simplificados desde que a base teórica da nova fórmula possa ser considerada correcta.

2. ENSAIOS CLÍNICOS E FARMACOLÓGICOS

Os ensaios clínicos e farmacológicos efectuados sobre um anticonceptivo oral (e, no caso de uma associação especializada, igualmente sobre os seus componentes) têm todas as possibilidades de ser conformes às condições previstas na terceira parte das normas e protocolos, Capítulo II A, nºs 1 a 4, se tiverem como objecto fornecer dados sobre:

a) A acção ou as acções farmacológicas que produzem o efeito contraceptivo na mulher;

b) Os outros efeitos farmacológicos sobre o sistema e o processo de reprodução, incluindo os efeitos sobre a actividade do hipotálamo e pituitária, sobre as secreções endócrinas ováricas, sobre a ovulação, sobre a histologia e a actividade bioquímica do endométrio, sobre a mucosa cervical e sobre a citologia e as secreções vaginais. Os efeitos sobre a função tubária, que, actualmente, não podem ser estudados na mulher, podem sê-lo nos animais;

c) O grau de actividade progestogénea, estrogénea androgénea, corticosteróide e outras acções hormonais ou anti-hormonais do produto e dos seus componentes na mulher. O estudo quantitativo de alguns destes efeitos (em especial da androgenia) no decurso da fase clínica e farmacológica pode ser difícil, mas podem igualmente tirar-se conclusões sobre estes pontos dos estudos efectuados sobre animais e dos efeitos secundários que se manifestam durante as investigações sobre a eficácia;

d) A natureza e a actividade hormonal dos metabolitos principais;

e) As eventuais interacções entre medicamentos que sejam de natureza a afectar a eficácia do produto;

f) Os efeitos nocivos susceptíveis de serem detectados relativamente aos produtos deste mesmo tipo numa população limitada, nomeadamente os efeitos sobre a função hepática, a actividade da adrenalina, o metabolismo dos lípidos e dos hidratos de carbono, a tiróide e os mecanismos hemostáticos.

3. EXAMES CLÍNICOS DA EFICÁCIA E DA INOCUIDADE

Os estudos relativos a um contraceptivo oral têm todas as possibilidades de ser conformes às condições previstas na terceira parte das normas e protocolos, Capítulo II B, se respeitarem os seguintes princípios:

(1) JO nº 22 de 9. 2. 1965, p. 369/65.

a) **População submetida ao ensaio**

A população estudada deve ser sensivelmente comparável à do ou dos países onde se prevê introduzir o produto. É importante ter em conta que, por exemplo, os hábitos alimentares, as doenças endémicas, o peso corporal e o analfabetismo podem afectar substancialmente os resultados obtidos por um dado método contraceptivo;

b) **Âmbito dos ensaios**

As investigações clínicas serão bastante alargadas, de modo a permitir uma estimativa fiável da eficácia (segundo o índice Pearl e o método dos quadros de mortalidade) e da frequência das reacções indesejáveis. Na prática, considera-se que, para um produto contraceptivo inteiramente novo (por exemplo, um produto que contenha um novo progestagéneo), é necessário estudar cerca de 20 000 ciclos de tratamento. Quando as investigações dizem respeito à alteração de um produto existente, podem por vezes tirar-se conclusões válidas de dados mais limitados.

Dado que o efeito do produto e a regularidade da sua tomada podem alterar-se em caso de utilização prolongada, uma parte importante da população total estudada deve ter utilizado o contraceptivo durante um período de, pelo menos, doze meses, ou seja, um quarto dos dados totais disponíveis deve aplicar-se a uma utilização prolongada. Ainda que qualquer estudo em grande escala de um contraceptivo oral deva, em princípio, ser conduzido simultaneamente em vários centros, apenas os dados emanados dos centros que adquiriram uma vasta experiência em matéria de administração do produto devem ser incluídos na análise total;

c) **Estudos sobre os critérios de admissão aos ensaios**

A anamnese e o exame clínico no momento da admissão aos ensaios devem fornecer informações pormenorizadas sobre todos os factores de risco, as contra-indicações relativas ou outros elementos que possam ter importância para a avaliação da eficácia e dos eventuais efeitos nocivos, por exemplo:

— a idade,

— a obesidade,

— o tabaco,

— o alcoolismo,

— as doenças cardiovasculares,

— as perturbações ou sintomas psíquicos,

— a enxaqueca,

— as perturbações endócrinas e metabólicas,

— a epilepsia,

— a anemia,

— as perturbações do sistema hemostático,

— as perturbações renais,

— as perturbações hepáticas,

— os tumores.

A anamnese de ordem obstétrica, ginecológica e anticoncepcional deve ser conhecida e a administração recente ou concomitante de medicamentos será anotada. Os dados relativos a alguns dos elementos referidos podem conduzir à exclusão de determinados indivíduos dos ensaios;

d) **Registo dos dados**

Recomenda-se, para os estudos relativos a contraceptivos, o registo dos dados respeitantes a cada paciente num formulário-tipo, como o recomendado pela Organização Mundial de Saúde. Os indivíduos submetidos ao ensaio serão examinados a intervalos não superiores a três meses.

Todos os indivíduos que participam nestes estudos serão submetidos a uma consulta ginecológica periódica que inclui o exame da mucosa cervical, dos seios, do peso e da tensão arterial, um teste da glicosúria e um relatório pormenorizado sobre o ciclo menstrual e sobre as eventuais reacções indesejáveis.

As doenças concomitantes, os fenómenos indesejáveis verificados pela paciente, bem como qualquer alteração da líbido, serão registados.

Serão efectuados, num subgrupo, exames de laboratório pormenorizados com vista a detectar qualquer alteração do endométrio, da função hepática, do metabolismo dos lípidos, dos parâmetros hematológicos, do espectro proteínico, dos electrólitos do soro, da composição das urinas, da actividade da adrenalina, do metabolismo dos hidratos de carbono e de qualquer parâmetro que pudesse ter sido afectado de acordo com as previsões baseadas nas observações de ordem farmacológica e toxicológica. Se se detectarem anomalias notáveis, a paciente será

submetida a exames clínicos e os resultados serão registados, quer o indivíduo continue ou não a participar nos ensaios.

Todas as pacientes admitidas aos ensaios apesar da existência, no momento da admissão, de determinados factores de risco ou de perturbações funcionais serão submetidas a um exame regular destes pontos no decurso do ensaio.

Em caso de fracasso da contracepção, serão registados dados relativos à gravidez e ao estado do recém-nascido ou do embrião e avaliada a possibilidade de erro por parte da paciente.

Quando um indivíduo interrompe os ensaios, as razões de tal interrupção serão anotadas e o indivíduo será, se possível, acompanhado, a fim de determinar a data do reaparecimento das regras, o regresso da fertilidade e qualquer efeito eventual sobre a gravidez.

Acompanhamento: Todas as pacientes cujas funções metabólicas acusarem variações sensíveis devem ser acompanhadas para determinar se e, na afirmativa, em que momento após o fim do período de ensaio o seu estado volta a ser normal;

e) **Análise dos dados**

i) *Generalidades*

Serão apresentados, para o programa de investigação global e para os vários estudos, dados relativos à eficácia, ao controlo do ciclo, às reacções indesejáveis e às observações de laboratório; tais dados serão, igualmente, analisados para se tentar estabelecer uma correlação com os factores passíveis de afectar os resultados.

ii) *Eficácia*

Caso ocorram casos de gravidez durante o período estudado, será apresentada uma análise pormenorizada de cada caso.

iii) *Controlo do ciclo*

Os dados relativos ao controlo do ciclo serão registados e apresentados de modo a evidenciar a existência e a gravidade das irregularidades menstruais, das perdas, das hemorragias e da amenorreia, a fim de mostrar qualquer variação destes fenómenos entre indivíduos ou no tempo. É útil indicar se estes fenómenos são considerados aceitáveis pelas interessadas e pelos examinadores.

iv) *Observações de laboratório*

As anomalias observadas em laboratório serão analisadas, nomeadamente para determinar as eventuais correlações com as observações clínicas feitas nos indivíduos estudados;

f) **Eficácia e inocuidade absolutas e relativas**

Um contraceptivo oral é considerado eficaz se o grau de eficácia contraceptiva obtida aquando da utilização do produto, em condições naturais, por uma população normal não for inferior ao geralmente obtido com outros métodos contraceptivos correntemente utilizados. Pode ser admitido um grau de eficácia ligeiramente inferior, se for compensado por vantagens de inocuidade e de tolerância e desde que os riscos de fracasso da contracepção possam ser quantificados e sejam claramente explicados nos folhetos postos à disposição das utilizadoras.

Um contraceptivo oral é considerado como não nocivo se os seus efeitos indesejáveis não forem mais marcados ou mais prolongados que os dos contraceptivos orais correntemente utilizados e se não provocar nem perturbação contínua do ciclo menstrual em caso de utilização prolongada nem alteração persistente após a interrupção do período de ensaio;

g) **Estudos posteriores à colocação no mercado**

Ainda que as Directivas 65/65/CEE e 75/318/CEE não imponham a realização de estudos após a comercialização, aconselha-se vivamente aos requerentes que desejem colocar no mercado contraceptivos de um novo tipo que considerem a possibilidade de prosseguir os ensaios e os controlos clínicos a longo prazo após a introdução dos produtos em questão; tal procedimento facilitaria em larga medida a avaliação das declarações relativas a eventuais reacções indesejáveis.

ANEXO V

INFORMAÇÃO DAS UTILIZADORAS SOBRE CONTRACEPTIVOS ORAIS

1. INFORMAÇÕES GERAIS

A presente nota tem por objecto fornecer informações sobre contraceptivos orais que deveriam ser dadas à utilizadora desses produtos, por exemplo na literatura inclusa (artigo 6º da Directiva 75/ /319/CEE).

Convém assinalar os seguintes pontos:

a) Dado que a presente nota se destina exclusivamente à mulher que utiliza o produto, é de carácter selectivo e redigido numa linguagem não técnica. Se a literatura de acompanhamento se dirigir igualmente ao médico e ao farmacêutico deve ser consideravelmente mais exacta; neste caso é conveniente separar essa informação técnica da informação destinada à utilizadora;

b) A presente nota é elaborada de acordo com os conhecimentos actuais e diz respeito a contraceptivos orais que contêm progestagéneos e estrogéneos utilizados para inibir a ovulação. Em relação a contraceptivos de outro tipo será eventualmente necessária uma adaptação do texto;

c) A presente nota representa apenas uma exigência geral. Em determinadas situações convém fornecer eventualmente informações mais pormenorizadas ou mais amplas ou omitir pontos não pertinentes, no contexto nacional;

d) O texto deve apresentar-se de forma a ser de fácil compreensão para a utilizadora média;

e) A ordem a adoptar para o fornecimento das informações não terá necessariamente que corresponder à das notas de orientação.

2. NATUREZA DO PRODUTO

A natureza do produto e a sua utilização deveriam ser indicadas. Isto é, há que chamar a atenção para o facto de o mesmo produto poder ser simultaneamente utilizado como contraceptivo oral e no tratamento ginecológico.

3. CONSULTA DO MÉDICO

Este ponto deveria incluir uma indicação do seguinte tipo:

«a) Consulte o seu médico antes de tomar este preparado, só o médico lhe poderá dizer se este será conveniente para o seu caso; consulte igualmente o seu médico antes de mudar de tipo de contraceptivo oral.

b) Em determinadas condições não é aconselhável utilizar contraceptivos orais. É especialmente importante indicar ao seu médico se teve alguma das seguintes doenças:

— coágulos de sangue nas pernas e pulmões,

— apoplexias, ataques cardíacos ou anginas de peito,

— cancro ou tumor de carácter conhecido ou suspeito,

— hemorragia vaginal anormal cuja causa se desconheça,

— icterícia.

Deve indicar igualmente ao seu médico se houver a possibilidade de estar grávida;

c) Em determinados casos o médico quererá tomar precauções especiais ou aconselhar-lhe a utilização de um determinado tipo de contracepção. Certifique-se de que o médico está informado sobre algumas doenças que tenha tido anteriormente:

— perturbações a nível dos seios, corrimento,

— diabetes,

— hipertensão,

— elevado teor de lípidos no sangue,

— enxaquecas,

— doenças cardíacas,

— doenças renais,

— epilepsia,

— surdez,

— depressão nervosa,

— fibroma do útero,

— afecção da vesícula biliar.

Informe igualmente o seu médico sobre um eventual consumo de tabaco (os grandes fumadores correm riscos no plano dos efeitos secundários) e acerca de eventuais medicamentos de uso episódico, nomeadamente analgésicos».

4. MODO DE EMPREGO

Este ponto deveria incluir os seguintes elementos:

a) Informações:

— dia do início do tratamento,

— altura do dia em que se deve tomar o medicamento,

— duração da ingestão para cada ciclo,

— ordem a seguir durante a ingestão dos comprimidos (caso estejam acondicionados segundo uma ordem especial),

— dia do início do segundo ciclo de tratamento e dos ciclos posteriores;

b) Indicação exacta sobre as medidas a tomar pela utilizadora no caso de:

— esquecimento de tomar um ou mais comprimidos,

— ausência de hemorragia por supressão *(«withdrawal bleeding»)*;

c) Indicação dos factores que poderiam pôr em causa a fiabilidade do preparado. Estes factores podem variar de acordo com a natureza e a dosagem do produto, podendo, no entanto, englobar o primeiro ciclo de tratamento (nomeadamente no caso de se ter utilizado anteriormente um preparado de doses elevadas), a utilização simultânea de determinados medicamentos e o aparecimento de vómitos ou de fortes diarreias.

5. INFORMAÇÕES E INDICAÇÕES DE CARÁCTER GERAL

a) O grau de fiabilidade do preparado deverá ser indicado em termos gerais;

b) Aquando da consulta de um médico ou cirurgião por qualquer razão, a utilizadora deverá informá-lo de que utiliza contraceptivos orais, dado que este factor pode ter repercussões sobre o diagnóstico ou o tratamento;

c) A utilizadora deverá consultar novamente o médico que prescreveu o produto, devendo submeter-se a exames regulares nos seguintes casos:

— se constatar durante a utilização sintomas inquietantes,

— se tiver a mínima suspeita de uma gravidez,

— antes de retomar o tratamento após interrupção,

— antes de retomar o tratamento após uma gravidez ou durante o período de lactação

d) A utilizadora deverá ser informada sobre as consequências de uma interrupção do tratamento (por exemplo, na altura do aparecimento da menstruação seguinte e reaparecimento da fertilidade) e dever-se-á aconselhá-la a consultar novamente o médico no caso de nesse momento de se verificar qualquer anomalia;

e) Uma mulher que queira engravidar deverá adiar esta intenção durante três meses após interrupção da pílula, de modo a permitir que a função reprodutiva retome integralmento o seu equilíbrio inicial.

