

II

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

COMISSÃO

DIRECTIVA DA COMISSÃO

de 19 de Julho de 1991

que altera o anexo da Directiva 75/318/CEE do Conselho, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos

(91/507/CEE)

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

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

Tendo em conta a 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, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos⁽¹⁾, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 89/341/CEE⁽²⁾,

Tendo em conta a Directiva 89/342/CEE do Conselho, de 3 de Maio de 1989, que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e que estabelece disposições complementares para os medicamentos imunológicos que consistam em vacinas, toxinas, soros e alergénios⁽³⁾, e, nomeadamente, o seu artigo 5º,

Tendo em conta a Directiva 89/343/CEE do Conselho, de 3 de Maio de 1989, que amplia o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE e prevê disposições complementares para os medicamentos radiofarmacêuticos⁽⁴⁾, e, nomeadamente, o seu artigo 7º,

Tendo em conta a Directiva 89/381/CEE do Conselho, de 14 de Junho de 1989, que alarga o âmbito de aplicação das Directivas 65/65/CEE e 75/319/CEE, relativas à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes às especialidades farmacêuticas e que prevê disposições especiais para os medica-

mentos derivados do sangue ou do plasma humanos⁽⁵⁾, e, nomeadamente, o seu artigo 6º;

Considerando que, na sequência da adopção das Directivas 89/342/CEE, 89/343/CEE e 89/381/CEE, importa alterar o anexo da Directiva 75/318/CEE por forma a estabelecer requisitos específicos para o ensaio de medicamentos imunológicos, produtos radiofarmacêuticos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos;

Considerando que importa além disso adaptar ao progresso técnico os actuais requisitos, constantes do anexo da Directiva 75/318/CEE, nomeadamente no que respeita ao carácter particular dos medicamentos obtidos através dos processos referidos na lista A e no primeiro travessão da lista B do anexo da Directiva 87/22/CEE do Conselho⁽⁶⁾;

Considerando que o disposto na presente directiva se encontra em conformidade com o parecer do comité para a adaptação ao progresso técnico das directivas relativas à supressão dos entraves técnicos às trocas comerciais no sector dos medicamentos, instituído no artigo 2ºB da Directiva 75/318/CEE,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA :

Artigo 1º

O anexo da Directiva 75/318/CEE passa a ter a redacção do anexo da presente directiva.

(1) JO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 1.

(2) JO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 11.

(3) JO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 14.

(4) JO nº L 142 de 25. 5. 1989, p. 16.

(5) JO nº L 181 de 28. 6. 1989, p. 44.

(6) JO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 38.

Artigo 2º

1. Os Estados-membros porão em vigor, o mais tardar em 1 de Janeiro de 1992, as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente directiva, com excepção do ponto A.3.3 da parte 2 do anexo ; os Estados-membros porão em vigor, o mais tardar em 1 de Janeiro de 1995, as disposições necessárias para dar cumprimento ao ponto A.3.3 da parte 2 do anexo. Do facto informarão imediatamente a Comissão.

2. Sempre que os Estados-membros adoptarem tais disposições, estas deverão incluir uma referência à presente directiva ou ser acompanhadas dessa referência

aquando da sua publicação. As modalidades dessa referência serão adoptadas pelos Estados-membros.

Artigo 3º

Os Estados-membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 19 de Julho de 1991.

Pela Comissão

Martin BANGEMANN

Vice-Presidente

ANEXO

INTRODUÇÃO

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de comercialização nos termos do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE do Conselho⁽¹⁾ devem ser apresentados em quatro partes, em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atendendo às directrizes publicadas pela Comissão no volume II das "Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia" ("Informações aos requerentes de autorizações de comercialização de medicamentos para uso humano nos Estados-membros da Comunidade Europeia").

Ao constituírem o processo de pedido de autorização de comercialização, os requerentes devem atender às directrizes comunitárias relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos publicadas pela Comissão no volume III das "Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia" e nos seus suplementos: "Directrizes quanto à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para uso humano".

Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis. Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos pertinentes respeitantes a qualquer teste ou ensaio fármaco-toxicológico ou clínico do medicamento incompleto ou interrompido. Além disso, por forma a monitorizar a avaliação risco/benefício após a concessão da autorização da comercialização, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer alterações dos dados constantes do processo, novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância.

O presente anexo inclui pontos de carácter geral, cujas disposições se aplicam a todas as categorias de medicamentos, bem como disposições especiais adicionais, relativas aos medicamentos radiofarmacêuticos ou aos medicamentos biológicos, como as vacinas, as toxinas, os produtos alergénicos, os medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos.

