

375L0318

9. 6. 75

Jornal Oficial das Comunidades Europeias

Nº L 147/1

DIRECTIVA DO CONSELHO

de 20 de Maio de 1975

relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de especialidades farmacêuticas

(75/318/CEE)

O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

para a condução dos ensaios, a constituição dos processos e a instrução dos pedidos;

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 100º,

Considerando que a adopção das mesmas normas e protocolos por todos os Estados-membros permitirá às autoridades competentes pronunciar-se com base em ensaios harmonizados e em função de critérios comuns e contribuirá, por consequência, para evitar as divergências de apreciação;

Tendo em conta a proposta da Comissão,

Considerando que importa, por um lado, prosseguir a aproximação iniciada pela Directiva 65/65/CEE do Conselho, de 26 de Janeiro de 1965, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas ⁽¹⁾, e, por outro lado, assegurar a aplicação dos princípios estabelecidos nessa directiva;

Considerando que os ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, previstos no ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, estão estreitamente ligados aos pontos 3, 4, 6 e 7 do mesmo parágrafo e que é, portanto, necessário definir igualmente os dados que devem ser fornecidos por força destes pontos;

Considerando que, de entre as disparidades que subsistem, as que se referem ao controlo das especialidades farmacêuticas apresentam uma importância primordial e que o ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da referida directiva prevê a apresentação de informações e documentos relativos aos resultados de ensaios efectuados nas especialidades farmacêuticas que são objecto de um pedido de autorização de colocação no mercado;

Considerando que a qualidade dos ensaios é a consideração essencial; que, por isso, os ensaios efectuados de acordo com as presentes disposições devem ser tomados em consideração qualquer que seja a nacionalidade dos peritos que os executam e o país onde são efectuados;

Considerando que normas e protocolos para a execução de ensaios nas especialidades farmacêuticas, que são um meio eficaz para o controlo destas e, portanto, para a protecção da saúde pública, podem facilitar a circulação das especialidades farmacêuticas, se fixarem regras comuns

Considerando que as noções de « nocividade » e de « efeito terapêutico » constantes do artigo 5º da Directiva 65/65/CEE não podem ser examinadas senão em relação recíproca e apenas têm um significado relativo, apreciado em função do progresso da ciência e tendo em conta o destino da especialidade farmacêutica; que dos documentos e informações que devem ser juntos ao pedido de

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

autorização de colocação no mercado deve sobressair a eficácia terapêutica em relação aos riscos potenciais; que, se tal não for o caso, o pedido deve ser rejeitado;

Considerando que a apreciação da nocividade e do efeito terapêutico pode evoluir em virtude de novas descobertas, e que as normas e protocolos devem ser adaptados periodicamente ao progresso científico,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1º

Os Estados-membros tomarão todas as medidas apropriadas para que as informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização de colocação no mercado de uma especialidade farmacêutica, por força dos pontos 3, 4, 6, 7 e 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, sejam apresentados pelos interessados, em conformidade com o Anexo da presente directiva.

A presente directiva é aplicável por analogia no caso em que, por força do ponto 8, alíneas a) ou b) do segundo parágrafo do artigo 4º da referida directiva, seja apresentada uma documentação bibliográfica.

Artigo 2º

Os Estados-membros tomarão todas as medidas adequadas para que as autoridades competentes examinem as informações e os documentos apresentados em apoio do pedido de autorização de colocação no mercado, em conformidade com os critérios do anexo da presente directiva, sem prejuízo do disposto em outras directivas relativas às especialidades farmacêuticas.

Artigo 3º

Os Estados-membros porão em vigor todas as medidas necessárias para darem cumprimento à presente directiva no prazo de dezoito meses após a sua notificação e desse facto informarão imediatamente a Comissão.

Os Estados-membros devem assegurar que seja comunicado à Comissão o texto das principais disposições de direito nacional que adoptarem no domínio regulado pela presente directiva.

Artigo 4º

Os Estados-membros são destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas em 20 de Maio de 1975.

Pelo Conselho

O Presidente

R. RYAN

ANEXO

PARTE I

ENSAIOS FÍSICO-QUÍMICOS, BIOLÓGICOS OU MICROBIOLÓGICOS DAS ESPECIALIDADES FARMACÊUTICAS

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força do disposto no ponto 3 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, serão apresentados em conformidade com as seguintes disposições:

1. Por «composição qualitativa» de todos os componentes da especialidade deve entender-se a designação ou a descrição:

- do ou dos princípios activos,
- do ou dos constituintes do excipiente, qualquer que seja a sua natureza e qualquer que seja a quantidade utilizada, com inclusão dos corantes, conservantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, correctivos do paladar, aromatizantes, etc.,
- dos elementos para dar forma farmacéutica destinados a ser ingeridos ou, em geral, administrados ao doente, tais como cápsulas ou cápsulas gelatinosas, hóstias, invólucros de cápsulas rectais, etc.

Estas indicações serão completadas por todas as informações úteis sobre o recipiente e, eventualmente, sobre o modo como é fechado.

2. Por «termos usuais» destinados a designar os componentes da especialidade, deve entender-se, sem prejuízo da aplicação de outras definições previstas no ponto 3, segundo parágrafo, do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE:

- para os produtos que figuram na farmacopeia europeia ou, na sua falta, na farmacopeia nacional de um dos Estados-membros, obrigatoriamente a denominação principal contida na monografia respectiva, com indicação da referida farmacopeia,
- para os outros produtos, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada de uma outra denominação comum ou, na sua falta, da denominação científica exacta; os produtos desprovidos de denominação comum internacional ou de denominação científica exacta serão designados por uma menção da origem e do modo de obtenção completada, se for caso disso, por todas as precisões úteis,

- para as matérias corantes, a designação pelo número «E» que lhes será atribuído numa futura directiva do Conselho relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas às especialidades farmacêuticas tendo em vista a sua coloração.