6. EFEITOS SECUNDÁRIOS

a) Os efeitos secundários que surgem correntemente deverão ser enumerados acompanhados de algumas indicações sobre a questão de serem ou não comuns no início do tratamento. Os efeitos em questão deveriam incluir os sintomas gastrointestinais, ligeiras dores de cabeça, sensação de mal-estar ou inchaço dos seios, aumento do peso, cloasma (manchas de gravidez) e ligeira depressão. Os efeitos do ciclo menstrual deverão ser descritos em termos adaptados ao produto em questão;

b) Dever-se-á mencionar a existência de reacções secundárias menos comuns mas graves, nomeadamente a trombose e a colestase, bem como sinais premonitórios que justifiquem a consulta imediata de um médico, tal como:

— hemorragia do mamilo e formação de nódulos,

— acentuada modificação da estrutura do período menstrual,

— secreção vaginal acentuada,

— vertigens, mal-estar,

— icterícia,

— súbito enfraquecimento da vista,

— dores súbitas no peito ou abdómen,

— dores nas pernas ou inchaço,

— dores de cabeça ou enxaqueca grave,

— qualquer outro sintoma alarmante.

ANEXO VI

FICHA TÉCNICA RELATIVA AOS MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS

1. GENERALIDADES

Tendo em conta a extensa gama de produtos antimicrobianos disponíveis e a complexidade da informação que se torna necessária, relativamente a cada um deles, se se quiser escolher e utilizar da melhor forma o produto mais adequado a um caso determinado, é desejável normalizar em certa medida a apresentação da informação técnica relativa a este tipo de produtos.

O presente documento não tem por objectivo substituir ou alterar qualquer directiva, seja nacional ou internacional, que exista ou possa existir em matéria de apresentação de «fichas técnicas» ou «modo de emprego», mas limita-se a sugerir os aspectos para os quais convém chamar a atenção aquando da redacção de documentos deste tipo para medicamentos antimicrobianos e para a melhor forma de redigir a informação.

Estas notas informativas são válidas para todos os medicamentos, qualquer que seja o modo de administração ou a forma farmacêutica.

Na apresentação da informação acerca de um medicamento antimicrobiano, as comparações com outros agentes antimicrobianos, os quais devem ser referidos através da sua designação genérica, só se justificam quando constituirem um elemento indispensável à compreensão da utilização adequada do produto.

Tendo em conta as possíveis alterações da resistência dos microrganismos, as fichas técnicas relativas aos agentes antimicrobianos devem ser datadas e, se for caso disso, revistas.

2. APRESENTAÇÃO GERAL

O texto deve compreender os seguintes capítulos, classificados e intitulados nos termos da alínea a) do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE:

— composição,

— microbiologia,

— farmacocinética,

— indicações,

— contra-indicações,

— utilização durante a gravidez,

— utilização durante o período de aleitamento,

— advertências,

— precauções,

— interacções,

— posologia e outras indicações relativas ao modo de emprego,

— toxicologia no homem e tratamento em caso de absorção de doses excessivas,

— conservação e estabilidade,

— acondicionamento.

Nem todos os capítulos deste documento se aplicam estritamente a todos os tipos e a todas as apresentações de agentes antimicrobianos. Para certos medicamentos administrados por via oral, fracamente absorvidos, será suficiente, por exemplo, mencionar este aspecto em vez de entrar em pormenores de farmacocinética, ainda que seja necessário especificar que a absorção deste tipo de medicamento é fortemente acrescida em caso de deterioração da pele ou da mucosa intestinal.

Os capítulos seguintes dizem respeito mais especialmente aos agentes antimicrobianos:

a) **Microbiologia**

A classificação, a natureza e o modo de acção do medicamento devem ser indicados, bem como os grupos de microrganismos sensíveis ao medicamento. Estes dados devem ser apoiados por ensaios em estirpes múltiplas não aparentadas — e recentemente isoladas no plano epidemiológico — com espécies sobre as quais o medicamento é suposto agir. Deve ser feita uma menção especial a microorganismos especialmente sensíveis ou insensíveis ao medicamento, sobretudo quando o fenómeno for inesperado dada a natureza deste último. O texto deve indicar em que medida, a que ritmo e em que condições a resistência pode ser produzida. Devem ser referidas as possibilidades de resistência cruzada a outros agentes antimicrobianos. Se possível, devem ser indicados os limites críticos de resistência.

Se forem incluídos dados MIC (Minimum Inhibitory Concentration), estes, para serem significativos, devem cumprir as seguintes normas:

— os microrganismos devem ser enumerados por grupos apresentados sob forma de quadro na ordem crescente dos valores MIC,

— devem ser dadas algumas especificações relativamente aos métodos microbiológicos utilizados para a determinação dos valores MIC, por exemplo, a dimensão do inóculo, a origem dos organismos e o número de estirpes testadas, o meio e da data de realização do estudo,

— se a diferença entre os valores MIC e MBC (Minimum Bacteriological Concentration) for extremamente pequena ou extremamente grande, é necessário referir este facto. Quando, no decorrer da utilização terapêutica, se atingirem concentrações bactericidas *in vitro*, tal facto pode ser referido desde que apresente interesse do ponto de vista clínico; devem ser especificados os microrganismos em questão e as condições em que as concentrações são atingidas.

Se for verificado um grau importante de sinergismo ou de antagonismo relativamente a outros medicamentos antimicrobianos, é necessário referir tal facto;

b) **Farmacocinética**

É aconselhável agrupar as informações relativas à farmacocinética no homem nos números respeitantes à absorção, distribuição, biotransformação e excreção.

i) *Biodisponibilidade e absorção*

Deve indicar-se a biodisponibilidade do medicamento activo.

Devem ser enumerados os factores que exerçam um efeito importante sobre o grau e taxa de absorção.

ii) *Distribuição e concentração ao nível do plasma*

Para os medicamentos antimicrobianos, devem dar-se, acerca da distribuição, indicações que apresentem interesse do ponto de vista clínico.

Os pontos seguintes são especialmente importantes:

— média das concentrações máximas e mínimas no soro e no plasma após administração de forma adequada, com indicação da dose administrada, da posologia e dos prazos em que é atingida uma concentração máxima. Quando a variação individual da concentração do medicamento for importante, deve referir-se tal facto,

— meia-vida no plasma,

— penetração noutros fluidos orgânicos, na medida em que este aspecto apresente interesse para as indicações e/ou toxicidade,

— quando o medicamento penetrar de uma forma intracelular, deve indicar-se tal facto,

— quando a distribuição for essencialmente extracelular, basta indicar a concentração livre no plasma,

— na medida em que apresente interesse no plano terapêutico, devem enumerar-se os órgãos ou tecidos em que o medicamento penetre mal (por exemplo, olhos, próstata, SNC),

— quando os estudos efectuados em animais demonstrarem que o medicamento se acumula mais especialmente em certos órgãos ou tecidos e se este facto apresentar interesse no plano clínico, tal deve ser indicado.

iii) *Biotransformação*

O esquema da biotransformação deve ser indicado; para os medicamentos antimicrobianos é especialmente importante a inclusão de dados disponíveis acerca dos metabolitos que exerçam uma acção antimicrobiana ou tóxica pertinente.

iv) *Excreção*

Deve indicar-se o esquema de excreção do medicamento e dos seus principais metabolitos. A excreção na urina, bílis e fezes deve ser indicada em percentagem da dose total administrada e, quando tal facto apresentar interesse do ponto de vista clínico, devem ser enumeradas as concentrações que podem ser atingidas. Deve referir-se a excreção na saliva quando tal facto apresentar interesse no plano das indicações;

c) **Indicações**

É necessário especificar claramente que o medicamento apenas é indicado para doenças causadas por microrganismos sensíveis ao medicamento. Mas, mesmo neste domínio, é desejável limitar as indicações relativas a um novo medicamento antimicrobiano para salvaguardar a sua utilidade durante um período tão longo quanto possível.

É admissível um resumo dos órgãos e tecidos atingidos por infecções microbianas que podem ser tratados de forma eficaz pelo medicamento. Não é desejável especificar as doenças, excepto se a utilidade clínica de um medicamento apenas puder ser definida relativamente a uma doença em especial, ou quando for necessário sublinhar que o medicamento não convém para o tratamento de um caso especial. Quando forem enumeradas indicações profilácticas, é conveniente referir, em termos gerais ou específicos, as doenças a que se referem, na condição de que o valor do medicamento para esta finalidade tenha sido suficientemente demonstrado. Os domínios gerais de indicação (por exemplo «infecções cirúrgicas», «infecções pediátricas» são inadmissíveis.

Se, em certos casos, for mais conveniente uma outra forma de administração, deve referir-se tal facto;

d) **Utilização em período de aleitamento**

Convém assinalar se o medicamento é excretado no leite e se apresenta risco de sensibilização do lactante;

e) **Advertências**

Devem ser enumerados os outros medicamentos susceptíveis de provocar uma hipersensibilidade cruzada e/ou uma resistência cruzada.

Deve ser referida, caso apresente interesse, a possibilidade de sobre-infecção pelos microrganismos não sensíveis;

f) **Posologia e outras indicações relativas ao modo de emprego**

Devem ser enumeradas as doses habitualmente administradas nos diferentes casos clínicos para os quais o medicamento tem utilidade e que podem variar consideravelmente.

É necessário especificar se a adaptação da posologia é necessária em caso de insuficiência renal ou em presença de outras doenças concomitantes e se o medicamento pode ser administrado durante os primeiros anos de vida ou a pessoas muito idosas.

Se o medicamento puder ser administrado a crianças, recém-nascidos e prematuros, a dose destinada a crianças de menos de três anos deve ser indicada em quantidades diárias por quilo ou m^2. Para crianças mais crescidas e para adultos, pode ser indicada a dose total.

Se for caso disso, deve ser indicada uma posologia especial para pessoas idosas, sobretudo quando a deterioração das funções renais a tornar necessária.

As doses máximas totais que podem ser administradas sem perigo durante o período do tratamento devem ser enumeradas sempre que forem conhecidas.

Deve ser especificada a compatibilidade com as perfusões quando o medicamento for susceptível de ser administrado desta forma.

ANEXO VII

EXIGÊNCIAS EM MATÉRIA DE ENSAIOS CLÍNICOS DE MEDICAMENTOS PARA UTILIZAÇÃO A LONGO PRAZO

INTRODUÇÃO

As exigências gerais relativas aos ensaios clínicos encontram-se na parte 3 da Directiva 75/318/CEE. As presentes notas explicativas informam sobre os ensaios clínicos susceptíveis de serem pedidos para as utilizações de grande duração. A planificação e a concepção dos estudos de pré-comercialização a longo prazo deveriam ter em conta os problemas específicos colocados por cada tipo de medicamento ou de doença. As recomendações que se seguem têm um carácter geral e não excluem de modo algum as recomendações específicas relativas a categorias terapêuticas especiais.

1. DEFINIÇÃO DE UTILIZAÇÃO A LONGO PRAZO

a) O comité das especialidades farmacêuticas define a partir de agora a utilização a longo prazo na sua nota explicativa relativa aos poderes cancerígenos, como sendo aquela «em que o medicamento é susceptível de ser administrado regularmente durante um período de vida substancial, continuamente durante um período mínimo de seis meses ou frequentemente de modo intermitente, de modo que a exposição total seja a mesma»;

b) É por esta razão que a terapêutica medicamentosa pode ser subdividida do seguinte modo:

i) ocasional, por exemplo, a utilização não frequente de um analgésico para uma dor de dentes ou de cabeça ocasionais, a prescrição não repetitiva de um antibiótico, ou o recurso a um gás anestésico. Não se trata de uma utilização a longo prazo.

ii) a utilização intermitente, por exemplo um antibiótico prescrito de modo regular em caso de bronquite crónica, ou a utilização regular de um analgésico para a dismenorreia.

iii) a utilização prolongada
iv) a utilização durante toda a vida

} por exemplo, o tratamento da epilepsia, da hipertensão, da artrite reumática ou de uma deficiência cardíaca.

As categorias iii) e iv) são consideradas como correspondendo a uma utilização a longo prazo e serão utilizadas em relação a qualquer medicamento que a prática médica corrente faça incluir numa delas, seja qual for a recomendação especial do respectivo fabricante. O facto de saber se ii) constitui uma utilização a longo prazo no sentido das presentes notas explicativas dependerá das circunstâncias especiais de cada caso, nomeadamente da natureza da perturbação, mas também dos riscos tomados em consideração e da novidade do produto. Os exemplos citados revestem-se de carácter ilustrativo e não constituem um inventário exaustivo.

2. ESTUDO DA EFICÁCIA NOS ESTUDOS A LONGO PRAZO

a) A necessidade de uma prova de eficácia a longo prazo supõe, regra geral, que a eficácia da utilização a curto prazo foi estabelecida para cada utilização proposta por estudos judiciosamente controlados, acompanhados da formulação e da posologia propostas. Convém também demonstrar que a eficácia persiste durante a utilização a longo prazo ou em caso de utilização descontínua repetida;

b) Quando existem critérios de eficácia objectivos e pertinentes, estes serão utilizados de preferência a critérios subjectivos;

c) A definição dos pacientes expostos aos ensaios será efectuada com precisão a nível do estabelecimento do diagnóstico e da existência de factores de risco, sendo estes pacientes tão representativos quanto possível da população a quem o medicamento será administrado posteriormente. Será reservado, em especial, um lugar judicioso aos grupos etários extremos (idosos e crianças).

Do ponto de vista da eficácia em geral, a pertinência de cada utilização proposta deverá decorrer de estudos correctamente controlados, cada um referente a um número adequado de pacientes comparáveis com um objectivo de validade científica, entendendo-se que os pontos terminais que devem servir de critérios de eficácia serão adequados e definidos com precisão.

A amostra será numericamente suficiente para evidenciar diferenças significativas adequadas. Se os medicamentos-testemunho acusam diferenças não significativas, será preciso demonstrar, pelo cálculo da potência ou dos intervalos de confiança, que a sensibilidade do ensaio foi suficiente para pôr em evidência a existência de diferenças pertinentes.

Normalmente, deveriam ser feitos ensaios por controlo aleatório, sabendo-se que o placebo será utilizado logo que a situação seja propícia.

Outros tipos de estudo podem constituir uma prova suplementar de eficácia, na condição de serem concebidos e executados com cuidado.

A duração dos estudos poderá variar em função da finalidade dos ensaios e da natureza do medicamento. Deverá bastar tomar em consideração os seguintes elementos: variações espontâneas durante a doença, efeitos eventuais do medicamento na evolução da doença e alterações de tolerância susceptíveis de se produzirem.

Se houver razões para crer que as variações ao longo do ano têm influência na evolução da doença ou na resposta ao tratamento terapêutico, é conveniente ter em conta esse facto, na organização dos ensaios e na interpretação dos resultados.

A avaliação dos resultados incluirá sempre, pelo menos, uma análise de todos os pacientes admitidos ao tratamento bem como de grupos de controlo, incluindo todas as desistências, seja qual for a razão. Na medida do possível, anotar-se-ão as razões invocadas pelos pacientes para não terminarem o período abrangido pelo estudo.

É indispensável proceder a uma descrição pormenorizada de todos os factos críticos, mesmo os que se verificaram após a intervenção do tratamento terapêutico;

d) Desde que a eficácia tenha sido estabelecida através de estudos a curto prazo enquanto que os níveis de dose eram superiores aos níveis propostos nos estudos e longo prazo, a prova da eficácia deverá ser baseada no estudo de uma amostra adequada de pacientes que administraram a dose real ou o conjunto proposto de doses.