Os requisitos específicos adicionais aplicáveis aos medicamentos biológicos são-no também aos medicamentos obtidos através dos processos constantes da lista A e do primeiro travessão da lista B do anexo da Directiva 87/22/CEE.

Os Estados-membros devem assegurar que todos os testes em animais decorram em conformidade com a Directiva 86/609/CEE do Conselho⁽²⁾.

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

⁽²⁾ JO nº L 358 de 18. 12. 1986, p. 1.

PARTE 1

RESUMO DO PROCESSO**A. Dados administrativos**

O medicamento objecto de pedido deve ser identificado através da respectiva denominação e da designação do(s) ingrediente(s) activo(s), bem como da forma farmacêutica, modo de administração, dose e apresentação final, incluindo a embalagem.

Deve indicar-se o nome e morada do requerente, bem como o do(s) fabricante(s), e instalações envolvidos nas várias fases de fabrico [incluindo o fabricante do produto acabado e o(s) fabricante(s) do(s) princípio(s) activo(s)] e, se aplicável, o nome e morada do importador.

O requerente deve indicar o número de volumes de documentação de apoio ao pedido e, caso aplicável, quais as amostras fornecidas.

Devem ser anexados aos dados administrativos cópias da autorização de fabrico, em conformidade com o artigo 16º da Directiva 75/319/CEE do Conselho (1), bem como uma lista dos países em que foi concedida a autorização, cópias de todos os resumos das características do produto, em conformidade com o artigo 4ºA da Directiva 65/65/CEE e na forma em que foram aprovados pelos Estados-membros, e uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

B. Resumo das características do produto

O requerente deve propor um resumo das características do produto em conformidade com o artigo 4ºA da Directiva 65/65/CEE.

Além disso, o requerente deve fornecer amostras ou cópias da embalagem, rótulos e bulas do medicamento em questão.

C. Relatórios dos peritos

Em conformidade com o artigo 2º da Directiva 75/319/CEE, devem ser apresentados relatórios de peritos relativos, respectivamente, à documentação química, farmacêutica, biológica, fármaco-toxicológica e clínica.

Os relatórios de peritos envolvem uma avaliação crítica da qualidade do produto e dos estudos efectuados no animal e em seres humanos, bem como realçar todos os dados pertinentes para a avaliação. Devem ser redigidos por forma a que o leitor compreenda claramente as propriedades, a qualidade, a especificação proposta e os métodos de controlo, a segurança, a eficácia, as vantagens e os inconvenientes do produto.

Todos os dados importantes devem ser resumidos num apêndice ao relatório do perito, tanto quanto possível sob a forma de quadros ou gráficos. Do relatório do perito e dos resumos devem constar referências à informação contida na documentação de base.

Os relatórios dos peritos devem ser elaborados por pessoas adequadamente qualificadas e experientes. Devem ser assinados e datados pelo perito e conter em anexo uma descrição sucinta das habilitações, formação e experiência profissional do mesmo. Devem ser declaradas relações profissionais entre o perito e o requerente.

(1) JO nº L 147 de 9. 6. 1975, p. 13.

PARTE 2

TESTES QUÍMICOS, FARMACÊUTICOS E BIOLÓGICOS DE MEDICAMENTOS

Todos os procedimentos analíticos devem corresponder aos progressos científicos do momento e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Todos os procedimentos analíticos devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reproduzíveis em testes de controlo efectuados a pedido da autoridade competente; quaisquer instrumentos ou equipamentos susceptíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo eventualmente esta descrição ser acompanhada por diagramas. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respectivo método de preparação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um Estado-membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

A. Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de comercialização, por força do disposto no ponto 3 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, deverão ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

1. *Composição qualitativa*

1.1. Entende-se por "composição qualitativa", no que respeita aos componentes do medicamento, a designação ou descrição dos:

- princípio(s) activo(s),
- componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, correctivos do paladar, aromatizantes, etc.,
- componente(s) destinados a serem ingeridos ou administrados ao doente que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos — cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas rectais, etc.

Estas informações devem ser completadas por quaisquer dados pertinentes relativos ao recipiente e, caso aplicável, ao respectivo modo de fecho, bem como por elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento irá ser utilizado ou administrado e que serão fornecidos junto com o produto.

1.2. No que respeita aos *kits* radiofarmacêuticos, que devem ser radiomarcados após serem fornecidos pelo fabricante, considera-se princípio activo o componente da formulação destinado a transportar ou ligar o radionuclídeo. Deve ser indicada a fonte do radionuclídeo. Devem ser igualmente especificados quaisquer compostos essenciais para a marcação.

No que respeita aos geradores, devem ser considerados princípios activos quer os radionuclídeos originais quer os seus produtos de decaimento.