3. Para indicar a «composição quantitativa» de todos os componentes activos da especialidade, é necessário, consoante a forma farmacéutica, precisar, para os princípios activos, o peso ou o número de unidades internacionais, quer por unidade de dose, quer por unidade de peso ou de volume.

Estas indicações devem ser completadas:

- para as preparações injectáveis, pelo peso de cada princípio activo contido no recipiente unitário, tendo em conta o volume utilizável,
- para as especialidades destinadas a ser administradas por gotas, pelo peso de cada princípio activo contido no número de gotas correspondente a uma dose média,
- para os xaropes, emulsões, granulados e outras formas farmacêuticas que devem ser administradas por medidas, pelo peso de cada princípio activo por medida.

Os princípios activos sob a forma de compostos ou de derivados são designados quantitativamente pelo peso global respectivo e, se for necessário ou relevante, pelo peso da ou das fracções activas da molécula (por exemplo, para o palmitato de cloranfenicol são definidos o peso do ester e o peso do cloranfenicol correspondentes).

As unidades biológicas de produtos não definidos quimicamente, para os quais não existe documentação bibliográfica suficiente, devem ser expressas de modo a dar uma informação inequívoca sobre a actividade da substância.

B. DESCRIÇÃO DO MODO DE PREPARAÇÃO

A «descrição sumária do modo de preparação» junta ao pedido de autorização, por força do ponto 4 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, deve ser feita de modo a dar uma ideia satisfatória da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito ela deve incluir, no mínimo:

- a menção das diversas fases de fabrico que permitam apreciar se os processos empregados na obtenção das formas farmacêuticas teriam podido provocar uma alteração dos componentes,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as garantias de homogeneidade da preparação acabada,
- a fórmula real de fabrico, com indicação quantitativa de todas as substâncias utilizadas, podendo todavia as quantidades de excipiente serem dadas de maneira aproximada, na medida em que a forma farmacêutica o torne necessário; deve ser feita menção dos produtos que desapareceram durante a fabricação,
- a designação das fases de fabrico em que são efectuadas colheitas de amostras para ensaios durante o fabrico, sempre que estes, juntamente com outros elementos do processo, pareçam necessários ao controlo da qualidade da especialidade.

C. CONTROLO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

Para a aplicação da presente secção, deve entender-se por «matérias-primas» todos os componentes da especialidade e, se for necessário, o recipiente, tais como são indicados no ponto 1 da secção A.

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força dos pontos 7 e 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, compreendem nomeadamente os resultados dos ensaios que dizem respeito ao controlo de qualidade de todos os constituintes utilizados. As informações e documentos devem ser apresentados em conformidade com as disposições seguintes.

1. Matérias-primas inscritas nas farmacopeias

As monografias da farmacopeia europeia são aplicáveis a todos os produtos que nela figuram.

Para os outros produtos, cada Estado-membro pode impor, em relação às fabricações realizadas no seu território, o respeito pela farmacopeia nacional.

A conformidade dos componentes com as disposições da farmacopeia europeia ou da farmacopeia de um dos Estados-membros é suficiente para a aplicação do ponto 7 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE. Neste caso, a descrição dos métodos de análise pode ser substituída pela referência pormenorizada à farmacopeia em causa.

Todavia, quando uma matéria-prima inscrita na farmacopeia europeia ou na farmacopeia de um dos Estados-membros tiver sido preparada segundo um método susceptível de deixar impurezas não mencionadas na monografia desta farmacopeia, estas impurezas devem ser assinaladas com a indicação do teor máximo admissível e deve ser proposto um método de pesquisa apropriado.

A referência a qualquer uma das farmacopeias de países terceiros pode ser autorizada se a substância não estiver descrita nem na farmacopeia europeia nem na farmacopeia nacional respectiva; neste caso, a monografia utilizada deve ser apresentada acompanhada, se for caso disso, de uma tradução feita sob a responsabilidade do requerente.

As matérias corantes devem, em todos os casos, satisfazer as exigências de uma futura directiva do Conselho relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas às especialidades farmacêuticas tendo em vista a sua coloração.

Para os ensaios de rotina de cada lote de matéria-prima, só é obrigatória a parte da farmacopeia relativa aos controlos (pureza e doseamento); não é necessário efectuar todos os ensaios de identidade, desde que os que foram efectuados permita am uma caracterização inequívoca. A referência à monografia da farmacopeia, acima mencionada, deve ser então acompanhada de esclarecimentos sobre este assunto.

Se uma especificação de uma monografia da farmacopeia europeia ou da farmacopeia nacional de um Estado-membro não for suficiente para garantir a qualidade do produto, as autoridades competentes podem exigir do responsável pela colocação no mercado especificações mais apropriadas.