3. ESTUDO DA SEGURANÇA NAS INVESTIGAÇÕES A LONGO PRAZO

a) Tal como para os medicamentos de curta duração de utilização, convém que a prova seja fornecida por um número suficiente de pacientes que tenham sido vigiados, de modo a poderem excluir-se reacções desfavoráveis frequentes e graves e a definir a frequência de compilações mais benignas. As afirmações que demonstram uma frequência relativamente fraca de reacções desfavoráveis deverão ser apoiadas por estudos comparativos.

A experiência clínica global, regra geral, incluirá dados relativos, a um importante grupo representativo de pacientes (por exemplo 100) que tenham tomado o medicamento durante, pelo menos, doze meses, independentemente das respectivas indicações. Em alguns casos, o requerente está em posição de provar que procedeu a trabalhos de investigação num número mais importante de pacientes (200-300) durante um período inferior (seis meses). Esta particularidade pode revelar-se importante, nomeadamente quando se trata de medicamentos utilizados de modo intermitente. Quando a única indicação do medicamento diz respeito a uma doença grave, pode admitir-se um número de pacientes mais restrito.

Estes pacientes deverão ser objecto de um controlo integral das reacções desfavoráveis eventuais nos planos clínico, bioquímico e hematológico. Além disso, será útil conhecer os efeitos de certos medicamentos no sistema imunitário. As exigências precisas deverão necessariamente variar em função da natureza do medicamento e da doença, bem como dos efeitos desfavoráveis conhecidos dos produtos em causa. Bem entendido, este grupo totalmente controlado só incluirá, em princípio, uma parte da experiência clínica total ligada à utilização a longo prazo. Os dados relativos aos pacientes individuais a quem o medicamento foi administrado durante períodos prolongados deverão ser fornecidos se estiverem disponíveis;

b) Os aspectos científicos que se seguem merecem também ser analisados relativamente a qualquer medicamento que tenha sido objecto de uma proposta de utilização a longo prazo.

i) Nenhum estudo de pré-comercialização está em posição de fornecer um leque completo de reacções desfavoráveis a longo prazo e os fabricantes são desde já convidados a assumir o controlo adequado de pós-comercialização.

ii) Será conveniente demonstrar, por um lado, que o medicamento se acumula quando o calendário da posologia proposto é respeitado e, por outro, que este calendário é fiável e adequado. Estes elementos de prova deverão ser reforçados por uma demonstração clínica da segurança do medicamento.

iii) No contexto de uma utilização a longo prazo existe, bem entendido, uma maior probabilidade de se ver utilizar outros medicamentos concorrentes, o que obriga a uma atenção muito especial ao problema da interacção dos medicamentos.

iv) Quando se podem produzir reacções desfavoráveis devido a um fenómeno relacionado com a época do ano, por exemplo a fotossensibilidade, deve ser demonstrado de modo adequado que as exigências de segurança são preenchidas. Quando as reacções desfavoráveis podem afectar categorias particulares de pacientes (por exemplo, idosos, crianças) susceptíveis de utilizarem o medicamento, deverá ser demonstrado que a segurança destes pacientes está garantida.

v) Quando os efeitos desfavoráveis afectam uma categoria particular de pacientes e quando se afirma que o medicamento tem uma utilização segura para as categorias que não incluem esses pacientes, a prova de segurança de utilização do medicamento resultará da observação de um número adequado de pacientes, no âmbito do subgrupo a que o medicamento se destina.

vi) Se for necessário, efectuar-se-ão estudos com o objectivo de determinar se se verificam sintomas de rejeição ou de repercussão quando se interrompe a administração do medicamento. Na medida do possível, distinguir-se-ão estes efeitos de uma recrudescência banal dos sintomas originais.

vii) Quando resultarem efeitos desfavoráveis da administração de uma dose superior à dose proposta, a prova de segurança de utilização do medicamento deverá ser baseada no estudo de um número adequado da pacientes a quem foi administrado o nível de dose proposto.

4. ASSOCIAÇÕES MEDICAMENTOSAS ESPECIALIZADAS

(ver notas explicativas CEE sobre as associações medicamentosas especializadas)

Em princípio, as presentes notas explicativas aplicam-se quer a novas associações fixas, quer a compostos inteiramente novos. No entanto, em casos individuais, os imperativos serão em função da natureza dos compostos, da originalidade da associação fixa e da utilização que lhe é proposta.

ANEXO VIII

MEDICAMENTOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDIANOS PARA O TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÓNICAS

INTRODUÇÃO

A presente nota explicativa deve ser lida à luz das especificações gerais contidas nas normas e protocolos (Directiva 75/318/CEE).

1. DEFINIÇÃO

O presente documento é aplicável aos pedidos de autorização de produtos anti-inflamatórios não esteroidianos destinados essencialmente ao tratatamento sintomático a longo prazo de afecções tais como a artrite reumatóide e a osteo-artrite, bem como outros estados articulares, musculares e tendinosos. Nas diferentes línguas utiliza-se correntemente os termos «anti-reumático» e «anti-flogístico» para designar aquelas substâncias.

A presente nota não se destina, em princípio, aos medicamentos centrados na diminuição dos sintomas.

2. ETAPAS DO ESTUDO CLÍNICO

a) **Estudos iniciais a curto prazo efectuados em pacientes (3 – 14 dias)**

Os estudos clínicos iniciais empreendidos em pacientes servirão para definir os efeitos anti-inflamatórios da preparação bem como certas reacções desfavoráveis resultantes da administração a curto prazo, e ainda para indicar uma gama aproximada de doses. Pelo menos alguns destes estudos deverão ser efectuados por comparação com um placebo;

b) **Estudos a médio prazo efectuados em pacientes (2 – 8 semanas)**

Por ocasião de estudos ulteriores controlados, é conveniente comparar as propriedades anti-inflamatórias do produto em diversas doses com as propriedades de pelo menos uma outra substância bem estudada de tipo análogo, administrada em doses plenamente eficazes;

c) **Estudos clínicos a longo prazo (ver igualmente a nota explicativa relativa aos «Medicamentos para utilização a longo prazo»)**

O facto de estes produtos se destinarem a ser utilizados durante períodos muito longos, pelo menos quanto a certas indicações, significa que é imperioso, do duplo ponto de vista da eficácia e da segurança, estudar os efeitos no decurso de uma utilização prolongada.

i) *Eficácia*

A estrutura da eficácia a longo prazo quanto aos medicamentos deste tipo pode, de um modo geral, ser correctamente definida a favor de estudos controlados que podem atingir seis meses e respeitantes a cada uma das principais indicações consideradas.

Quando o recurso a medicamentos deste tipo for especialmente indicado no tratamento da artrite reumatóide, um estudo daquele tipo a longo prazo deverá ter em conta aquele factor. A organização destes ensaios e a interpretação dos resultados deveriam ter em conta as variações notórias ao longo do ano que caracterizam a artrite reumatóide.

Se a osteo-artrite ou a spondilo-artrite anquilosante constarem das indicações, será igualmente conveniente efectuar estudos a longo prazo tendo em conta aqueles factores, mas a amplitude e a duração daqueles trabalhos dependerão do conjunto das provas clínicas relativas ao medicamento, por exemplo a disponibilidade de estudos análogos consagrados à artrite reumatóide. No âmbito dos estudos a longo prazo, será concedida especial importância a todos os outros factores susceptíveis de influenciar os resultados, como por exemplo outras formas de tratamento. Devido à duração significativa desta fase de tratamento, a maioria dos pacientes será certamente objecto de uma terapia concomitante que deve ser tida em conta. Em especial, seja qual for o tipo de ensaio [pontos b), c)], poderá ser utilizado um medicamento analgésico sem efeitos anti-inflamatórios provados como meio terapêutico suplementar caso se mostre necessário. Um tratamento deste tipo deverá ser objecto de um relatório distinto.

ii) *Segurança*

No que respeita ao número de pacientes e à duração do tratamento, há que ter em conta a nota explicativa relativa aos «Medicamentos para utilização a longo prazo».

As exigências precisas podem variar em certa medida de um país para o outro em função do clima; nas regiões temperadas, estes medicamentos são normalmente administrados durante todo o ano, enquanto que nas regiões mais quentes há a tendência para suspender o tratamento durante o Verão. Contudo, o concepção dos ensaios deveria ter em conta variações eventuais dos efeitos desfavoráveis em função das estações.

A posologia e a estrutura de utilização deveriam corresponder às que são normalmente aplicadas na prática. A escolha dos pacientes submetidos aos ensaios deveria compreender uma proporção significativa de pessoas idosas.

3. ACÇÃO ANALGÉSICA E ANTIPIRÉTICA

Se se atribui, expressa ou implicitamente, um poder analgésico ou antipirético específico ao medicamento, este fenómeno deve ter sido verificado directamente no âmbito de estudos controlados que compreendam comparações a curto prazo em duplamente cego com um placebo, bem como comparações com outros compostos.

4. PARÂMETROS CLÍNICOS

No que respeita a todos os estudos, os parâmetros clínicos devem permitir determinar sem ambiguidade em que medida a afecção, os sintomas e as funções físicas são influenciados. O leque dos critérios de que se dispõe para o diagnóstico e a apreciação da artrite reumatóide pode servir de base de apreciação.

5. GENERALIZAÇÃO DOS RESULTADOS

Dado que as diversas afecções das articulações, tendões, cavidades, etc., que são geralmente tratadas com substâncias anti-inflamatórias e analgésicas, diferem no plano patológico, impõe-se estudar os efeitos terapêuticos de um medicamento em diversos tipos de condições clínicas claramente circunscritas e com base num diagnóstico meticuloso. A generalização dos resultados a uma infecção diferente é apenas admissível se as duas afecções se assemelham fortemente nos planos patológico e clínico. A afirmação segundo a qual a artrite reumatóide juvenil constitui uma indicação para a administração do medicamento deve ser confirmada por estudos levados a cabo em crianças atingidas por esta afecção.

6. EFEITOS SECUNDÁRIOS

É indispensável um estudo meticuloso dos efeitos desfavoráveis (natureza, frequência e gravidade). Qualquer afirmação no sentido de que a frequência de certos efeitos desfavoráveis seria menor do que em caso de administração de outros produtos do mesmo tipo deve ser confirmada por provas adequadas, adquiridas através da administração do produto em doses plenamente eficazes. Na apreciação deste elemento, será concedida especial atenção à tolerância gastro-intestinal, aos efeitos no sangue, à hematopese e à aglutinação das plaquetas, às reacções desfavoráveis que se podem deduzir da farmacologia e da toxicologia animal, bem como à medida em que as principais reacções desfavoráveis dependem da dose administrada.

É necessário conhecer as razões que conduziram a interrupções de tratamento aquando dos estudos clínicos, dado que estes elementos podem fornecer indicações no que respeita à gravidade dos efeitos desfavoráveis.

Se as informações farmacológicas e/ou toxicológicas permitem supor que um medicamento é de molde a favorecer ou a suprimir a resposta imunitária ou a perturbar sensivelmente o sistema imunitário, é conveniente determinar, com o auxílio de doses terapêuticas, se esses efeitos se revestem de importância clínica.

7. INTERACÇÕES

É conveniente investigar, no âmbito de ensaios clínicos, eventuais interacções com outros medicamentos prescritos concomitantemente e conservar um inventário rigoroso de todos os medicamentos assim administrados.

Deveria proceder-se a estudos específicos sobre as interacções eventuais com determinados medicamentos susceptíveis de serem administrados concomitantemente quando existam razões que levem a suspeita da existência de tais interacções.

ANEXO IX

PRODUTOS ANTI-EPILÉPTICOS/ANTI-CONVULSIONANTES

1. GENERALIDADES

As observações seguintes dizem essencialmente respeito à avaliação clínica dos produtos farmacêuticos utilizados a longo prazo no tratamento de perturbações epilépticas. É essencial efectuar estudos clínicos a longo prazo, concebidos para este efeito, e apresentá-los ao mesmo tempo que os estudos a curto prazo relativos a certos aspectos especiais relativos à eficácia, tolerância e inocuidade. A experiência adquirida até hoje mostra que os fabricantes e os médicos deveriam continuar a vigiar este tipo de produtos farmacêuticos, independentemente de qualquer obrigação legal, após o registo e a colocação no mercado dos mesmos, tendo em vista detectar os efeitos que não são habituais, as reacções nocivas a longo prazo ou as alterações das propriedades terapêuticas após uso prolongado (ver igualmente as notas explicativas para os medicamentos de utilização prolongada).

2. EXPERIMENTADORES

Com excepção da fase de estudos relativos à tolerância, que se realizará em breve aconselha-se, em geral, que a avaliação clínica dos produtos anti-epilépticos seja efectuado por clínicos experientes no domínio da avaliação médica e do tratamento da epilepsia.

3. SELECÇÃO DOS PACIENTES

Nomeadamente nos primeiros estádios dos estudos terapêuticos, recomenda-se que se proceda à selecção dos indivíduos que sofrem de um ou vários tipos de crises de características bem definidas e cuja frequência é conhecida. Os pacientes seleccionados para os principais estudos terapêuticos devem apresentar, de preferência, uma forma estável de epilepsia e, no caso de já terem absorvido produtos farmacêuticos, a sua reacção à terapia anterior deve ser conhecida. Certos estudos deveriam compreender igualmente uma investigação sobre o efeito terapêutico junto dos pacientes que apresentam diferentes graus de epilepsia.

Admite-se que, no interesse do paciente, os novos produtos anti-epilépticos, devam ser frequentemente avaliados em combinação com outros tratamentos farmacêuticos conhecidos e, de uma maneira geral, este modo de abordagem será essencial no decurso das primeiras fases de avaliação. Os pacientes que não são completamente controlados no que diz respeito aos produtos existentes constituem um importante subgrupo a estudar com vista à definição do espectro de actividade do novo produto. Neste caso, é essencial que os produtos precedentes tenham sido recrutados durante um período suficientemente prolongado para que o seu efeito se tenha estabilizado. A concentração no sangue dos produtos administrados no decurso dos tratamentos precedentes deve ser conhecida e constante, e será objecto de uma vigilância contínua após administração do novo composto. Quando tiver sido determinado o efeito do novo composto em combinação com outros, é igualmente importante avaliar o efeito do produto quando administrado separadamente. Enquanto os estudos terapêuticos iniciais serão normalmente efectuados unicamente em pacientes hospitalizados, nas últimas fases é essencial estudar igualmente o efeito e a inocuidade do produto experimental, quando este é utilizado em pacientes não hospitalizados, incluindo os que desenvolvem uma actividade quotidiana normal.

4. FARMACOCINÉTICA E BIODISPONIBILIDADE

Entre os produtos anti-epilépticos existentes, vários colocam problemas cinéticos importantes para um controlo terapêutico (cinético não linear, alterações dos compostos proteicos, metabolitos activos, etc.). Um estudo cinético composto é pois particularmente necessário para estes produtos e deveria incluir informações sobre o grau individual de variação dos parâmetros cinéticos importantes do ponto de vista clínico. Por conseguinte, devem ser fornecidos dados relativos a estes parâmetros por um número adequado de pacientes. Por vezes, estas investigações estão intimamente ligadas às investigações sobre as interacções dos produtos (ver supra). Os produtos anti-epilépticos existentes apresentam certas características (tais como margem terapêutica limitada e/ou relações complexas entre nível de dose e nível de soro) que levantam problemas de biodisponibilidade. Se a composição química do novo produto for semelhante à de medicamentos existentes, este problema deverá ser objecto de uma actuação particular (ver notas explicativas sobre a biodisponibilidade).