2. Entende-se por "terminologia habitual", a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do ponto 3, segundo parágrafo, do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE:

- no que respeita às substâncias constantes da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados-membros, a denominação principal constante da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão,
- no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação internacional comum nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem ou do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos pertinentes,
- no que respeita às matérias corantes, a designação através do código "E" que lhes foi atribuído pela Directiva 78/25/CEE do Conselho, de 12 de Dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração (1).

(1) JO nº L 11 de 14. 1. 1978, p. 18.

3. *Composição quantitativa*

- 3.1. Por forma a especificar a "composição quantitativa" dos princípios activos dos medicamentos, importa, dependendo da apresentação farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume de cada princípio.

Especificar-se-ão unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso a Organização Mundial de Saúde tenha definido uma dada unidade internacional de actividade biológica, deverá utilizar-se a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de actividade biológica deve ser expressa por forma a que veicule informação desprovida de ambiguidades sobre a actividade da substância.

Sempre que possível, deve especificar-se a actividade biológica por unidade de massa.

Há que acrescentar a esta informação :

- no que respeita às preparações injectáveis, a massa ou unidades de actividade biológica de cada princípio activo contido no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável do produto, se aplicável após reconstituição,
 - no que respeita aos medicamentos administrados em gotas, a massa ou unidades de actividade biológica de cada princípio activo contidas no número de gotas correspondente a um mililitro ou a um grama da preparação,
 - no que respeita aos xaropes, emulsões, granulados e outras apresentações terapêuticas administradas através de quantidades bem determinadas, a massa ou unidade de actividade biológica de cada princípio activo por medida.
- 3.2. Os princípios activos presentes na forma de compostos ou derivados devem ser descritos quantitativamente através da respectiva massa total e, se necessário ou pertinente, através da massa das fracções activas da molécula.
- 3.3. No que respeita aos medicamentos com um princípio activo objecto de um primeiro pedido de autorização de comercialização num dos Estados-membros, a composição quantitativa de um princípio activo que seja um sal ou hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da ou das fracções activas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos posteriormente utilizados nos Estados-membros deve ser expressa na mesma forma no que respeita ao mesmo princípio activo.
- 3.4. No que respeita aos produtos alergénios, a composição quantitativa deve ser expressa em unidades de actividade biológica, excepto no que respeita a produtos alergénios bem conhecidos, em que a concentração pode ser expressa através da unidade de massa/volume.
- 3.5. O requisito nos termos do qual se deve exprimir o teor dos princípios activos em termos da massa das fracções activas, constante do ponto 3.3, pode não ser aplicável aos produtos radiofarmacêuticos. No que respeita aos radionuclídeos, a radioactividade deve ser expressa em bequerel numa dada data e, se necessário, numa dada altura, com referência ao intervalo de tempo. Deve especificar-se o tipo de radiação.

4. *Desenvolvimento de medicamentos*

- 4.1. A escolha da composição, constituintes, recipiente e a função prevista dos excipientes no produto acabado devem ser justificadas e apoiadas por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico.
- 4.2. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, devem ser especificadas a pureza química/radioquímica e a sua relação com a biodistribuição.

B. *Descrição do modo de preparação*

1. A descrição do modo de preparação que acompanha o pedido de autorização, por força do ponto 4 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, deve ser redigida por forma a que constitua uma sinopse adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo :

- a menção das diversas fases de fabrico, por forma a que se possa apreciar se os processos empregados na obtenção das formas farmacêuticas eram susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as precauções a adotar para garantir a homogeneidade do produto acabado,
- a fórmula real de fabrico e elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, podendo todavia as quantidades de excipiente serem especificadas de modo aproximado, caso a forma farmacêutica o torne necessário ; deve ser feita menção às substâncias susceptíveis de desaparecer durante o fabrico. Deve ser indicada e justificada qualquer eventual hiperdosagem,

- indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, sempre que outros elementos constantes dos documentos justificativos do pedido comprovem a sua necessidade para o controlo da qualidade do produto acabado,
 - estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico não normalizado ou tal se afigure crítico para o produto,
 - no que respeita aos produtos esterilizados, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados.
2. No que respeita aos *kits* radiofarmacêuticos, a descrição do modo de preparação deve também abranger informações relativas ao fabrico do *kit* e ao respectivo tratamento final recomendado com vista à produção do medicamento radioactivo.
- No que respeita aos radionuclídeos, devem descrever-se as reacções nucleares envolvidas.

C. Controlo das matérias-primas

1. Para efeitos do presente ponto, entende-se por "matérias-primas" o conjunto dos componentes do medicamento e, se necessário, do recipiente, referidos em A.1.