2. Matérias-primas não inscritas em qualquer farmacopeia

Os componentes não constantes de qualquer farmacopeia serão objecto de uma monografia relativa a cada uma das rubricas seguintes:

- a) *A denominação da substância*, que obedece ao disposto no ponto 2 da secção A, será completada pelos sinónimos comerciais ou científicos;
- b) *A descrição da substância* conforme à que é considerada para a redacção de um artigo da farmacopeia europeia será acompanhada de todas as justificações necessárias, nomeadamente no que respeita à estrutura molecular, se for caso disso; esta deve então ser acompanhada da indicação sumária do modo de fabricação sintético; no que respeita aos produtos que apenas possam ser definidos pelo modo de preparação, deve este último ser suficientemente pormenorizado para caracterizar um produto constante quanto à sua composição aos seus efeitos;
- c) *Os métodos de identificação* podem ser descritos sob a forma de técnicas completas, como as que foram empregadas por ocasião do acabamento do produto, e sob a forma de ensaios que devem ser praticados por rotina;
- d) *Os ensaios de pureza* devem ser descritos em função do conjunto das impurezas previsíveis, especialmente das que podem ter um efeito nocivo e, se necessário, das que tendo em conta a associação medicamentosa que é objecto do pedido, podem apresentar uma influência desfavorável sobre a estabilidade da especialidade ou alterar os resultados analíticos;

- e) *A ou as técnicas de doseamento* devem ser pormenorizadas, a fim de serem reprodutíveis aquando dos controlos efectuados a pedido das autoridades competentes; o material específico que pode ser utilizado deve ser objecto de uma descrição suficiente, eventualmente acompanhada de um esquema, e a fórmula dos reagentes de laboratório deve ser, se necessário, completada pelo modo de preparação.

O desvio-padrão do método, a sua fidelidade e limites de aceitação dos resultados devem ser indicados e, eventualmente, justificados.

No que respeita aos produtos complexos de origem vegetal ou animal, é necessário distinguir o caso em que acções farmacológicas múltiplas precisem de um controlo químico, físico ou biológico dos principais constituintes, e o caso dos produtos que encerrem um ou mais grupos de princípios de actividade análoga, para os quais pode ser admitido um método global de doseamento;

- f) *As eventuais precauções especiais de armazenamento*, assim como, se necessário, *os prazos de conservação* da matéria-prima, devem ser indicados.

D. CONTROLOS DOS PRODUTOS INTERMÉDIOS

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força dos pontos 7 e 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, implicam nomeadamente as informações relacionadas com os controlos que podem ser efectuados sobre os produtos intermédios, a fim de assegurar a constância das características tecnológicas e a regularidade da fabricação.

Estes ensaios são indispensáveis para permitir o controlo de conformidade da especialidade com a fórmula quando, a título excepcional, o requerente apresentar uma técnica de ensaio analítico do produto acabado que não inclua o doseamento da totalidade dos princípios activos (ou dos constituintes do excipiente submetidos às mesmas exigências que os princípios activos).

O mesmo acontece quando as verificações efectuadas no decurso da fabricação condicionarem o controlo da qualidade do produto acabado, nomeadamente no caso em que o produto é essencialmente definido pelo seu modo de preparação.

E. CONTROLOS DO PRODUTO ACABADO

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força dos pontos 7 e 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, compreendem nomeadamente as informações relacionadas com os controlos efectuados sobre o produto acabado. As informações e documentos devem ser apresentados em conformidade com as disposições seguintes.

1. Características gerais das diversas formas farmacêuticas

Certos controlos das características gerais que podem ser efectuados durante o fabrico figuram, obrigatoriamente, entre os ensaios do produto acabado.

A título indicativo, e sem prejuízo das eventuais disposições da farmacopeia europeia ou das farmacopeias nacionais dos Estados-membros, são mencionadas no ponto 5 as características gerais que devem ser verificadas para diversas formas farmacêuticas.

Estes controlos incidem, sempre que for caso disso, sobre a determinação dos pesos médios e dos desvios máximos, sobre os ensaios mecânicos, físicos e microbiológicos, sobre as características organolépticas tais como a limpidez, cor e sabor, sobre as características físicas, tais como a densidade, pH, índice de refração, etc. Para cada uma destas características, devem ser definidos pelo requerente, em cada caso particular, as normas e limites.

2. Identificação e doseamento do ou dos princípios activos

A exposição da técnica analítica do produto acabado deve descrever, com precisão bastante para que sejam directamente reprodutíveis, os métodos utilizados para a identificação e o doseamento do ou dos princípios activos, quer numa amostra média representativa do lote de fabricação, quer num determinado número de unidades de dose consideradas isoladamente.

Em todos os casos, os métodos devem corresponder ao estado de avanço do progresso científico e fornecer pormenores e justificações quanto aos desvios-padrão, à fidelidade do método analítico e aos desvios máximos toleráveis.

Em certos casos excepcionais de misturas particularmente complexas, em que o doseamento de princípios activos, numerosos ou em fraca proporção, necessitaria de pesquisas delicadas dificilmente aplicáveis a cada lote de fabrico, tolera-se que um ou mais princípios activos não sejam doseados no produto acabado, com a condição expressa de que os doseamentos sejam efectuados nos produtos intermédios; esta derrogação não pode ser extensiva à caracterização das ditas substâncias. Esta técnica simplificada deve ser então completada por um método de avaliação quantitativa que permita às autoridades competentes fazer verificar a conformidade com a fórmula da especialidade comercializada.

É obrigatória uma titulação da actividade biológica quando os métodos físico-químicos forem insuficientes para informar sobre a qualidade do produto.

Quando das indicações fornecidas na secção 8 resultar uma superdosagem importante de um princípio activo na fabricação da especialidade, a descrição dos métodos de controlo do produto acabado deve compreender, se for caso disso, o estudo químico e, se necessário, tóxico-farmacológico da alteração sofrida por esta substância com eventual caracterização ou doseamento dos produtos de degradação.

3. Identificação e doseamento dos constituintes do excipiente

Na medida em que for necessário, os constituintes do excipiente devem ser, no mínimo, objecto de uma caracterização.