5. CRITÉRIOS DE EFICÁCIA

É aconselhável uma observação contínua durante os primeiros estudos. Neste estádio e posteriormente, uma diminuição da frequência das crises é o principal parâmetro clínico da eficácia. Para avaliar os casos ambulatórios e em particular em casos de pouca gravidade, pode ser recomendável a utilização da telemetria. Os efeitos no electroencefalograma (EEG) e no comportamento deverão ser registados sistematicamente, pelo menos em certos estudos, quer estejam ou não correlacionados com o poder anti-convulsionante do produto. Mais tarde, a diminuição da frequência e da gravidade das crises deverá ser medida e quantificada em condições controladas. Ao mesmo tempo, proceder-se-á à avaliação da capacidade de adaptação à vida em sociedade e ao trabalho. A diminuição das reacções nocivas deve ser considerada igualmente como um sintoma favorável. Recolher-se-ão igualmente elementos informativos sobre os efeitos da administração de mais de uma dose e vigiar-se-á a concentração do produto no soro (ver o nº 7).

6. ESTUDOS COMPARATIVOS

A utilização exclusiva do placebo em pacientes que apresentam convulsões deveria ser evitada, mas a aplicação de comparações com placebo deve ser possível (e é válida) na avaliação das vantagens de um novo produto associado a um regime conhecido, mas não apropriado. Para avaliar os efeitos nas outras formas de epilepsia (por exemplo, de pouca gravidade), pode ser igualmente testado num novo produto relativamente ao placebo. Dado que a comparação completa com um placebo nem sempre é possível, nem é normalmente admissível em casos de epilepsia convulsiva, efectuar-se-ão ensaios clínicos controlados (aleatórios) no decurso das últimas fases de avaliação, durante os quais o produto será comparado a outros medicamentos ou outras combinações de medicamentos geralmente utilizados no combate às crises em questão.

7. NÍVEIS DO SORO

A avaliação da dose/resposta (simultaneamente efeitos e efeitos secundários ligados à dose) não deve ser considerada como completa enquanto os dados precisos sobre a gama terapêutica e tóxica do produto, incluindo os estudos relativos ao nível do soro, não forem obtidos. Este último ponto é particularmente importante para determinar se a vigilância da concentração de soro é ou não judiciosa na prática e recomendável em condições terapêuticas.

Se forem propostos outros parâmetros de controlo, por exemplo a concentração do produto na saliva, a sua importância e a sua fiabilidade serão estudadas de forma adequada.

8. EFEITOS INDESEJÁVEIS

Os acontecimentos que ocorrem durante o tratamento serão cuidadosamente registados, tendo em conta nomeadamente as mudanças neurológicas e psicológicas (por exemplo, os efeitos sobre a ideação, a marcha, a linguagem e a coordenação de movimentos, bem como o nistagmo ou a letargia) e qualquer outro problema que possa resultar de uma utilização prolongada. Convirá igualmente registar as observações clínicas resultantes de ensaios em laboratório.

9. INTERACÇÕES

Não raro, a farmacologia anti-epiléptica é assegurada pela combinação de dois ou vários produtos, e é, pois, particularmente importante que os estudos permitindo detectar as interacções dos produtos principais do ponto de vista clínico sejam efectuados. Estes estudos devem incidir sobre as combinações de produtos anti-epilépticos que serão provavelmente utilizados na prática e as combinações que parecem dever dar lugar a interacções.

Numerosos produtos anti-epilépticos existentes (por exemplo fenitoína, barbitúricos e carbamazepina) são igualmente bem conhecidos pelas suas interferências com o metabolismo de outros tipos de produtos que implicam uma reacção enzimática ou uma inibição. É pois aconselhável que se proceda aos estudos necessários à detecção dos efeitos deste tipo, sobretudo se o novo produto se encontra em interacção com medicamentos cuja dosagem é crítica (por exemplo, os glicósidos cardíacos, os anticoagulantes e os anticonceptivos orais) ou com o álcool.

10. DURAÇÃO DOS ENSAIOS

Os princípios enunciados nas notas explicativas relativos aos produtos de uso prolongado serão evidentemente aplicáveis aos produtos anti-epilépticos/anti-convulsionantes. Observações bem documentadas relativas a pacientes tratados durante doze meses deverão estar disponíveis para a avaliação da segurança e a eficácia destes medicamentos, aquando de um uso prolongado. Os dados relativos à segurança deverão estar disponíveis e incidir no mínimo sobre 100 pacientes.

11. AFIRMAÇÕES ESPECIAIS

Por vezes, afirma-se a propósito dos novos medicamentos anti-epilépticos que estes apresentam propriedades especiais, como por exemplo efeitos psicológicos estimulantes. O fundamento destas afirmações deve ser estabelecido no decurso dos ensaios clínicos controlados, concebidos especialmente para este efeito.

12. ASSOCIAÇÕES FIXAS

Certos pacientes epilépticos são tratados através de dois ou vários anti-convulsionantes. No entanto, é particularmente importante em tais casos que se proceda a um ajustamento individual da dose para cada produto devido às variações individuais das curvas dose/resposta, da cinética variável e da margem terapêutica por vezes limitada. Salvo razão especial em contrário, as associações fixas de produtos utilizados para as perturbações convulsivas são geralmente desaconselháveis e não deveriam ser admitidas em caso algum, a menos que uma experiência prática aprofundada colhida durante vários anos tenha indicado que uma mistura especial é válida e bem tolerada na prática (ver notas explicativas sobre as associações medicamentosas especializadas).

13. CRIANÇAS

Nos termos da Terceira Parte, último número, do Capítulo III, da Directiva 75/318/CEE, um medicamento anti-epiléptico raramente pode ser administrado sem restrições às crianças, antes da aquisição de uma experiência a nível de diversos grupos e tipos de pacientes (por exemplo, os espasmos infantis e as crises acinéticas), tendo em vista determinar a sua dosagem, a sua concentração no soro e a sua eficácia. Prever-se-ão, se possível, estudos a longo prazo para a detecção de quaisquer efeitos sobre a aprendizagem, inteligência, crescimento e puberdade. Tal como se indica no ponto 1, tais estudos poderão dever ser efectuados após a comercialização.

ANEXO X

ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE

1. OBSERVAÇÕES GERAIS

Os estudos de biodisponibilidade avaliam o comportamento *in vivo* das diferentes formas de administração e exigem geralmente um conhecimento da farmacocinética do medicamento. Há dois tipos de estudos de biodisponibilidade:

a) Os estudos efectuados durante o aperfeiçoamento de um novo produto;

b) As comparações entre as apresentações já existentes e as novas.

É de notar que a Directiva 75/318/CEE, embora referindo-se, quer na sua secção farmacológica (Segunda Parte, Capítulo I, Secção G) quer na sua secção clínica (Terceira Parte, Capítulo II, ponto 2 A, nº 1 alínea c), à necessidade de estudos farmacocinéticos, não coloca qualquer exigência no que se refere ao estudo da biodisponibilidade. Esse silêncio está relacionado com o facto de que quando um produto farmacêutico for sujeito aos diferentes estudos farmacológicos, farmacocinéticos e terapêuticos especificados na referida directiva, os relatórios estabelecidos com base nesses estudos contêm, em geral, dados precisos relativamente à absorção e à finalidade do medicamento que permitem extrair conclusões claras quanto ao carácter adequado e seguro da biodisponibilidade desse medicamento sob a forma em que deverá ser comercializado. Porém, em certos casos específicos, a questão da biodisponibilidade reveste-se de particular importância e pode até dever ser objecto de um estudo mais exaustivo e mais explícito. São citados alguns desses casos nas presentes notas explicativas.

Observe-se que um certo número de questões, geralmente consideradas como aspectos da biodisponibilidade, se relacionam, de facto, com a farmacocinética; será feita referência a estas questões nas notas explicativas sobre os estudos de farmacocinética humana.

2. DEFINIÇÕES

No presente caso, entende-se por biodisponibilidade a velocidade e as proporções em que um componente activo ou uma fracção terapêutica chegam ao local onde devem agir quando o medicamento é administrado sob uma forma farmacêutica particular. A biodisponibilidade é uma característica dessa forma, mas não é necessariamente paralela aos efeitos farmacológicos ou terapêuticos particulares. A biodisponibilidade é geralmente determinada através da taxa e da rapidez de absorção de um medicamento a partir da sua forma farmacêutica, mas podem existir outros parâmetros significativos, tais como o metabolismo na primeira passagem. Pode ser útil estabelecer a distinção entre a biodisponibilidade «absoluta» de uma forma farmacêutica dada em relação à biodisponibilidade (100 %) consecutiva à administração por via intravenosa e a biodisponibilidade «relativa» em relação a uma outra forma, não administrativa por via intravenosa (por exemplo, comprimidos/gélulas). É evidente que a concentração no local de acção raramente é directamente mensurável e que, muitas vezes, têm de ser utilizados parâmetros indirectos (ver nº 3, «Parâmetros»).

3. PARÂMETROS

Os problemas de biodisponibilidade colocam-se, a maior parte das vezes, para produtos administrados por via oral e foi nessa óptica que se estabeleceram as presentes notas explicativas. Em princípio, o que dá a melhor medida da biodisponibilidade desses produtos é a curva das concentrações sanguíneas do componente activo, da sua fracção activa ou dos seus metabolistos activos em função do tempo, curva essa que deveria normalmente ilustrar a concentração atingida no local de acção. No entanto, a administração por outras vias levanta por vezes problemas análogos, que necessitam de uma abordagem comparável (embora diferente). O estudo das concentrações sanguíneas não é sempre realizável e não informa sempre directamente sobre os efeitos de um medicamento; em tais casos, as medições de outras concentrações (por exemplo nas urinas), ou dos efeitos farmacológicos, ou da eficácia terapêutica, com o auxílio de métodos sensíveis e reprodutíveis, podem ser utilizadas e, por vezes, são mesmo mais realistas.

Não parece desejável fixar aqui as regras metodológicas precisas para o estudo da biodisponibilidade, mas podem ser feitas algumas observações gerais:

a) A absorção de um medicamento por diferentes indivíduos pode ser influenciada por factores de ordem genética, pelo ambiente, pelo regime alimentar e por factores de ordem nutricional, bem como pela idade e por uma exposição anterior ao mesmo medicamento; para eliminar, ou ao menos minimizar, esses factores, independentes das apresentações, é pelo menos necessário

efectuar estudos comparativos em condições bem definidas e controladas. Esses estudos são geralmente realizados de modo cruzado, o que exige menos indivíduos que os estudos paralelos. O método que utiliza medicamentos marcados por isótopos estáveis e medicamentos não marcados permite a utilização simultânea por diferentes vias e, desse modo, simplifica o protocolo;

b) Paralelamente à biodisponibilidade, que normalmente é estudada em jejum, é por vezes útil estudar a cinética de um medicamento para determinar a sua utilidade em indivíduos que não estejam em jejum, o que corresponde a condições frequentes de utilização do medicamento na prática.

4. PEDIDOS ACOMPANHADOS POR UM PROCESSO CLÍNICO COMPLETO

Nos casos de medicamentos à base de novas substâncias químicas e no caso de novas formas farmacêuticas de substâncias conhecidas, pode supor-se que será apresentada toda a documentação especificada na Directiva 75/318/CEE. Mesmo se essa documentação contiver todas as informações que, como foi acima referido, permitem tirar conclusões quanto à biodisponibilidade a partir da forma farmacêutica final, é provável que seja necessário um estudo mais explícito e mais exaustivo em situações como as seguintes:

a) Se estudos efectuados no animal ou no homem tiverem dado resultados muito variáveis e se existe a possibilidade de essa variação se dever a um efeito particularmente marcado do modo de preparação farmacêutica sobre a absorção;

b) Se for particularmente importante garantir uma dosagem exacta, por exemplo porque a curva de reacção em função da dose apresentada numa descida acentuada ou porque a margem entre dose terapêutica e dose tóxica é reduzida e/ou porque o paciente corre perigo em caso de ineficácia do produto;

c) Se a substância for muito parecida com outra substância que seja conhecida por colocar problemas de biodisponibilidade;

d) Se as propriedades fisico-químicas em farmacocinéticas de um medicamento forem tais que qualquer alteração subsequente da fórmula ou do modo de preparação farmacêutica seja susceptível de modificar a biodisponibilidade;

e) Se o processo farmacêutico for de uso pouco corrente ou de natureza tal que seja difícil prever a constância da biodisponibilidade, o que pode ser o caso, nomeadamente, para comprimidos com revestimento protector, para formas farmacêuticas de libertação lenta ou para medicamentos em que o princípio activo constitua apenas uma pequena parte do conjunto da fórmula;

f) Se o produto contiver diversos componentes activos, desde que haja considerações teóricas ou experimentais que levem a temer que um desses componentes possa aumentar ou diminuir a biodisponibilidade do outro (ou dos outros).

5. PEDIDOS NÃO ACOMPANHADOS POR UM PROCESSO COMPLETO

Certos pedidos dizem respeito a novas especialidades de composição análoga, ou até idêntica, a especialidades existentes. Outros dizem respeito a modificações feitas a produtos existentes. É evidente que, em tais casos, não é necessário repetir todos os estudos efectuados sobre a especialidade inicial. A questão essencial que se coloca é a de se saber se a antiga fórmula e a nova fórmula são bioequivalentes (ver apêndice) ou se as diferenças de biodisponibilidade que apresentam correm o risco de causar uma modificação importante da eficácia e/ou da segurança.

Os princípios a aplicar são os seguintes:

a) Se se tratar de uma modificação importante em relação à fórmula inicial, se se tratar de um fabricante diferente ou se se souber que o medicamento coloca problemas como os referidos no nº 4, «Pedidos acompanhados por um processo clínico completo», serão necessários, para se poderem tirar conclusões, estudos de biodisponibilidade adequados nos planos clínico e estatístico, e que incluam uma comparação directa das duas fórmulas no homem;

b) Nos outros casos, quando se tratar somente de fazer uma pequena alteração a um pedido existente, por exemplo, mudar o corante, convém proceder *in vitro* a uma comparação directa entre a antiga e a nova fórmula, do ponto de vista, por exemplo, do comportamento da curva de dissolução em função de tempo ou da libertação do composto activo.

6. CASOS EM QUE NÃO É EXIGIDO UM ESTUDO DA BIODISPONIBILIDADE

Não é geralmente exigido um estudo de biodisponibilidade nos seguintes casos:

a) Se o medicamento for destinado unicamente à administração por via intravenosa;

b) Se o medicamento for destinado a um uso terapêutico local (o que não exclui, *a priori*, a necessidade de estudar a sua passagem na circulação geral);

c) Se o medicamento for uma preparação oral que não se destina a ser absorvida (o que não exclui, *a priori*, a necessidade de estudar a sua passagem na circulação geral);

d) Se o medicamento não diferir, senão pela quantidade de princípio activo que contiver, de um outro medicamento com a mesma forma farmacêutica contendo a mesma proporção de componente activo e de excipientes e produzido pelo mesmo fabricante, desde que a biodisponibilidade desse outro medicamento tenha sido demonstrada e que a ambos os produtos seja feito um ensaio de dissolução *in vitro*;

e) Se, embora tendo sido alterada a fórmula, o medicamento permanecer idêntico (excepto no que se refere ao corante, ao edulcorante ou ao consoante) ao medicamento anteriormente preparado pelo mesmo fabricante, desde que a biodisponibilidade desse último seja conhecida e que a ambas as variantes seja feito um ensaio de dissolução *in vitro*.