Caso se trate de :

- um ingrediente activo não descrito na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um dos Estados-membros,
ou de
- um ingrediente activo descrito na *Farmacopeia Europeia* ou na farmacopeia de um dos Estados-membros obtido através de um método susceptível de conduzir a impurezas que não constem da monografia da farmacopeia e relativamente às quais a monografia se revele inadequada para o controlo adequado da sua qualidade,

e não fabricado pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de a descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e do processo de validação ser enviada directamente às autoridades competentes pelo fabricante do mesmo.

Neste caso, o fabricante deve porém fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem primeiro informar o requerente. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 7 e 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem abranger os resultados dos testes relativos ao controlo de qualidade de todos os componentes utilizados, incluindo as análises dos lotes, especialmente no que respeita aos princípios activos, e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

1.1. *Matérias-primas constantes das farmacopeias*

As monografias da *Farmacopeia Europeia* são aplicáveis a todas as substâncias que dela constem.

No que se refere às restantes substâncias, cada Estado-membro pode requerer a observância da respectiva farmacopeia no que respeita aos produtos fabricados no seu próprio território.

Considera-se satisfeito o ponto 7 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE caso os componentes preencham os requisitos da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-membros. Em tal caso, a descrição dos métodos analíticos pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

Todavia, caso uma matéria-prima constante da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-membros tenha sido preparada através de um método susceptível de conduzir a impurezas não referidas na monografia da farmacopeia, devem especificar-se as referidas impurezas e os respectivos limites de tolerância máxima, devendo propor-se um método adequado para a sua pesquisa.

As matérias corantes devem observar sempre os requisitos da Directiva 78/25/CEE.

Os testes de rotina a efectuar em cada lote de matérias-primas devem ser os especificados no pedido de autorização de comercialização. Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, deve comprovar-se que as matérias-primas preenchem os critérios de qualidade da mesma.

Caso a especificação constante de uma monografia da *Farmacopeia Europeia* ou de uma farmacopeia nacional de um Estado-membro não permita garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes poderão requerer especificações mais adequadas ao responsável pela colocação do produto no mercado.

As autoridades competentes devem informar desse facto as autoridades responsáveis pela farmacopeia em questão. O responsável pela colocação do produto no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis pela referida farmacopeia elementos relativos à insuficiência alegada, bem como as especificações adicionais utilizadas.

Caso a matéria-prima se não encontre descrita nem na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um dos Estados-membros, poderá ser aceite a observância da monografia constante da farmacopeia de um país terceiro; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia e, se necessário, a validação dos métodos de ensaio constantes da mesma, bem como, se adequado, as respectivas traduções.

1.2. *Matérias-primas que não constam de qualquer farmacopeia*

Os componentes que não constem de qualquer farmacopeia devem ser objecto de uma monografia descritiva que abranja os seguintes pontos:

- a) Denominação da substância, em conformidade com o disposto no ponto 2 da secção A, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;
- b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na *Farmacopeia Europeia*, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente, se aplicável, os relativos à estrutura molecular; deve ser acompanhada por uma descrição adequada do método de síntese. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respectivo modo de preparação, a descrição deve ser suficientemente pormenorizada para que caracterize uma única substância, em termos quer da sua composição quer dos seus efeitos;
- c) Métodos de identificação, descritos através quer de todas as técnicas utilizadas na produção da substância quer dos testes que devem efectuar-se por rotina;
- d) Testes de pureza, descritos para todo o conjunto das impurezas previstas, nomeadamente as susceptíveis de provocar efeitos nocivos e, se necessário, as que, atendendo à associação de substâncias a que o pedido se refere, possam afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos;
- e) No que respeita às substâncias complexas de origem vegetal ou animal/humana, importa distinguir entre situações em que múltiplos efeitos farmacológicos tornem necessário o controlo químico, físico ou biológico dos principais componentes e situações que envolvam substâncias com um ou mais grupos de princípios com actividade análoga para os quais seja aceitável um método global de ensaio;
- f) Caso se utilizem materiais de origem animal/humana, descrição das medidas necessárias para assegurar a ausência de agentes potencialmente patogénicos;
- g) No que respeita aos radionuclídeos, deve especificar-se a respectiva natureza, qual o isótopo, as eventuais impurezas, o transportador, a utilização e a actividade específica;
- h) Precauções específicas eventualmente necessárias durante o armazenamento das matérias-primas e, se necessário, o período máximo de armazenamento após o qual os testes devem ser repetidos.