A técnica apresentada para a identificação dos corantes deve permitir verificar se estes figuram na lista que será anexa a uma futura directiva do Conselho relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas às especialidades farmacêuticas tendo em vista a sua coloração.

Serão obrigatoriamente objecto de um ensaio limite superior os constituintes do excipiente dependentes da regulamentação das substâncias tóxicas ou que são utilizados como conservantes; por outro lado, serão objecto de um doseamento os que são susceptíveis de ter uma acção sobre as funções orgânicas.

4. Ensaio de inocuidade

Independentemente dos ensaios tóxico-farmacológicos apresentados com o pedido de autorização de colocação no mercado, devem figurar no processo analítico os controlos de inocuidade ou de tolerância local no animal, sempre que tais controlos devam ser praticados por rotina a fim de verificar a qualidade do produto.

5. Características gerais que devem ser sistematicamente verificadas nos produtos acabados conforme a forma farmacêutica que apresentarem

As exigências acima referidas são mencionadas a título indicativo e sem prejuízo das eventuais disposições da farmacopeia ou das farmacopeias nacionais dos Estados-membros; por exemplo, o controlo microbiológico das preparações administradas por via oral será efectuado em função das disposições da farmacopeia europeia.

Comprimidos e pílulas: cor, peso e desvios de peso unitário tolerados; se necessário, tempo de desagregação com método de determinação.

Comprimidos revestidos: cor, tempo de desagregação com método de determinação; peso dos comprimidos acabados, peso do núcleo e desvios de peso unitário tolerados.

Cápsulas e cápsulas gelatinosas: cor, tempo de desagregação com método de determinação; aspecto e peso do conteúdo com desvios de peso unitário tolerados.

Preparações ácido-resistentes (comprimidos, cápsulas, cápsulas gelatinosas, granulados): além das exigências específicas de cada forma farmacêutica, tempo de resistência em meio gástrico artificial, com método de determinação; tempo de desagregação em meio intestinal artificial, com método de determinação.

Preparações com revestimento protector especial (comprimidos, cápsulas, cápsulas gelatinosas, granulados): além das exigências específicas de cada forma farmacêutica, verificação da eficácia do revestimento em relação ao fim pretendido.

Preparações com libertação progressiva do princípio activo: além das exigências específicas de cada forma farmacêutica, exigências relativas à libertação progressiva com método de determinação.

Hóstias, pacotes e saquinhos: natureza e peso de conteúdo e desvios de peso unitário tolerados.

Preparações injectáveis: cor, volume do conteúdo e desvios tolerados deste volume; pH, limpidez das soluções, tamanho limite das partículas para as suspensões; controlo da esterilidade, com descrição do método; salvo casos especiais, ensaio da apirogenidade com descrição do método, para as preparações de uma dose unitária igual ou superior a 10 ml.

Ampolas com conteúdo sólido: quantidade de produto por ampola e limites permitidos de variação de peso; ensaios e exigências de esterilidade.

Ampolas bebíveis: cor, aspecto, volume do conteúdo e desvios tolerados.

Pomadas, cremes, etc.: cor e consistência; peso e margens de variação toleradas; natureza do recipiente; controlo microbiológico em certos casos.

Suspensões: cor; quando houver formação de um depósito, facilidade de reposição em suspensão.

Emulsões: cor, tipo, estabilidade.

Supositórios e óvulos: cor, peso e desvios de peso unitário tolerados; temperatura de fusão ou tempo de desagregação, com método de determinação.

Aerossóis: descrição do recipiente e da válvula, com precisões sobre o débito; tamanho limite das partículas quando o produto se destina à inalação.

Colírios, pomadas oftálmicas, banhos oculares: cor, aspecto; controlo de esterilidade com descrição do método; se for caso disso, limpidez ou tamanho limite das partículas para as suspensões, determinação do pH.

Xaropes, soluções, etc.: cor, aspecto.

F. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força dos pontos 7 e 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem ser apresentados em conformidade com o seguinte:

O requerente terá de descrever os ensaios que permitiram determinar o prazo de validade proposto.

Quando um produto acabado for susceptível de dar origem a produtos tóxicos de degradação, o requerente deve-os assinalar, indicando os métodos de caracterização ou de dosagem.

As conclusões devem incluir os resultados das análises que justificam o prazo de validade proposto em condições normais ou,

se for caso disso, em condições especiais de conservação.

Deve ser apresentado um estudo sobre a interacção do produto e do recipiente sempre que se possa prever um risco desta natureza, nomeadamente quando se tratar de preparações injectáveis ou de aerossóis para uso interno.

PARTE II

ENSAIOS TOXICOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização por força do ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem ser apresentados em conformidade com as disposições dos capítulos I e II.

CAPÍTULO I

CONDUÇÃO DOS ENSAIOS

A. INTRODUÇÃO

Os ensaios toxicológicos e farmacológicos devem pôr em evidência:

1. Os limites de toxicidade do produto e os seus eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização previstas no homem; estes efeitos devem ser avaliados em função da gravidade do estado patológico;
2. As suas propriedades farmacológicas em relação qualitativa e quantitativa com a utilização preconizada no homem. Todos os resultados devem ser fidedignos e generalizáveis. Na medida em que pareça justificado, serão utilizados processos matemáticos e estatísticos para a elaboração dos métodos experimentais e a apreciação dos resultados.

Além disso, é necessário esclarecer os clínicos sobre a possibilidade de utilizar o produto em terapêutica.

B. TOXICIDADE

1. Toxicidade por administração única (toxicidade « aguda »)

Por prova de toxicidade aguda entende-se o estudo qualitativo e quantitativo dos fenómenos tóxicos que é possível detectar após administração única da ou das substâncias activas contidas na especialidade, nas proporções em que as referidas substâncias estão presentes na própria especialidade.