Apêndice

Definição de bioequivalência da FDA

(Federal Register, vol. 42, nº 5, 7 de Janeiro de 1977)

Entende-se por «produtos farmacêuticos bioequivalentes» os equivalentes farmacêuticos ou os produtos farmacêuticos de substituição cuja rapidez e taxa de absorção não revelem diferenças importantes ao serem administrados na mesma dose molar de fracção terapêutica em condições experimentais análogas, seja por administração única, seja por administração múltipla. Certos equivalentes farmacêuticos ou produtos farmacêuticos de substituição podem ser equivalentes do ponto de vista da sua taxa de absorção e não da sua rapidez de absorção e podem, no entanto, ser considerados como bioequivalentes, porque estas diferenças de rapidez de absorção são intencionais e vêm indicadas na etiqueta, não afectam essencialmente as concentrações efectivas do medicamento no organismo quando aquele é utilizado regularmente, ou são consideradas insignificantes no plano médico, no caso do produto farmacêutico particular em causa.

ANEXO XI

ESTUDO CLÍNICO DOS MEDICAMENTOS DESTINADOS AO TRATAMENTO DAS DOENÇAS ARTERIAIS PERIFÉRICAS CRÓNICAS

1. INTRODUÇÃO

Os medicamentos que influenciam a hemodinâmica periférica, através da sua acção na parede vascular, no próprio sangue ou de outras formas, são comercializados geralmente para evitar a claudicação intermitente, a dor em estado de repouso ou os sintomas associados aos espasmas vasculares. O valor dos medicamentos que existem para este efeito é discutível e a fiabilidade ou a pertinência de uma grande parte dos estados clínicos efectuados relativamente a estes produtos são contestáveis.

2. PRINCÍPIOS GERAIS

A secção clínica dos relatórios relativos aos medicamentos deste tipo deve observar as normas geralmente consideradas aplicáveis a uma actividade de investigação válida.

Em especial:

a) As indicações dadas deverão basear-se em estudos que demonstrem, de forma directa, a existência de um efeito clinicamente pertinente e estatisticamente significativo na sintomatologia do doente ou na evolução da doença e não nas meras verificações farmacodinâmicas ou nos simples dados laboratoriais;

b) Os resultados relativos a entidades patológicas específicas, a tipos de doentes ou a formas de administração não deverão ser extrapolados, injustificadamente, para outras situações;

c) Se possível, devem indicar-se as razões pelas quais os doentes não puderam tolerar o estudo durante toda a sua duração;

d) Deverá dedicar-se uma certa atenção à segurança e à eficácia a longo prazo destes medicamentos, bem como a qualquer efeito susceptível de surgir após a sua supressão.

3. RECOMENDAÇÕES ESPECÍFICAS

Ao planear e analisar os estudos clínicos que se consideram como fazendo parte de uma proposta, os proponentes deverão ter em conta, especialmente, os pontos que se seguem. Esses pontos são enumerados em ligação, em primeiro lugar, com os estudos relativos à claudicação intermitente, embora alguns desses pontos se apliquem igualmente ao estudo de outros síndromas isquémicos periféricos.

a) **Definição dos doentes**

Para efectuar uma comparação válida e para constituir subgrupos homogéneos destinados à análise, é de importância crucial caracterizar os doentes, no momento da admissão, sob o ponto de vista de um determinado número de variáveis, em especial:

i) Natureza, localização e amplitude das perturbações vasculares periféricas, que devem ser determinadas o mais objectivamente possível. A angiografia, que é frequentemente utilizada relativamente a este tipo de doentes, será muito eficaz a este respeito;

ii) Duração e gravidade dos sintomas clínicos. Nos estudos relativos aos membros inferiores, apenas os doentes que sofram de uma diminuição pronunciada da aptidão para a marcha são susceptíveis de serem admitidos no ensaio;

iii) Hábitos alimentares e peso corporal;

iv) Consumo de álcool e de tabaco;

v) Utilização de outros medicamentos;

vi) Existência de outra doença (por exemplo, diabetes, hipertensão);

vii) Grau de actividade física habitual;

Devem indicar-se as alterações relativas aos pontos iii), iv), v), vi) e vii) no decurso do estudo;

b) **Utilização dos controlos**

Dado que os sintomas associados à isquémia periférica podem alterar-se espontaneamente e ser altamente influenciados por factores, tais como o exercício físico e outros hábitos de vida, etc., os doentes tratados devem ser comparados com um grupo-testemunho da mesma idade. Como os méritos de todos os medicamentos actuais, neste domínio são altamente discutíveis, não é possível propor qualquer composto de referência válido; por outras palavras, a comparação, actualmente, deverá fazer uso de um placebo;

c) **Escolha dos doentes**

Seleccionar-se-ão doentes ambulatórios crónicos que sofram de uma claudicação intermitente estável e, geralmente, em fase não avançada da doença arterial crónica. No presente documento, a estabilidade implica que não se tenham verificado alterações importantes da gravidade dos sintomas no decurso de um período anterior de três meses.

É necessário um longo período de observação para caracterizar as variações dos sintomas e para que os doentes consigam atingir a estabilidade em condições gerais tais como o exercício físico, a restrição do consumo de tabaco e de álcool, um regime alimentar adequado e o tratamento das doenças concomitantes. Essas condições devem ser mantidas o mais constantes possível no decurso de toda a duração do ensaio.

Antes de começar o estudo efectivo, deverá administrar-se um placebo, durante um período inicial, dos doentes considerados estáveis nas condições acima referidas, a fim de verificar a estabilidade respectiva e avaliar o correspondente nível de referência inicial. No decurso deste período de pré-tratamento, devem efectuar-se, de tempos em tempos (por exemplo, de duas em duas semanas), ensaios de exercício físico normalizados adequados até se obterem resultados suficientemente susceptíveis de serem reproduzidos. A experiência demonstrou que, frequentemente, um período de quatro a seis semanas é suficiente para este efeito.

Após este período inicial deve efectuar-se uma distribuição aleatória dos doentes pelos grupos a que são administrados o medicamento ou o placebo;

d) **Parâmetros**

Os parâmetros mais importantes são os que reflectem a dimensão do efeito clínico afirmado.

Qualquer pretenso efeito no que respeita à claudicação intermitente deverá ser estudado através de ensaios de tolerância de exercício normalizados, por exemplo através de um tapete rolante *(treadmil)*. Os ensaios deste tipo deverão efectuar-se em condições de temperatura controladas e com um período de aclimatização prolongado. Estes estudos poderão ser completados pela classificação da dimensão da melhoria pelo próprio doente.

Embora os medicamentos desenvolvidos neste domínio sejam susceptíveis de afectar o resultado de diferentes tipos de estudos puramente objectivos (por exemplo, oclusão venosa, pletismografia, *clearance* xénon para medição do débito sanguíneo no músculo, medição *Doppler* da tensão arterial, oscilometria, calorimetria, P 02 muscular), parece não existir, actualmente, qualquer método que seja inteiramente fiável e que corresponda aos efeitos clinicamente desejados. Tais métodos podem revestir-se de certo valor para a análise dos produtos novos; porém, se um proponente pretender afirmar que uma determinada técnica demonstra a utilidade clínica de um produto, a afirmação deverá ser provada;

e) **Estudos comparativos**

i) Para ter em conta as variações espontâneas no decurso da doença e detectar o eventual desenvolvimento de uma tolerância, bem como determinados efeitos desfavoráveis diferidos, a fase de «duplamente cego» do tratamento deverá estender-se por períodos prolongados (seis a doze meses);

ii) O recrutamento dos doentes deverá ter em conta a influência das estações na evolução destas perturbações e o aparecimento de efeitos desfavoráveis;

iii) É necessário tomar em consideração qualquer ocorrência pertinente que surja após a supressão do tratamento no decurso ou após o ensaio;

f) **Análise dos resultados**

Os efeitos clínicos registados não têm quaisquer probabilidades de atingir todos os tipos de doentes; e, por imperativos de clareza, será necessária uma análise dos resultados obtidos nos subgrupos pré-definidos (ver alínea a).

ANEXO XII

ESTUDOS FARMACOCINÉTICOS NO HOMEM

GENERALIDADES

O objectivo das presentes notas explicativas é guiar e auxiliar os requerentes na interpretação dos estudos farmacocinéticos, pré-clínicos e clínicos, de um novo medicamento, seja qual for a sua natureza, modo de acção ou via de administração.

Estas notas, que devem ser lidas à luz das normas e protocolos (Directiva 75/318/CEE), destinam-se apenas a auxiliar os requerentes na interpretação dos referidos textos, tendo em conta os problemas específicos colocados pelos estudos de farmacocinética cobrindo, nomeadamente, o metabolismo dos medicamentos em voluntários sãos e em pacientes.

São tratados apenas princípios gerais; nem todos os pontos enunciados se aplicam necessariamente a cada substância; consequentemente, cada um dos estudos deve ser planificado e concebido em função das propriedades e indicações do medicamento considerado.

A relação entre dose, concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos ou tóxicos deve ser estudada, se possível. De um modo geral, são necessários estudos farmacocinéticos para administrar os medicamentos nas melhores condições de eficácia e de segurança. Estes estudos são indispensáveis para estabelecer os planos de tratamento, determinar se estes planos são ou não aplicáveis ao caso de certos pacientes e, eventualmente, para modificar a posologia. Isto é válido, em especial, para os medicamentos de espectro terapêutico estreito, bem como para os medicamentos para os quais seja possível demonstrar ou, pelo menos, prever a existência de uma relação estreita entre concentrações plasmáticas e efeitos terapêuticos e/ou tóxicos.

As possibilidades de realizar estudos farmacocinéticos podem, em determinados casos, ser nulas ou limitadas, quer porque a sua execução levante dificuldades intransponíveis, quer porque a mesma implique riscos para os indivíduos; em tais casos, a utilização do medicamento assenta inteira ou parcialmente em estudos farmacodinâmicos e clínicos.

As presentes notas são subdivididas em duas secções:

I. Factores farmacocinéticos a estudar, que trata de:

1. Absorção,

2. Distribuição,

3. Eliminação,

bem como das interacções das reacções indesejáveis.

II. Metodologia e condições do estudo, que trata dos seguintes aspectos:

1. Escolha das condições de administração (via, doses, intervalos entre as doses),

2. Escolha dos indivíduos (voluntários sãos, pacientes que apresentem perturbações susceptíveis de serem tratadas pelo medicamento considerado, pacientes que apresentem riscos de interferências),

3. Escolhas metodológicas: colheita de amostras e análise, tratamento dos dados e estatística.

I. FACTORES FARMACOCINÉTICOS A ESTUDAR

1. Absorção

Deve ser conhecida a *velocidade* e a *taxa* de absorção do princípio activo ou da fracção terapêutica.

Devem ser fornecidos os dados relativos à *biodisponibilidade* referidos nas notas explicativas da CEE relativas ao estudo da biodisponibilidade.

a) *Substâncias destinadas a produzir efeitos sistémicos*

Seja qual for a via de administração (bucal, sublingual, parentérica, rectal, percutânea, transalveolar, etc.) devem ser apresentados os dados obtidos directa ou indirectamente sobre a taxa de absorção e deve ser estabelecida, se possível, uma comparação com uma dose intravenosa. É preferível fornecer uma análise farmacocinética precisa de todo o perfil plasmático, incluindo a absorção, a distribuição e a eliminação, uma vez que estas diferentes etapas podem ser, em grande parte, ligadas. Isto é válido, em especial, para as formas farmacêuticas especiais para as quais seja referido um efeito de *retard* do princípio activo ou uma duração prolongada da acção. Na falta de uma tal análise, convém fornecer pelo menos os dados relativos à concentração máxima do medicamento (C_{max}), o tempo em que a mesma é obtida (t_{max}) e a área situada abaixo da curva de concentração em função do tempo (AUC).

Se houver motivos para recear que certos factores fisiológicos, como a presença do bolo-alimentar ou de certos alimentos (por exemplo produtos lácteos) no estômago, ou patológicos tais como certas perturbações funcionais ou anatómicas do tracto gastro-intestinal, possam alterar sensivelmente a absorção, devem ser feitos estudos farmacocinéticos individuais em voluntários ou em pacientes convenientemente seleccionados;

b) *Substâncias não destinadas a produzir efeitos sistémicos*

No caso de medicamentos que possuam uma forte actividade intrínseca (por exemplo no caso de corticosteróides tópicos ou de certos aerossóis para doenças respiratórias), é frequentemente desejável estudar a passagem na circulação, uma vez que existe a possibilidade de efeitos sistémicos pronunciados. O mesmo se deve dizer da aplicação tópica de medicamentos em pacientes que sofram de perturbações ao nível da pele ou das membranas mucosas. Convém, portanto, fornecer dados sobre os efeitos sistémicos ou, na sua ausência, dados farmacocinéticos obtidos directamente.

2. **Distribuição**

Convém fornecer dados para análises matemáticas adequadas (análises ou modelos descritivos e/ou interpretativos), incluindo dados sobre os parâmetros independentes dos modelos.

A percentagem e as características de fixação sobre as proteínas séricas devem ser estabelecidas com o auxílio de métodos adequados, por exemplo *ex vivo* e *in vitro*. Se os medicamentos ou os seus metabolitos activos tiverem uma grande afinidade com as proteínas plasmáticas, devem ser estudados os factores susceptíveis de alterar a fixação sobre as proteínas e, consequentemente, a resposta terapêutica. A fixação sobre os glóbulos vermelhos e outros componentes do sangue deve também ser conhecida.

Determinados estados patológicos podem modificar sensivelmente o esquema de distribuição de um medicamento. Se estas modificações (por exemplo redução do volume distribuído em caso de insuficiência renal, modificação da taxa de penetração dos antibióticos no líquido cérebro-espinal em caso de meningite, modificações das concentrações de diferentes proteínas sobre as quais se fixa um medicamento, etc.) podem conduzir à modificação da posologia ou das indicações, elas devem ser estudadas em pacientes convenientemente escolhidos.

A distribuição nos fluidos orgânicos acessíveis (líquido cérebro-espinal, sinóvia) deve ser estudada conforme os casos.

As concentrações teciduais reais raramente são mensuráveis; se, apesar disso, for possível medi-las, as mesmas devem ser fornecidas na medida em que sejam especialmente úteis, ou necessárias, para resolver problemas importantes de eficácia ou de segurança.