Tanto quanto possível, o produto, na sua forma farmacêutica, será submetido a uma prova de toxicidade aguda.

Este estudo descreverá os sintomas observados, incluindo os fenómenos locais, e fornecerá, tanto quanto possível, a indicação da DL₅₀ com os seus limites de confiança (95 %). A duração da

observação dos animais será determinada pelo perito e não deve ser inferior a uma semana.

A prova de toxicidade aguda deve ser efectuada em pelo menos duas espécies de mamíferos de estirpe definida e, normalmente, pelo menos por duas vias de administração: uma, idêntica ou semelhante à preconizada para uso humano; outra, susceptível de assegurar a reabsorção do produto. Esta determinação deve ser efectuada num número igual de animais machos e fêmeas.

No caso de associação de princípios activos, o estudo será efectuado de modo a verificar se há ou não fenómenos de potencialização ou novos efeitos tóxicos.

2. Toxicidade por administração repetida (toxicidade subaguda e toxicidade « crónica »)

As provas de toxicidade por administração repetida têm por fim pôr em evidência as alterações funcionais e/ou anátomo-patológicas induzidas por administrações repetidas da substância activa ou da associação das substâncias activas e estabelecer as condições do aparecimento dessas alterações em função da posologia.

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

Para as especialidades farmacêuticas que devem ser administradas em dose única ao homem, será realizada uma só prova com uma duração de duas a quatro semanas.

Se, todavia, tendo em conta a duração previsível da utilização no homem, o experimentador responsável julgar conveniente adoptar períodos de experimentação diferentes — por excesso ou por defeito — dos acima indicados, terá então de fornecer uma justificação adequada.

O experimentador deve fornecer, além disso, a justificação das doses escolhidas.

As experimentações por administrações repetidas devem ser efectuadas em duas espécies de mamíferos — uma das quais não deve pertencer à ordem dos roedores — e a escolha da ou das vias

de administração deve ter em conta as previstas para o emprego terapêutico e as possibilidades de reabsorção. O modo e o ritmo das administrações devem ser claramente indicados.

É útil escolher a dose mais elevada de modo a fazer aparecer os efeitos nocivos. As doses inferiores permitem, então, situar a margem de tolerância do produto no animal.

As condições experimentais e os controlos utilizados devem ter em conta a importância do problema considerado e permitir, tanto quanto possível, e sempre no que respeita aos pequenos roedores, a estimativa dos limites de segurança.

A apreciação dos efeitos tóxicos é feita com base no exame do comportamento, do crescimento, da fórmula sanguínea e das provas funcionais, particularmente as que dizem respeito aos órgãos excretórios, e ainda com base nos relatórios das autópsias acompanhados dos exames histológicos correspondentes. O tipo e a extensão de cada categoria de exame são escolhidos tendo em conta a espécie animal utilizada e o estado dos conhecimentos científicos.

No caso de associações novas de substâncias já conhecidas e estudadas segundo as disposições da presente directiva, os ensaios crónicos a longo prazo podem, com justificação do experimentador, ser simplificados de uma maneira adequada, salvo no caso em que o exame das toxicidades aguda e subaguda tenha revelado fenómenos de potencialização ou efeitos tóxicos novos. São equiparadas às substâncias já conhecidas e estudadas segundo as presentes disposições as substâncias que se revelaram não nocivas no decurso de uma utilização muito prolongada de pelo menos três anos na terapêutica humana e após exames controlados.

Um excipiente utilizado pela primeira vez no domínio farmacêutico é considerado como um princípio activo.

C. TOXICIDADE FETAL

Este estudo consiste em examinar os fenómenos tóxicos, especialmente teratogénicos, que é possível observar no produto da concepção quando o medicamento examinado for administrado à fêmea no decurso da gestação.

Se bem que estes ensaios apenas tenham tido até ao presente um valor de previsão limitado no que respeita à transposição dos resultados para a espécie humana, considera-se que eles permitem recolher informações importantes quando os resultados revelarem complicações tais como reabsorções, anomalias, etc.

A não realização destes ensaios, quer para as especialidades que normalmente não são utilizadas pelas mulheres susceptíveis de ter filhos, quer noutros casos, deve ser justificada de uma maneira adequada.

Os ensaios em questão serão efectuados pelo menos em duas espécies: o coelho (de uma raça sensível às substâncias reconhecidas como dotadas de toxicidade fetal) e a ratazana ou o rato (especificando a estirpe), ou eventualmente uma outra espécie animal.

As modalidades de experiência (número de animais, doses, momento de administração e critérios de avaliação dos resultados) serão determinados tendo em conta o estado dos conhecimentos

científicos no momento da entrega do processo e do significado estatístico que os resultados devem atingir.

D. EXAME DA FUNÇÃO REPRODUTORA

Se os resultados das outras experiências efectuadas revelarem elementos que levam a supor efeitos nefastos para a descendência ou alterações na fecundidade do macho ou da fêmea, a função reprodutora deve ser controlada de modo adequado.

E. CANCERIGENICIDADE

São indispensáveis experiências que possam revelar efeitos cancerígenos:

1. Para os produtos que apresentam uma estreita analogia química com compostos reconhecidos como cancerígenos ou cocancerígenos;
2. Para os produtos que, aquando do estudo toxicológico a longo prazo, provocaram manifestações suspeitas.

Essas experiências podem igualmente ser pedidas para as substâncias que entrem na composição das especialidades farmacêuticas susceptíveis de ser administradas durante um período longo da vida do doente.

F. FARMACODINAMIA

Entende-se por farmacodinamia o estudo das variações provocadas pelo medicamento nas funções fisiológicas, sejam estas normais ou alteradas experimentalmente.

Este estudo deve ser efectuado segundo dois princípios distintos.

Por um lado, este estudo deve descrever de maneira adequada as acções que estão na base das aplicações práticas preconizadas, exprimindo os resultados sob forma quantitativa (curvas dose-efeito, tempo-efeito, ou outras) e, tanto quanto possível, em comparação com um produto cuja actividade seja bem conhecida. Se um produto é apresentado como tendo um coeficiente terapêutico superior, a diferença deve ser demonstrada e deve ser estatisticamente significativa.

Por outro lado, o experimentador deve fornecer uma caracterização geral do produto, referindo especialmente a possibilidade de efeitos secundários. Em geral, convém explorar as principais funções, tanto da vida vegetativa como da vida de relação, e esta exploração deve ser tanto mais aprofundada quanto mais as doses que podem suscitar estes efeitos secundários se aproximem das doses responsáveis pelas acções principais para as quais o produto é proposto.

As técnicas experimentais, quando não forem habituais, devem ser descritas de modo a permitir a sua reprodutibilidade, e o experimentador deve demonstrar a sua validade. Os resultados experimentais devem ser apresentados de maneira explícita e, para certos tipos de ensaios, deve ser fornecido o seu significado estatístico.

Salvo justificação apropriada, deve ser igualmente investigada a eventual modificação quantitativa dos efeitos após administração repetida das doses.

As associações medicamentosas podem ser resultado de premissas farmacológicas ou de indicações clínicas.

No primeiro caso, o estudo farmacológico deve pôr em evidência as interações que tornam a associação como tal recomendável para uso clínico.

No segundo caso, em que a associação medicamentosa tem de ser justificada cientificamente pela experimentação clínica, deve ser investigado se os efeitos esperados da associação podem ser postos em evidência no animal e deve ser controlada, pelo menos, a importância dos efeitos colaterais.

Se uma associação incluir uma substância activa nova, esta última deve ser objecto de um estudo prévio aprofundado.

G. FARMACOCINÉTICA

Entende-se por farmacocinética o destino da substância activa no organismo. A farmacocinética abrange o estudo da absorção, da distribuição, da biotransformação (ou metabolismo) e da eliminação.

O estudo das diferentes fases pode ser efectuado com a ajuda de métodos físicos, químicos ou biológicos, assim como pela observação da actividade farmacodinâmica própria do produto.

As informações relativas à distribuição e eliminação são necessárias para os produtos quimioterapêuticos (antibióticos, etc.) e para aqueles cujo uso se baseia em efeitos não farmacodinâmicos (nomeadamente numerosos produtos auxiliares de diagnóstico, etc.), e em todos os casos em que as informações obtidas são indispensáveis para a aplicação no homem.

Para os produtos dotados de efeitos farmacodinâmicos, é desejável o exame farmacocinético.

No caso de associações novas de substâncias já conhecidas e estudadas segundo as disposições da presente directiva, não são exigidas as pesquisas farmacocinéticas se os ensaios toxicológicos e a experimentação clínica justificarem a sua omissão. São equiparadas às substâncias já conhecidas e estudadas segundo as presentes normas, as substâncias que se revelaram eficazes e não nocivas no decurso de uma utilização muito longa de pelo menos três anos na terapêutica humana e após exames controlados.

H. PRODUTOS PARA USO TÓPICO

Quando uma especialidade farmacêutica for destinada ao uso tópico, a reabsorção deve ser estudada tendo igualmente em conta a aplicação eventual do produto numa pele que apresente lesões. Só quando se tenha provado que, nestas condições, a reabsorção é de desprezar, podem os ensaios da toxicidade por administrações repetidas por via geral, os ensaios de toxicidade fetal e o controlo

da função reprodutora ser eliminados.

Se, no entanto, aquando da experimentação clínica, for provada a existência de reabsorção, é necessário efectuar os ensaios de toxicidade no animal, incluindo, se for caso disso, os ensaios de toxicidade fetal.

Em todos os casos, os ensaios de tolerância local após aplicação repetida devem ser particularmente cuidados e incluir controlos histológicos; devem ser encaradas pesquisas sobre a possibilidade de sensibilização e o poder cancerígeno deve ser investigado nos casos previstos na secção E.

CAPÍTULO II

APRESENTAÇÃO DAS INFORMAÇÕES E DOCUMENTOS

Como em qualquer trabalho científico, o processo das experiências toxicológicas e farmacológicas deve incluir:

- a) Um prefácio que permita situar o assunto, acompanhado, eventualmente, de dados bibliográficos úteis;
- b) Um plano experimental pormenorizado com a justificação da ausência eventual de certos ensaios acima previstos, uma descrição dos métodos utilizados, dos aparelhos e do material utilizados, da espécie, da raça ou da estirpe dos animais, da sua origem e do seu número, das condições de ambiente e de alimentação adoptadas, precisando, nomeadamente, se estão isentos de germes patogénicos específicos (SPF) ou tradicionais;
- c) Todos os resultados importantes obtidos, favoráveis e desfavoráveis, os dados originais pormenorizados de modo a permitir a sua apreciação crítica, independentemente da interpretação que lhes der o autor; a título de explicação e de exemplo, os resultados podem ser acompanhados de documentos reproduzindo traçados quimográficos, microfotografias, etc.;
- d) Uma apreciação estatística dos resultados, quando esta está implicada na programação dos ensaios, e a variabilidade;
- e) Uma discussão objectiva dos resultados obtidos que forneça conclusões sobre as propriedades toxicológicas e farmacológicas do produto, sobre as suas margens de segurança no animal e os seus efeitos secundários eventuais, sobre os campos de aplicação, sobre as doses activas e as incompatibilidades possíveis;
- f) Todos os elementos necessários para esclarecer o melhor possível o clínico sobre a utilidade do produto proposto; a discussão é completada por sugestões sobre as possibilidades de tratamento das intoxicações agudas e dos efeitos secundários eventuais no homem;
- g) Um resumo e referências bibliográficas exactas.