3. **Eliminação**

A velocidade de eliminação do precursor (por exemplo, *clearance* corporal total, período de eliminação) deve ser estudada em voluntários que possuam mecanismos de eliminação normais e também, se possível, em pacientes que apresentem perturbações funcionais destes mecanismos de eliminação. Devem ser conhecidas as principais vias de eliminação e a sua importância relativa na eliminação total.

a) *Metabolismo*

Embora com algumas excepções, os medicamentos são, em maior ou menor proporção, submetidos no organismo humano a uma degradação metabólica. Os estudos farmacocinéticos devem indicar se a velocidade de biotransformação pode ser sensivelmente modificada em caso de deficiência enzimática genética ou no caso de poder haver, dentro dos limtes das doses normalmente administradas, saturação do metabolismo capaz de induzir uma cinética não linear. A possibilidade de uma indução enzimática deve ser também estudada após administração de doses múltiplas. Se a percentagem da *clearance* metabólica na *clearance* sistémica for relativamente importante, deverão ser estudadas as principais vias do metabolismo. Qualquer índice de formação de metabolitos farmacologicamente activos (cuja actividade possa diferir da relativa ao medicamento precursor no plano qualitativo) exige verificação e se houver razões para pensar que estes metabolitos contribuem em proporções consideráveis para a actividade terapêutica e/ou para reacções indesejáveis no ser humano, convém estudá-los em modelos animais convenientemente escolhidos ou, se necessário, no ser humano, no quadro de estudos clínico-farmacológicos adequados. Os dados farmacocinéticos relativos a estes metabolitos, o ritmo da sua formação e da sua eliminação e as suas características de distribuição e de *clearance* devem ser dados a conhecer;

b) *Excreção*

A excreção urinária deve ser definida por parâmetros como os seguintes:

— total acumulado das quantidades do medicamento não metabolizado e metabolizado encontradas na urina após absorção de uma dose única,

— *clearance* renal do medicamento.

O período de excreção e a amplitude das variações inter-individuais devem ser determinados. No caso de medicamentos caracterizados por uma clearance renal elevada ou que formem uma quantidade significativa de metabolitos farmacologicamente activos, caracterizados por uma preponderância da *clearance* renal e susceptíveis de serem administrados a pacientes que sofram de insuficiência renal, devem ser examinadas sempre que possível as características de eliminação e de acumulação nos pacientes que apresentem, em vários graus, uma redução da velocidade de filtração glomerular. Devem ser fornecidos dados quantitativos suplementares sobre a relação entre a constante de velocidade de eliminação e a velocidade de filtração glomerular, a menos que prove que estes dados podem ser deduzidos das medidas feitas da fracção da dose absorvida que é excretada inalterada na urina de pacientes ou de voluntários sãos que não apresentem anomalia da função renal.

Se a *clearance* renal representar uma proporção importante da *clearance* sistémica (por exemplo mais de 30 %), convém examinar se há secreção e/ou reabsorção tubulares e se a secreção depende do pH. Devem também ser estudadas outras vias de excreção (pela bílis, o leite) na medida em que apresentem interesse no contexto do pedido de autorização (isto é, se o requerente defende um tempo de acção prolongado no interesse da recirculação enteroepática).

4. **Interacções e reacções indesejáveis**

Podem produzir-se interacções farmacocinéticas durante a fase de absorção, bem como nas fases de distribuição e de eliminação. No caso de se suspeitar que tais interacções se produzam, com base em dados animais, sempre que as mesmas possam ser previstas, com base nas propriedades físico-químicos ou farmacológicas do medicamento ou de compostos análogos (fixação nas proteínas, indução enzimática) ou ainda sempre que tais interacções possam ser observadas no decurso de estudos pré-clínicos e clínicos, as modificações farmacocinéticas que lhes são atribuídas devem ser medidas (em especial no caso de hipoglicemiantes ou de anticoagulantes orais) e os mecanismos em causa devem, se possível, ser esclarecidos (por exemplo, indução enzimática, competição em relação aos pontos de eliminação renal, etc.)

Determinados tipos de reacções indesejáveis são devidos a variações farmacocinéticas de origem genética pouco correntes; é certo que raramente é possível fazer um estudo prospectivo destes comportamentos aberrantes, mas não devem ser poupados esforços no sentido de esclarecer o(s) mecanismo(s) farmacocinético(s) sempre que haja razão para pensar que a reacção indesejável é provocada por modificações da farmacocinética do medicamento.

II. METODOLOGIA E CONDIÇÕES DO ESTUDO

1. **Condições de administração**

Devem ser realizados estudos tanto com base em doses únicas como múltiplas administradas nos limites da gama e dos intervalos de dose recomendados.

Os estudos realizados com base em doses múltiplas devem ser, tanto quanto possível, suficientemente prolongados para que seja possível estabelecer as concentrações do medicamento no estado estacionário e, aos níveis do estado estacionário, determinar a relação dose/concentrações e a variabilidade das concentrações. A cinética de acumulação do medicamento, prevista

com base nas constantes cinéticas obtidas a partir de estudos incidindo sobre doses únicas, deve ser verificada experimentalmente: o mesmo estudo deve cobrir doses diferentes se se pretende poder determinar o efeito da dose e saber se há passagem da linearidade à não linearidade aos níveis de dose normalmente utilizados. Após interrupção de um tratamento prolongado, deve ser estudada a possibilidade de um decréscimo terminal muito lento das concentrações plasmáticas, que pode reflectir a existência de um compartimento profundo. Isto poderá explicar a divergência entre a acção prolongada da substância e o período de eliminação aparentemente curto medido após administração de uma dose única.

Embora estes princípios devam ser, normalmente, seguidos com vigor, é forçoso reconhecer que nem sempre é possível fazê-lo.

2. **Indivíduos**

a) *Estudos preliminares*

Realizam-se geralmente os primeiros estudos num número limitado de voluntários adultos sãos, em jejum e submetidos a condições bem definidas. Sempre que a substância implique um risco demasiado grave para voluntários sãos (por exemplo, citostáticos), realizam-se os estudos em pacientes que sofram de doenças para as quais o medicamento seja considerado indicado;

b) *Estudos complementares em pacientes*

Devem ser realizados estudos complementares em pacientes que sofram de doenças para as quais o medicamento seja considerado indicado. A relação entre dose, concentração plasmática e efeito terapêutico deve, se possível, ser estudada. Convém, nomeadamente, verificar se o comportamento farmacocinético do medicamento nos pacientes corresponde ao seu comportamento farmacocinético nos indivíduos sãos. Só será necessária a repetição da série completa de estudos cinéticos nos pacientes quando os estudos indicarem que neste grupo a farmacocinética não é a mesma que nos voluntários sãos;

c) *Influência de diversos estados fisiopatológicos*

É muito útil conhecer a cinética dos medicamentos em grande número de situações fisiopatológicas, mas é evidente que este conhecimento requer estudos numerosos, longos e dispendiosos, muitos dos quais não podem ser realizados antes de obtida a autorização.

Contudo, parece suficiente exigir, antes da colocação no mercado, apenas os estudos que parecem necessários para determinar as propriedades, indicações, contra-indicações, vias de eliminação e modalidades de administração do medicamento para definir os ajustamentos necessários da posologia que não possam ser calculados a partir dos parâmetros farmacocinéticos determinados em voluntários em condições normalizadas e em pacientes que não apresentem perturbações funcionais dos sistemas de absorção, de distribuição ou de eliminação.

Tendo em conta as indicações do medicamento, pode ser necessário estudar a cinética no lactante, na criança e no indivíduo idoso. No caso de medicamentos orais, importa estudar os efeitos da alimentação na absorção. Outros factores, tais como o peso corporal, a hora do dia, o ambiente, diferenças genéticas, o álcool, o tabagismo, medicação concomitante, sexo, podem interferir, e se houver motivos especiais para pensar que estes factores podem influenciar sensivelmente os resultados e a interpretação de estudos clínicos posteriores, deve ser alargado o âmbito dos estudos cinéticos.

3. **Metodologia**

A análise farmacocinética terá a qualidade que têm os dados experimentais por ela utilizados. Assim, convém aplicar os seguintes princípios:

a) *Colheita de amostras*

O número de amostras de sangue deve ser suficientemente elevado e o horário das colheitas deve ser estabelecido de forma a permitir uma determinação adequada das fases de absorção e/ou de distribuição e de eliminação. A determinação das concentrações plasmáticas durante a fase que se segue à absorção deve, se possível, cobrir pelo menos duas ou três semi-vidas, de modo a evitar uma confusão entre os períodos de distribuição e de eliminação. Desde que haja o menor indício de uma semi-vida terminal muito longa, as concentrações plasmáticas devem ser seguidas durante muito mais tempo. Em caso de detecção na urina, devem ser colhidas amostras de urina até já não haver mais nenhuma excreção detectável do medicamento precursor ou de metabolitos;

b) *Estabilidade*

A estabilidade da substância durante a colheita das amostras e o armazenamento requer grande atenção;

c) *Métodos de análise*

A especificidade, a precisão (sensibilidade e reprodutibilidade) e a exactidão (nomeadamente no que se refere à taxa de recuperação) dos métodos merecem ser referidos. Tanto por motivos de segurança como por razões técnicas, os métodos de análise frios são muitas vezes preferíveis aos métodos de marcação radioactiva. No caso de serem utilizados isótopos, a dose de marcador deve ser sempre combinada a uma quantidade de medicamento não marcado dentro dos limites da gama das doses terapêuticas. Contudo, na maioria dos casos é necessário aperfeiçoar métodos «frios» adequados para separar e determinar quantitativamente os metabolitos e o precursor;

d) *Interpretação dos dados*

Devem ser precisados os métodos matemáticos utilizados (representação gráfica, análise por computador, fórmulas farmacocinéticas), incluindo os limites de confiança;

e) *Apresentação e avaliação dos resultados*

Para fazer a síntese dos dados colhidos em vários indivíduos, é geralmente preferível começar por analisar os dados individuais e fazer depois a média das constantes farmacocinéticas assim obtidas.

Deve ser feita uma análise estatística dos dados e uma estimativa das variações inter-individuais e intra-individuais desde que os estudos incidam sobre um número suficientemente significativo de indivíduos.

ANEXO XIII

MEDICAMENTOS ANTI-ANGINOSOS

1. GENERALIDADES

Estas notas têm por objectivo orientar as investigações clínicas que visam determinar a eficácia dos medicamentos na prevenção das crises de angina de peito, quaisquer que sejam a natureza e o modo de acção ou de administração destes medicamentos.

Estas notas são inseparáveis das normas e protocolos (Directiva 75/318/CEE) e visam apenas auxiliar os interessados a interpretá-las no que respeita aos problemas específicos que os medicamentos anti-anginosos colocam.

É conveniente estudar o perfil clínico deste tipo de medicamentos, seja numa situação de crise aguda — tendo as crises de angina sido provocadas experimentalmente — seja em condições normais de utilização. Em ambos os casos, apenas se colherão informações válidas se forem suficientemente tomados em consideração certos factores, tais como o marcado efeito placebo no caso da angina de peito, uma considerável diversidade no que toca à natureza e gravidade dos sintomas, o carácter subjectivo da sensação de «precordialgia». No decurso de cada uma das fases do estudo, convirá ter em conta um eventual agravamento dos sintomas resultante da supressão súbita de um medicamento eficaz. Quando o mecanismo de acção pareça muito recente, ser-lhe-á consagrado um exame particularmente meticuloso. Para o efeito, seria particularmente útil efectuar estudos completos sobre a cinética.

Procurar-se-á estabelecer uma distinção precisa entre a angina de esforço e a angina espontânea (angina de repouso). Os mecanismos podem diferir em cada caso, o que explica que se imponha um exame separado.

2. ANGINA DE ESFORÇO

A angina de esforço caracteriza-se por episódios transitórios de dor precordial, desencadeados pelo exercício físico ou outras situações, e que se traduzem por uma necessidade acrescida de oxigénio por parte do miocárdio.

2.1. **Definição e selecção dos doentes**

Os doentes susceptíveis de serem seleccionados para uma ou outra fase destes estudos devem sofrer de insuficiência coronária associada, ou não, a dores anginosas, bem como de alterações isquémicas reprodutíveis detectadas por controlo no decurso de exercícios.

a) Para cada uma das fases dos ensaios clínicos (ver ponto 5: estudos *in situ*), os doentes devem sofrer de angina de esforço estável: o seu estado deve ser relativamente estável, o que equivale a dizer que, para um período mínimo de um mês (1), não se deveria registar nem um agravamento, nem melhoras sensíveis. É conveniente que a gravidade do seu estado seja conhecida com precisão. Considerando que à angina de esforço está ligada uma oclusão permanente da artéria coronária, uma arteriografia selectiva desta artéria, frequentemente praticada nesse tipo de doentes, apresenta, nessa perspectiva, um interesse considerável.

   Os doentes com alterações do ECG em repouso — qualquer que seja a sua origem — devem ser excluídos destes ensaios, dada a dificuldade da interpretação das alterações do segmento ST. Os factores de risco como tabagismo, hipertensão ou hipercolesterolémia, bem como o uso de medicamentos anti-anginosos ou outros, devem ser cuidadosamente anotados. Serão igualmente anotados outros aspectos relevantes do modo de vida, nomeadamente o exercício físico, bem como as suas variações.

   Devem ser excluídos dos ensaios os seguintes grupos de doentes:

   a) Os que sofreram de enfarte do miocárdio nos meses anteriores (no espaço mínimo de 3 meses);

   b) Aqueles cujo perfil clínico faça prever o risco de enfarte;

   c) Os que sofrem de angina de repouso;

   d) Aqueles cuja angina seja em todo ou em parte imputável a outras doenças que não a afecção das artérias coronárias;

   e) Os que sofram de doença susceptível de invalidar os resultados do estudo.

(1) Nomenclatura e critérios para o diagnóstico das isquémias cardíacas. Circulation (1979), 59, 607 – 609.

É necessário um ensaio cego com placebo para:

i) Determinar ou verificar a estabilidade do estado de saúde do doente;

ii) Determinar a gravidade do estado do doente, isto é, o grau de esforço físico ou a intensidade do estímulo de provocação a partir do qual se registe uma resposta positiva e/ou o número de crises anginosas por semana: aquém de um valor mínimo determinado, o doente deve ser excluído dos ensaios;

iii) Obter informações sobre a capacidade de o doente elaborar um diário das suas crises anginosas; bem como das doses de nitratos utilizados;

iv) Familiarizar o doente com a rotina experimental e reduzir ao mínimo as reacções ao placebo no decurso do estudo;

v) Eliminar os efeitos de prolongamento do tratamento anterior.

O período de ensaio deve prolongar-se por várias semanas (por exemplo duas a seis semanas) sendo a sua duração exacta função da gravidade e frequência das crises anginosas e da natureza do tratamento anterior; adoptar-se-á um período suficientemente longo a fim de respeitar as condições i) a v) acima descritas.

b) Para a fase experimental aguda (ver ponto 4), nomeadamente do controlo de exercícios quantificados por exemplo, poderá ser necessário um período de ensaio de alguns dias para familiarizar os doentes com os testes de exercícios destinados a avaliar a sua condição física, sendo no entanto necessário demonstrar que a duração deste período é bastante para garantir uma eliminação suficiente dos medicamentos anti-anginosos previamente administrados.

2.2. **Utilização de um placebo**

Dado o marcado efeito placebo que caracteriza o tratamento da angina de peito, os estudos relativos a novos medicamentos utilizarão o método de comparação com uma substância placebo; estes estudos serão comentados adiante. Todos os doentes incluídos nos estudos sobre medicamentos anti-anginosos terão à sua disposição nitratos de acção rápida, precavendo uma eventual crise anginosa, sendo registados os modos de utilização desta substância.

2.3. **Estudos comparativos**

Para estabelecer uma distinção entre, por um lado, as reacções ao placebo e, por outro, os efeitos do medicamento, as investigações iniciais em fase aguda terão como base ensaios duplamente cegos, de preferência cruzados. No âmbito destes estudos, é corrente comparar o princípio activo em causa com um placebo. Cada um dos estudos iniciais incluirá uma comparação com um placebo e/ou com um medicamento de valor reconhecido. O estudo, considerado no seu todo, deverá incluir algumas comparações com medicamentos anti-anginosos de valor reconhecido: estas comparações são interessantes na perspectiva da futura utilização clínica do produto.

2.4. **Fase (experimental) aguda**

As crises de angina ou os sintomas de isquémia aguda só deverão ser provocados em situação controlada, o que implica, por exemplo, uma apertada vigilância dos testes de medida. Estes testes serão realizados em condições claramente definidas, nomeadamente no que respeita à hora do dia, tempo decorrido entre a administração do medicamento ou do placebo e o horário das refeições. O modo de administração variará em função do uso a que o medicamento se destina.

Os principais parâmetros objectivos são constituídos pela carga de trabalho máxima e/ou a carga de trabalho total atingida no momento em que se manifestam:

a) Dor anginosa característica;

b) Alterações do segmento ST-T;

c) Dispneia;

d) Frequência cardíaca máxima;

e) Arritmias e perturbações de condução;

f) Variações inoportunas da pressão sanguínea;

g) Cansaço excessivo.

As observações em a) e em b) estão directamente relacionadas com a isquémia do miocárdio e o seu exame deve ser separado das observações relativas às alíneas c) a g), as quais, apesar de serem de real importância, não podem ser consideradas por si só como critérios específicos de manifestações de um efeito anti-anginoso.

O ritmo cardíaco e a pressão sanguínea sistólica deverão ser registados. Existem actualmente técnicas que permitem detectar a isquémia e estudar o consumo de oxigénio pelo miocárdio; estas técnicas podem revelar-se interessantes (cintigrafia com tálio, angiografia com isótopos, por exemplo).

A concepção dos ensaios deverá ser tal que torne possível incluir o estudo das relações dose/efeito, da duração dos efeitos de uma administração única e, se possível, a relação entre os níveis sanguíneos e seus efeitos. A demonstração da existência de um efeito hemodinâmico não significa necessariamente que o medicamento possa aliviar eficazmente as dores anginosas. Se se postular um tal paralelismo, ele deverá ser convenientemente demonstrado no âmbito de uma utilização prolongada do medicamento.

2.5. **Estudos clínicos**

a) Os estudos a curto prazo (relativos a algumas semanas) deverão ser bem concebidos e controlados de forma a recolherem informações sobre a eficácia do medicamento experimental comparativamente com outro princípio activo. Algumas destas investigações utilizarão o método de placebo em duplamente cego. Estes estudos iniciais deverão fornecer informações suficientes sobre a posologia, duração de acção e eventuais efeitos negativos, com vista a circunscrever o perfil das futuras investigações;

b) A concepção dos estudos a médio prazo (de uma duração máxima de seis meses) deverá permitir estudar a eficácia e segurança do medicamento, em condições tão próximas quanto possível das condições reais de utilização, e detectar qualquer diminuição ou aumento dos efeitos dos medicamentos em uso prolongado. Alguns destes estudos deverão ser comparativos. Entre os critérios de eficácia podem ser citados o número de crises anginosas, o consumo de nitratos e/ou a tolerância ao exercício físico. Salvo se o seu anterior uso tiver sido constante por um período prolongado, o que raramente se verifica, os dados relativos ao consumo de nitratos deverão ser interpretados com prudência. Alguns estudos examinarão sistematicamente a tolerância aos exercícios físicos. Será sistematicamente analisada a taxa de abandono bem como os seus motivos, por exemplo os efeitos secundários, o enfarte do miocárdio ou o falecimento, sempre que possível com posterior diagnóstico. Será tomada em consideração a eventualidade de a supressão brusca do medicamento provocar um agravamento dos sintomas.

   Dever-se-ão também reunir informações que permitam avaliar os resultados obtidos no decorrer de estudos anteriores (por exemplo no que respeita a reacções negativas), os desejos específicos do fabricante (por exemplo, no que respeita ao mecanismo de acção) e as eventuais interacções com outros medicamentos frequentemente utilizados por este género de doentes;

c) Estudos a longo prazo (ver igualmente as notas explicativas «Medicamentos para uso a longo prazo»).

   Certas observações clínicas (relativas, por exemplo, a 100 doentes) serão seguidas por um período mínimo de um ano, com a finalidade de detectar qualquer alteração dos efeitos clínicos no decurso deste período, e de avaliar os efeitos negativos. Os estudos a longo prazo não deverão ser comparativos. Serão igualmente especificados os motivos de abandono.

   Bem entendido, a planificação de todo e qualquer estudo que compreenda a provocação da angina ou alterações electrocardiográficas, deve ter em conta a necessidade de evitar todo o risco inútil para o doente; ver, por exemplo, o American Heart Journal (1978), 95, nº 1, 102-114.

3. ANGINA ESPONTÂNEA (ANGINA DE REPOUSO)

A angina espontânea (angina de repouso) é caracterizada pelo desconforto precordial e/ou acessos isquémicos que ocorrem em repouso e que apresentam com frequência um aspecto ligeiramente atípico, pela ausência de qualquer factor desencadeante aparente. Ela é devida, geralmente, a espasmos coronários arteriais (angina vasospástica). Numerosos doentes apresentam uma forma mista de angina caracterizada por espasmos associados a uma estenose arterial coronária estabelecida; estes doentes deverão ser objecto de um estudo separado. Tais espasmos podem ser provocados por substâncias que aumentam a tonicidade das artérias coronárias, o maleato de ergonovina, por exemplo e, em menor medida, os adrenérgicos que agem em receptores alfa-agonistas, ou pelo frio; estes testes comportam, contudo, riscos e não são, regra geral, exigidos. No entanto, se o próprio investigador os considerar necessários para fins de diagnóstico e/ou de tratamento, podem ser admitidas as constatações decorrentes destes procedimentos, na condição de os testes se efectuarem num serviço de cardiologia e de se utilizarem métodos normalizados para reduzir os riscos. Alguns meios de diagnóstico utilizados para a angina de esforço podem apresentar interesse, neste domínio, por exemplo, a cintigrafia com tálio ou a angiografia isotópica.

Serão tomados em conta os seguintes pontos específicos:

a) As variações circadianas;

b) A extrema variabilidade espontânea das perturbações;

c) A frequente recorrência das alterações transitórias do ECG, típicas da isquémia do miocárdio, na ausência de qualquer dor precordial;

d) A dificuldade de diagnóstico e a frequência de complicações graves implicando a admissão do doente num serviço de cardiologia;

e) Os aspectos éticos ligados à gravidade da afecção.

Mesmo sendo provável que no futuro se venha a dispor de novos métodos de avaliação, os seguintes princípios gerais de experimentação constituem um fio condutor no enquadramento prático actual.

3.1. **Selecção dos doentes**

Os doentes devem sofrer, intermitentemente, de angina simples em repouso, associada a alterações isquémicas reveladas pelo electrocardiograma, bem como de sintomas revelados por angiografia e que são a favor de uma angina vasospástica. Os doentes que se prestam melhor às pesquisas que recorrem às técnicas actualmente disponíveis são os que sofrem de acessos isquémicos dolorosos e/ou indolores pelo menos três vezes por dia.

3.2. **Estudos clínicos**

Todos os doentes devem dispor de nitratos de acção rápida para o caso de se manifestar uma crise anginosa, entendendo-se que deve ser registada cada administração de medicamentos.

a) *Estudos a muito curto prazo* (alguns dias) deveriam ser efectuados sob controlo rigoroso, em serviços especializados. A eficácia do tratamento será avaliada na base de um ou vários dos seguintes critérios:

— aparecimento de alterações espontâneas ou induzidas dos segmentos ST, detectadas por controlo electrocardiográfico permanente,

— frequência de crises anginosas espontâneas ou induzidas,

— consumo de nitratos de acção rápida.

É altamente desejável e realizável efectuar estudos cruzados em duplamente cego com placebo. O recurso a estudos aleatórios controlados em duplamente cego, principalmente em comparação com um placebo e aplicados a doentes que sofram de angina vasospástica, preocupou vivamente os especialistas. Foram relatados casos de enfarte agudo do miocárdio e falecimentos inesperados entre alguns destes doentes. Contudo, se se deparar, durante um destes ensaios, com uma angina refractária a qualquer tratamento e com manifestações electrocardiográficas de isquémia, convirá retirar estes doentes do ensaio e dar-lhes tratamento adequado;

b) *Estudos a médio prazo (de algumas semanas a alguns meses)*

Regra geral interessa testar os novos compostos comparando-os com medicamentos de valor comprovado. Os principais critérios objectivos de avaliação são os seguintes:

— frequência de dores precordiais,

— consumo de nitratos de acção rápida,

— número de acessos de infradesnivelamento do segmento ST, detectados por controlo electrocardiográfico ambulatório (mensal por exemplo),

— ausência de tratamento, resultando num estado anginoso instável ou em ameaça de enfarte do miocárdio,

— falecimentos inesperados,

e, por fim, respostas periódicas a testes de provocação.

Será efectuado um controlo meticuloso dos efeitos secundários. Dar-se-á uma atenção particular a um eventual efeito de *rebound* após supressão do medicamento;

c) *Estudos a longo prazo*

O tratamento de doentes que sofram de angina vasospástica pode prolongar-se por meses, mesmo anos. É por este facto que, tal como no caso da angina de esforço, é desejável dispor-se de estudos de longa duração, de um ano no mínimo.

Quando se pretende que uma nova substância seja eficaz no tratamento da angina de esforço e da angina de repouso é necessário efectuar observações clínicas (por exemplo 100 doentes; ver parte B, ponto 5 c) em prazos fixos e representativos de cada tipo de angina.

Quando o estudo se referir exclusivamente à angina de repouso serão admissíveis grupos de menos de 100 doentes, tendo em conta as dificuldades inerentes a estes estudos; de qualquer modo, o número de doentes deve ser de modo a que se possa seguir a actividade clínica e circunscrever os efeitos negativos a longo prazo.

ANEXO XIV

CORTICOSTERÓIDES DE APLICAÇÃO CUTÂNEA

1. INTRODUÇÃO

As notas explicativas seguintes, que se referem aos ensaios clínicos, aplicam-se em princípio a todos os corticosteróides tópicos de uso cutâneo. Em princípio todos os efeitos, incluindo as acções secundárias locais, são idênticos para todos os corticosteróides dadas as suas propriedades comuns, ou seja uma acção anti-inflamatória, bem como a capacidade para reduzir a mitose e inibir a síntese do colagéneo. As aparentes diferenças entre as substâncias deste tipo reflectem, na realidade, diferenças de concentração e taxas de absorção e eliminação.

As presentes notas explicativas devem ser interpretadas à luz das normas e protocolos (Directiva 75/318/CEE). A sua única razão de ser é ajudar os pretendentes a interpretar notas e protocolos no que respeita aos problemas específicos levantados pelos preparados tópicos de corticosteróides. Trata o presente documento:

— das características gerais dos corticosteróides tópicos (ver ponto 2),

— dos aspectos específicos que devem ser estudados no homem para todo o novo produto cuja substância activa seja constituída por um corticosteróide (ver ponto 3).

O presente documento não se aplica especificamente aos estudos sobre associações medicamentosas especializadas. Contudo, no caso de produtos deste tipo, os princípios gerais estabelecidos nas notas explicativas que dizem respeito às associações medicamentosas especializadas são perfeitamente aplicáveis. Interessa, em particular, demonstrar as vantagens de tais associações, bem como as contribuições significativas de cada um dos seus princípios activos na actividade clínica.

2. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS

2.1. **Penetração e actividade local**

Para poder agir localmente, os corticosteróides devem penetrar na pele. Foi demonstrado que a importância da absorção, e consequentemente a actividade clínica, bem como a maior parte das acções secundárias dependem, por um lado, da substância em si, e por outro, para um dado corticosteróide, dos factores seguintes:

a) *Concentração do medicamento*

Contudo, acima de uma determinada concentração num dado veículo, um aumento suplementar da concentração não acarreta um efeito proporcionalmente maior, mas aumenta a incidência dos efeitos secundários;

b) *Fórmula farmacêutica*

A penetração da substância activa depende das propriedades físico-químicas da base. A presença de outros componentes ou excipientes pode modificar a penetração na camada córnea e/ou o efeito (por exemplo ácido salicílico, ureia, propileno-glicol, antibióticos e antissépticos, alcatrão);

c) *Local de aplicação*

A fraca penetração em zonas como a planta dos pés e palmas das mãos é devida à espessura da camada córnea. Pelo contrário a pequena espessura da camada córnea das mucosas, escroto e pálpebras, por exemplo, e embora em menor medida da pele da fronte e couro cabeludo permitem uma absorção mais rápida e importante;

d) *Estado da pele*

A penetração é maior numa pele danificada (por exemplo abrasada ou estado patológico como uma paraqueratose). As lesões da camada córnea são frequentemente, contudo, reparadas em alguns dias de tratamento;

e) *Modos de aplicação*

A oclusão favorece a penetração. A oclusão pode ser provocada involuntariamente em bebés pelas fraldas, ou resultar ainda de uma aplicação em zonas intertriginosas ou em pregas cutâneas.

É importante ter em conta a influência destes diferentes factores no decurso dos ensaios clínicos.

2.2. **Níveis de actividade e indicações**

A actividade de um produto é função da importância da penetração (ver ponto 2.1), da actividade intrínseca do composto e da sua taxa de eliminação. Entre os corticosteróides conhecidos distinguem-se habitualmente, segundo a substância e a sua concentração, quatro níveis de actividade: fraca, moderada, forte e muito forte. As informações que constam do Quadro I em anexo são uma adaptação dos dados publicados por J. A. Miller e D. D. Munro (Drugs, 1980, 10, páginas 119 a 134).

Trata-se apenas de um guia sumário, pois não foi feita nenhuma comparação directa entre todas as preparações. Não é fácil traçar o limite entre as categorias, especialmente entre as categorias intermédias «muito forte» e «forte». Alguns corticosteróides existem em concentrações várias, o que pode justificar a sua inclusão em diferentes categorias de actividade clínica. Além disso, a influência do veículo pode justificar a passagem a um nível adjacente de actividade [ver ponto 2.1, alínea b)]. Tendo em conta a existência de todas estas variedades, seria, em princípio, desejável proceder a uma comparação objectiva de todas as especialidades farmacêuticas deste tipo, por meio de um método unanimemente reconhecido. Isto não é, no entanto, ainda possível, dado o grande número de especialidades e a importância de algumas incertezas metodológicas.

Admite-se habitualmente que a certas dermatoses corticossensíveis correspondem directamente os níveis de actividade do preparado indicadas nos quadros I e II. Esta lista tem apenas um carácter indicativo, podendo ser adaptada em função das práticas nacionais.

2.3 **Efeitos secundários**

No que respeita à maior parte dos corticosteróides, temem-se menos, em condições de emprego normal, os eventuais efeitos secundários sistémicos resultantes de uma absorção percutânea do que os efeitos secundários locais irreversíveis como uma dermatite atrófica.