PARTE III

ENSAIOS CLÍNICOS

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força do ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem ser apresentadas em conformidade com as disposições dos Capítulos I e II.

CAPÍTULO I

CONDUÇÃO DOS ENSAIOS

1. Os ensaios clínicos e de terapêutica experimental devem ser sempre precedidos de ensaios farmacológicos e toxicológicos adequados efectuados no animal segundo as disposições da presente directiva. O clínico deve tomar conhecimento das conclusões do exame farmacológico e toxicológico, e o requerente deve fornecer ao clínico o relatório completo.
2. É necessário que os ensaios clínicos se efectuem sob a forma de *controlled clinical trials* (ensaios controlados). A maneira como são realizados varia em cada caso e depende igualmente de considerações de ordem ética. Assim, pode por vezes ter mais interesse comparar o efeito terapêutico de uma nova especialidade com o de um medicamento já aplicado, cujo valor terapêutico é vulgarmente conhecido, do que com o dum *placebo*.
3. Na medida do possível, mas sobretudo quando se trata de ensaios em que o efeito do produto não é objectivamente mensurável, é preciso recorrer a ensaios controlados realizados segundo o método *double blind* (duplamente cego).
4. Se, para determinar o efeito terapêutico, devem ser utilizados métodos estatísticos, os critérios adoptados no decurso dos ensaios devem ser suficientemente precisos para permitir um tratamento estatístico. O recurso a um grande número de pacientes durante um ensaio não deve, em caso nenhum, ser considerado como podendo substituir um ensaio controlado bem executado.

CAPÍTULO II

APRESENTAÇÃO DAS INFORMAÇÕES E DOCUMENTOS

1. As informações clínicas a fornecer por força do ponto 8, segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem permitir formar uma opinião suficientemente fundada e cientificamente válida sobre a questão de saber se a especialidade satisfaz os critérios de concessão da autorização de colocação no mercado. É por isso que se exige, em primeiro

lugar, que sejam comunicados os resultados de todos os ensaios clínicos efectuados, tanto favoráveis como desfavoráveis.

2. Os resultados dos ensaios devem ser apresentados segundo o seguinte esquema.

A. INFORMAÇÕES DE FARMACOLOGIA CLÍNICA

(farmacologia humana)

1. Tanto quanto possível devem ser fornecidas informações sobre os resultados:
 - a) Dos ensaios que ponham em foco os efeitos farmacológicos;
 - b) Dos ensaios que ponham em evidência o mecanismo farmacodinâmico que se encontra na base do efeito terapêutico;
 - c) Dos ensaios que ponham em evidência a biotransformação (metabolismo) e os elementos farmacocinéticos essenciais.

Se faltarem estes dados, total ou parcialmente, será necessário justificá-lo.

No caso de aparecerem efeitos imprevistos durante os ensaios de farmacologia clínica, as experimentações toxicológicas e farmacológicas iniciais no animal devem ser retomadas e desenvolvidas em conformidade.

2. Se a especialidade farmacêutica se destinar a uma administração prolongada, devem ser fornecidas informações sobre as eventuais modificações manifestadas na acção farmacológica após administrações repetidas.
3. Se o produto deve correntemente ser utilizado simultaneamente com outros medicamentos, devem ser dadas informações sobre os ensaios de administração conjunta efectuados para pôr em evidência eventuais modificações da acção farmacológica.
4. Devem ser assinalados individualmente todos os efeitos secundários verificados aquando destes ensaios.

B. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

1. Informações de ordem individual — Fichas clínicas

As informações fornecidas relativas aos ensaios clínicos ou à terapia experimental devem ser suficientemente pormenorizadas de modo a permitir um julgamento objectivo. Em princípio, estes ensaios devem ser efectuados num estabelecimento de cuidados de saúde.

Devem ser indicados o objectivo dos ensaios e os critérios de apreciação, tanto positivos como negativos.

Cada um dos experimentadores deve indicar o seu nome, morada, funções, títulos universitários e actividades hospitalares, lugar onde o tratamento foi feito, e recolher, para cada paciente individualmente, as seguintes informações:

1. Identificação do paciente (por exemplo pela indicação do número da sua ficha médica);
2. Critérios em função dos quais o paciente foi admitido aos ensaios;
3. Idade do paciente;
4. Sexo do paciente;
5. Diagnóstico e indicações para as quais o produto foi administrado, assim como os antecedentes do paciente; deve ser fornecida qualquer informação útil sobre outras doenças eventuais do paciente;
6. Posologia e modo de administração do produto;
7. Frequência da administração e precauções tomadas aquando da administração;
8. Duração do tratamento e do período de observação subsequente;
9. Indicações sobre os medicamentos administrados prévia ou simultaneamente, quer dizer, no decurso do período do exame;
10. Regime alimentar, se for caso disso;
11. Todos os resultados dos ensaios clínicos (incluindo os resultados desfavoráveis ou negativos), com menção completa das observações clínicas e dos resultados dos testes clínicos (radiológicos, eléctricos, tais como electroencefalogramas ou electrocardiogramas, análises laboratoriais, provas funcionais, etc.) necessários à apreciação do pedido; devem ser indicados os métodos seguidos assim como o significado dos diferentes desvios observados (variância do método, variância individual, influência da medicação);
12. Todas as informações sobre os efeitos secundários verificados, nocivos ou não, assim como sobre as medidas adoptadas em conformidade; a relação causa-efeito deve ser estudada com o mesmo cuidado que o dedicado habitualmente à identificação dum efeito terapêutico;
13. Uma conclusão sobre cada caso particular.