2.3.1 *Acções secundárias locais*

O risco de efeitos secundários é tanto maior quanto são potentes os preparados. Os efeitos secundários a encarar são os seguintes:

a) Atrofia da pele, que se torna frequentemente irreversível. Esta atrofia provoca um adelgaçamento clínico da pele, telangiectasias, púrpura e estrias cutâneas;

b) Dermatite tipo rosácea e dermatite peribucal, com ou sem atrofia da pele;

c) Efeito de *rebound* podendo acarretar uma dependência dos corticóides;

d) Obstáculos à cura;

e) Efeitos oculares: risco aumentado de glaucoma, de catarata, e exacerbação das micoses e do herpes simplex;

f) vários: despigmentação, hipertricose, etc.

O risco de se verificar uma toxicidade dérmica aumenta ainda com a duração do tratamento e quando são aplicados produtos em técnica oclusiva ou em locais determinados como a face [ver ponto 2.1, alínea c)].

Verificam-se por vezes, alergias de contacto, raramente imputáveis ao corticosteróide em si, mas sim aos ingredientes utilizados como base ou a uma substância contida no preparado. O emprego inadequado de preparados à base de corticosteróides para o tratamento de afecções cutâneas de origem fúngica, viral ou bacteriana pode mascarar ou mesmo agravar uma infecção, dada a supressão das defesas imunitárias.

2.3.2 *Efeitos sistémicos*

Durante os primeiros dias de tratamento, verifica-se geralmente no adulto uma diminuição dos níveis de cortisol plasmático decorrente da inibição do eixo hipotalámo-hipofisário. Tais efeitos são, no entanto, raros. Os efeitos sistémicos (como insuficiência suprarrenal aguda após supressão do medicamento, atraso de crescimento, hipercorticismo) ocorrem mais frequentemente em crianças devido por um lado à relação superfície/peso mais elevada e por outro à oclusão involuntária provocada pelas fraldas.

Estes efeitos sistémicos resultam da forte penetração de um composto potente (ou de um dos seus metabolitos activos). Uma tal penetração pode ocorrer se um ou mais dos factores que favorecem a penetração se adicionarem (ver ponto 2.1). O risco de efeitos sistémicos aumenta quando o medicamento é aplicado em superfícies importantes, em grande quantidade e durante um período prolongado.

Os efeitos secundários locais e sistémicos podem habitualmente ser evitados utilizando produtos perfeitamente conhecidos e bem definidos, escolhendo a concentração e a forma farmacêutica em função do tipo de dermatose, do local de aplicação, da duração de tratamento e idade dos doentes e aplicando os produtos nas condições adequadas fundamentadas pelos ensaios clínicos.

3. NOTAS PARA OS ENSAIOS CLÍNICOS

Tendo em vista as características enumeradas no ponto 2, importa examinar qualquer novo produto deste tipo, de modo a poder classificar o corticosteróide em questão (usado na concentração e com a base especificada no pedido) na gama dos produtos corticosteróides e poder definir as condições de utilização.

3.1 **Estudos farmacodinâmicos**

Um certo número de estudos farmacológicos (efeito anti-inflamatório, inibição da mitose) em animais ou *in vitro* permite precisar em larga medida onde se situará um novo produto dentro da gama das preparações à base de corticosteróides e prever as concentrações óptimas para o uso clínico.

A vasoconstrição provocada no homem pelos corticosteróides pode fornecer indicações aproximadas, mas úteis, sobre a actividade anti-inflamatória tópica. Os resultados dos estudos derivados de McKenzie & Stoughton (Archives of Dermatology, 1962, 86, páginas 608 a 610) nas quais o novo medicamento é usado tal como está incorporado na sua base, devem portanto ser comparados com os efeitos de preparados à base de corticosteróides já provados, não apenas com os de preparações de actividade idêntica, mas também com os de preparados mais concentrados e menos concentrados.

Outros métodos poderão igualmente ser utilizados ou estão em vias de elaboração. Não se considera desejável impor métodos particulares de investigação. As autoridades competentes estão dispostas a aceitar novos métodos, na condição de que o seu valor clínico seja reconhecido. O nível de actividade estimado à luz destes ensaios deve ser sempre confirmado por exames clínicos (ver ponto 3.2.1).

3.2 **Exames clínicos**

3.2.1 *Eficácia*

Como ressalta dos ensaios referidos no ponto 3.1 o nível de actividade deve ser comprovado clinicamente.

a) Os produtos devem ser estudados por meio de ensaios em duplamente cego aleatórios. Os ensaios cegos só devem ser autorizados nos casos em que os ensaios em duplamente cego sejam virtualmente impossíveis. Na maior parte dos casos, a utilização de grupos paralelos dá provavelmente melhores resultados, mas as opiniões divergem sobre se os grupos paralelos são preferíveis aos estudos sobre um lado do doente (comparações direito/esquerdo). Quando se utilizam métodos deste tipo convém entretanto ter em linha de conta a eventualidade de interacções dos tratamentos resultante de uma transferência sistémica de um lado para o outro, nomeadamente quando se trata de comparar dois produtos de actividade diferentes aplicados sobre superfícies extensas. Qualquer produto deve, em principio, ser estudado em comparação com a sua base, mas também com produtos conhecidos de diferente actividade. Quando se considerar o produto como sendo uma ligeira modificação de um produto existente, poder-se-á, em numerosos casos, recorrer a uma comparação com este último utilizado como referência, quanto mais não seja através de um ensaio de vasoconstrição adequado.

   No que diz respeito aos novos corticosteróides, a concentração ideal para uso clínico deve ser confirmada por um exame comparado de diversas concentrações. Este aspecto é importante sendo sabido que, para além de determinada concentração [ver ponto 2.1, alínea a)], a incidência de efeitos secundários pode aumentar, sem que a eficácia terapêutica aumente significativamente. Os relatórios devem dar indicações precisas sobre a frequência de aplicação, em especial, no início do tratamento. Quando as frequências são diferentes das habitualmente recomendadas (isto é, uma aplicação única diária, ou no máximo duas) o requerente deve apresentar as razões para tal. De forma análoga, os relatórios devem precisar os locais de aplicação, as zonas tratadas e as quantidades de produto utilizadas por semana.

   Para as preparações destinadas a serem utilizadas em técnica oclusiva, é importante examinar nos estudos clínicos a influência deste factor no efeito do produto;

b) Só se podem fazer comparações válidas entre tratamentos prescritos para o mesmo caso. Os produtos devem ser ensaiados numa série de casos diferentes, cada um exigindo um tratamento de intensidade diferente.

Na coluna esquerda do quadro III encontra-se uma lista das dermatoses recomendadas para os ensaios clínicos. Estas estão repartidas em dois grupos: as do primeiro grupo requerem produtos de acção muito forte ou forte, enquanto as do segundo requerem produtos de actividades moderada e fraca. A psoríase e a dermatite atópica são os casos que se prestam respectivamente melhor aos ensaios. Partindo da eficácia observada para as diferentes formas clínicas destas dermatoses, podem-se definir as indicações e classificar com precisão o produto dentro da gama de preparados à base de corticosteróides (ver as classes do quadro II). Tendo em conta que elas requerem um tratamento com produtos de uma mesma classe, podem-se extrapolar os resultados para as dermatoses enumeradas na coluna da direita do quadro III. Podem também ser efectuados ensaios no caso das dermatoses enumeradas na coluna da direita, mas não é possível a extrapolação para outras dermatoses. Podem igualmente ser propostas novas indicações, desde que os resultados positivos tenham sido obtidos do campo de estudos clínicos específicos, efectuados por meio de métodos adequados.

De uma maneira geral, está contra-indicado supor que uma substância que é activa em determinada dosagem será igualmente eficaz noutras dosagens para tratar doenças mais ou menos graves. Admite-se, contudo, que na prática corrente possa acontecer que o insucesso de um tratamento com um dado produto incite à utilização de um preparado mais forte durante apenas alguns dias, para retomar o preparado mais fraco para tratamento de manutenção. É importante indicar nas fichas que se procedeu de tal forma;

c) Os estudos a curto prazo têm uma ou duas semanas de duração e não constituem necessariamente o único método válido para estabelecer a comparação clínica entre dois esteróides tópicos. Na prática estes produtos são por vezes aplicados durante períodos prolongados. Além disso as diferenças de eficácia clínica e de inocuidade podem só aparecer ao fim de várias semanas ou meses de tratamento. É por esta razão que, em função da novidade do produto e das indicações propostas, será por vezes necessário proceder a determinados estudos de inocuidade e eficácia no caso de utilização a longo prazo (de por exemplo três meses de duração).

3.2.2 *Segurança*

Dado que a importância dos efeitos secundários não é necessariamente paralela à actividade clínica, é importante estudar durante o desenrolar do exame clínico a possibilidade do seu aparecimento. Quando um produto é apresentado como tendo efeitos secundários menos graves e frequentes que um medicamento bem conhecido tendo a mesma actividade, esta afirmação deve ser corroborada por estudos controlados.

a) Efeitos secundários locais

— *Actividade atrofiante*

O grau de atrofia provocada pelo produto deverá ser determinado após a sua aplicação. É necessário que se especifique o tipo de utilização, bem como os locais onde o produto foi aplicado. As modificações devidas à diminuição de espessura da epiderme e à alteração da derme podem ser detectadas por meio de diversos métodos, como a medição da espessura da pele (raios X, ultrasons), a histologia, a medição das fibras de colagénio, a esteromicroscopia. Estas modificações só podem ser detectadas após um tratamente tópico de pelo menos quatro semanas nas condições normais de utilização. Contudo, a exposição ao produto pode ser menos prolongada nas condições experimentais em que seja utilizada a técnica oclusiva.

— É importante em todos os estudos determinar a tolerância (pele seca, irritação, sensibilização) não só para o produto propriamente dito mas também para a base. Após o ensaio devem ser feitos testes em placa com a fórmula farmacêutica e a base;

b) Efeitos sistémicos

É ao mesmo tempo interessante e prático avaliar directamente os efeitos sobre o eixo hipotalámo-hipofisário. A este respeito, as determinações dos níveis de cortisol no plasma fornecem mais informações que a determinação dos metabolitos urinários do cortisol. Quando se fazem determinações dos níveis séricos do cortisol, é necessário ter em conta as suas flutuações diurnas e os factores que influenciam estes níveis, tais como o *stress*, o sexo, a influência das estações, o uso de contraceptivos orais, etc..

Tendo em conta que a cura das lesões da camada córnea, frequentemente conseguida ao fim de uma semana, determina uma redução da absorção sistémica, é importante proceder a determinações seriadas ao longo do período de exposição. Habitualmente, determinam-se os níveis de cortisol no plasma em condições normais e extremas de aplicação. A absorção máxima deve habitualmente surgir em condições extremas. Está portanto indicado determinar os níveis plasmáticos de cortisol nas seguintes condições:

— ao quinto e vigésimo dias de tratamento sem oclusão, e ao quinto dia de técnica oclusiva, na pele normal e na pele doente,

— várias vezes, em vários doentes submetidos a um tratamento de longa duração.

Pode igualmente ser útil apreciar a aptidão do eixo hipotalámo-hipofisário para reagir a um estímulo, determinado o nível de cortisol plasmático após estimulação (ACTH).

Em princípio para se poder apreciar exactamente a importância da absorção sistémica, é necessário proceder a comparações com um ou mais produtos de referência utilizados nas mesmas condições.

Como a entrada em circulação depende de um certo número de factores (ver ponto 2.3.2), é importante especificar, para cada doente tratado, as condições exactas (isto é, os locais de aplicação, percentagem de superfície corporal tratada, e a quantidade em peso do produto utilizado) bem como o modo de utilização. No caso de produtos que o fabricante considere adequados ao tratamento de estados crónicos numa zona de absorção elevada, é importante que se proceda a um estudo da absorção após a aplicação naquela zona. Se o produto for utilizável também na criança, é importante estudar igualmente os efeitos sistémicos neste grupo etário, dando especial atenção aos aspectos éticos de um tal estudo.

QUADRO I

NÍVEIS DE ACTIVIDADE DOS CORTICOSTERÓIDES CONHECIDOS

(Adaptado de J. A. Miller e D. D. Munro, Drugs, 1980, 19, p. 119 a 134)

Corticosteróides	Actividade muito forte	Actividade forte	Actividade moderada	Actividade fraca
Dipropionato de beclometasona	0,5 %	0,025 %	—	—
Benzoato de betametasona	—	0,025 %	—	—
Dipropionato de betametasona	—	0,05 %	—	—
Valerato de betametasona	—	0,1 %	—	—
Propionato de clobetasol	0,05 %	—	—	—
Butirato de clobetasona	—	—	0,05 %	—
Desonido	—	0,05 %	—	—
Desoximetasona	—	0,25 %	—	—
Dexametasona	—	—	—	0,01 %
Diacetato de diflorasona	—	0,05 %	—	—
Valerato de diflucortolona	0,3 %	0,1 %	—	—
Acetonido de flucorolona	—	0,025 %	—	—
Fludroxicortido (flurandrolona)	—	0,05 %	0,0125 a 0,025 %	—
Pivalato de flumetasona	—	—	0,02 %	—
Acetonido de fluocinolona	0,2 %	0,025 %	0,01 %	—
Fluocinonido	—	0,05 %	—	—
Butiléster de fluocortina	—	—	0,25 %	—
Fluocortolona	—	0,5 %	0,2 %	—
Acetato de fluoprednideno	—	0,1 %	—	—
Halcinonido	—	0,1 %	—	—
Hidrocortisona	—	—	—	0,1 – 1 %
Butirato de hidrocortisona	—	0,1 %	—	—
Metilprednisolona	—	—	—	0,25 %
Acetonido de triamcenolona	—	0,1 %	—	—

QUADRO II

INDICAÇÕES DOS CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS EM FUNÇÃO DO SEU NÍVEL DE ACTIVIDADE

ACTIVIDADE MUITO FORTE	Placas localizadas e resistentes de: psoríase liquenificação lupus eritematoso discóide líquen hipertrófico cicatrizes hipertróficas
ACTIVIDADE FORTE	Psoríase Liquenificação Liquen plano Liquen esclero-atrófico Granuloma anular Lupus eritematoso discóide Pustulose palmar e plantar Mucose fungóide
ACTIVIDADE MODERADA	Dermatite atópica Dermatite de contacto por irritação e/ou alergia Dermatite numular Desidrose (ponfolix)
ACTIVIDADE FRACA	Dermatite seborreica Dermatite de estase Prurido ano-genital

QUADRO III

DERMATOSES QUE SE PRESTAM A AVALIAÇÃO CLÍNICA DOS CORTICOSTERÓIDES TÓPICOS

Recomendado	Não recomendado
CORTICOSTERÓIDES MUITO FORTES E FORTES	
— Psoríase — Líquen plano — Líquen esclero-atrófico (genital) — Pustulose palmar e plantar — Líquenificações circunscritas	— Granuloma anular — Lupus eritematoso discóide — Micose fungóide
CORTICOSTERÓIDES DE ACTIVIDADE MODERADA E FRACOS	
— Dermatite atópica — Dermatite seborreica — Dermatite numular	— Dermatite de contacto por irritação e/ou alergia — Dermatite de estase — Desidrose (ponfolix) — Prurido ano-genital