Se faltar uma ou mais das informações mencionadas nos pontos 1 a 13, deve ser dada uma justificação.

As informações referidas acima devem ser transmitidas às autoridades competentes.

Estas podem dispensá-las, no todo ou em parte, se se tratar de uma documentação muito volumosa ou se outras razões da mesma ordem o justificarem, desde que, todavia, não haja dúvidas sobre a

boa fundamentação do resumo e das conclusões visadas no ponto 2 que se segue.

O responsável pela colocação no mercado da especialidade farmacêutica tomará todas as medidas necessárias para assegurar que os documentos originais que serviram de base às informações fornecidas, assim como a codificação que permite estabelecer a ligação entre estes documentos e os pacientes respectivos, sejam conservados durante pelo menos cinco anos a contar do dia da transmissão do processo à autoridade competente.

2. Resumo e conclusões

1. As observações clínicas e a terapia experimental mencionadas nos pontos 1 a 13 do nº 1 devem ser resumidas recapitulando os ensaios e os seus resultados e indicando nomeadamente:
 - a) O número dos pacientes tratados, com indicação do sexo;
 - b) A selecção e a composição por idade dos grupos que são objecto do exame e dos ensaios comparativos;
 - c) O número de pacientes que interromperam os ensaios antes do seu termo assim como os motivos desta interrupção;
 - d) No caso de ensaios controlados, efectuados nas condições acima mencionadas, se o grupo experimental de controlo:
 - não foi submetido a nenhuma terapêutica,
 - recebeu um *placebo*,
 - recebeu um medicamento com efeito conhecido;
 - e) A frequência dos efeitos secundários verificados;
 - f) Indicações precisas sobre pessoas particularmente susceptíveis (velhos, crianças, mulheres grávidas ou no período menstrual), ou cujo estado fisiológico ou patológico seja de tomar em consideração;
 - g) Uma apreciação estatística dos resultados, quando esta estiver implicada na programação dos ensaios e a variabilidade.

2. O experimentador deve, finalmente, a partir das conclusões gerais da experimentação, pronunciar-se sobre a não nocividade em condições normais de utilização, a tolerância, o efeito terapêutico do produto com todos os pormenores úteis sobre as indicações e contra-indicações, a posologia e a duração média do tratamento, assim como, se for caso disso, sobre as precauções particulares da utilização e os sinais clínicos da superdosagem.

C. CONSIDERAÇÕES DE ORDEM GERAL

1. O clínico deve assinalar sempre as observações feitas sobre:
 - a) Os fenómenos eventuais de habituação, de toxicomania ou de privação;

- b) As interacções verificadas com outros medicamentos administrados simultaneamente;
 - c) Os critérios com base nos quais certos pacientes foram excluídos dos ensaios.
2. As informações relativas a uma associação medicamentosa nova devem ser idênticas às previstas para um novo medicamento e devem justificar a associação em relação à não nocividade e ao efeito terapêutico.

CAPÍTULO III

INSTRUÇÃO DO PEDIDO DE AUTORIZAÇÃO DE COLOCAÇÃO NO MERCADO DE UMA ESPECIALIDADE FARMACÊUTICA

Para instruir o pedido apresentado por força do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, as autoridades competentes dos Estados-membros devem basear-se nos princípios seguintes:

- 1. O pedido de autorização de colocação no mercado será apreciado com base nos ensaios clínicos ou de terapia experimental que incidam sobre o efeito terapêutico e a não nocividade em condições normais de utilização do produto em questão, tendo em conta as suas indicações terapêuticas no homem. As vantagens terapêuticas devem prevalecer sobre os riscos potenciais.
 - 2. Declarações clínicas sobre o efeito terapêutico e sobre a não nocividade em condições normais de utilização de uma especialidade que não tenham sido apoiadas cientificamente não podem ser aceites como provas válidas.
- 3. A demonstração de um efeito farmacodinâmico no homem não chega, por si só, para justificar conclusões quanto a um eventual efeito terapêutico.
 - 4. O valor das informações respeitantes ao efeito terapêutico e à não nocividade em condições normais de utilização de uma especialidade aumenta fortemente, se essas informações provierem de vários pesquisadores competentes e independentes.
 - 5. Quando, para certas indicações terapêuticas, o requerente puder demonstrar que não está em condições de fornecer informações completas sobre o efeito terapêutico e a não nocividade em condições normais de utilização, porque:
 - a) As indicações previstas para os produtos em causa se apresentam tão raramente que o requerente não pode em boa razão ser obrigado a fornecer as informações completas;
 - b) O estado actual da ciência não permite dar as informações completas;
 - c) Princípios de deontologia médica vulgarmente admitidos proibem recolher essas informações,a autorização de colocação no mercado pode ser concedida com as reservas seguintes:
 - a) A especialidade em questão apenas deve poder ser entregue sob prescrição médica e, se for caso disso, a sua administração apenas pode ser autorizada sob estrita vigilância médica, eventualmente em meio hospitalar;
 - b) A literatura anexa e toda a informação médica devem chamar a atenção do médico para o facto de que, relativamente a certos aspectos especialmente designados, não existem ainda suficientes informações sobre a especialidade em questão.