1.3. *Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade*

A descrição geral dos princípios activos deve abranger as informações que se seguem, relativas aos princípios activos, independentemente de estes constarem ou não das farmacopeias, caso determinem a biodisponibilidade do medicamento:

- forma cristalina e coeficiente de solubilidade,
- dimensão das partículas, se for caso disso, após pulverização,
- estado de solvatação,
- coeficiente de partição óleo/água⁽¹⁾.

Os três primeiros travessões não se aplicam às substâncias utilizadas unicamente em solução.

⁽¹⁾ As autoridades competentes podem igualmente requerer os valores do pK e do pH, caso considerem essencial esta informação.

2. No que respeita aos medicamentos biológicos, como vacinas, soros, toxinas, produtos alergénicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, aplicam-se os requisitos constantes do presente ponto.

Para efeitos do disposto no presente ponto, entende-se por matérias-primas quaisquer substâncias utilizadas no fabrico do medicamento e, se necessário, do respectivo recipiente, como referido em A.1, bem como os materiais originais, como os microrganismos, tecidos de origem animal ou vegetal, células ou fluidos (incluindo o sangue) de origem humana ou animal e estruturas celulares biotecnológicas. Devem ser descritos e comentados a origem e o historial das matérias-primas.

A descrição da matéria-prima deve abranger a estratégia de fabrico, os métodos de purificação/inactivação e respectiva validação e todos os métodos de controlo no decorrer do fabrico destinados a garantir a qualidade, segurança e homogeneidade dos lotes do produto acabado.

- 2.1. Caso se utilizem bancos de células, deve demonstrar-se a preservação das características celulares aquando da respectiva duplicação com vista à produção e aos processos subsequentes.
- 2.2. Os materiais de base, os bancos de células, os bancos de soro e plasma não processados e outros materiais de origem biológica, bem como, sempre que possível, as matérias-primas de que derivam, devem ser testados por forma a que se comprove a ausência de agentes adventícios.

Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, o material apenas deve ser utilizado quando o respectivo tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou inactivação, devendo este processo ser validado.

- 2.3. Sempre que possível, a produção de vacinas deve ser feita a partir de um sistema de lote original e de bancos de células bem determinados; no que respeita aos soros, devem ser utilizados bancos bem definidos de matérias-primas.

No que respeita às vacinas bacterianas e víricas, as características do agente infeccioso devem ser demonstradas no material de base. Além disso, no que respeita às vacinas vivas, a estabilidade das características de atenuação deve ser demonstrada no material de base; caso tal não baste, as características de atenuação devem também ser demonstradas na fase de produção.

- 2.4. No que respeita aos produtos alergénicos, devem descrever-se as especificações e métodos de controlo dos materiais de origem. A descrição deve incluir informações relativas à colheita, pré-tratamento e armazenamento.
- 2.5. No que respeita aos medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, devem descrever-se e documentar-se a origem e os critérios e processos de colheita, transporte e armazenamento do material de base.

Devem ser utilizados bancos definidos de material de base.

3. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, os materiais de base incluem os materiais objecto de irradiação.

D. Testes de controlo efectuados nas fases intermédias do processo de fabrico

1. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 7 e 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem incluir informações relativas aos testes de controlo de produtos que possam eventualmente efectuar-se nas fases intermédias do processo de fabrico, por forma a assegurar a consistência das características técnicas e do processo de produção.

Estes testes são indispensáveis para a verificação da conformidade do medicamento com a respectiva fórmula caso o requerente proponha, a título excepcional, uma forma de método analítico para o ensaio do produto acabado que não abranja o doseamento de todos os princípios activos (ou todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para os princípios activos).

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de testes de controlo no decurso do processo, nomeadamente caso a substância seja essencialmente definida através do respectivo modo de preparação.

2. No que respeita aos medicamentos biológicos, como vacinas, soros, toxinas, produtos alergénicos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, os métodos e critérios de aceitabilidade publicados sob a forma de recomendações da OMS ("Requisitos relativos às substâncias biológicas") devem servir de orientação para todos os controlos das fases de produção não especificados na *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, na farmacopeia nacional de um Estado-membro.

No que respeita às vacinas inactivadas ou purificadas, no decurso de cada ciclo de produção deve verificar-se a eficácia da inactivação ou purificação, a menos que o referido controlo implique um teste para o qual seja restrita a disponibilidade de animais susceptíveis. Neste último caso, o teste deve efectuar-se até que se comprove a homogeneidade da produção e a correlação com controlos adequados no decurso do processo, sendo então substituído por controlos adequados no decurso do processo.

3. No que respeita aos alergénios modificados ou absorvidos, os produtos alergénios devem ser quantitativa e qualitativamente caracterizados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo de fabrico.

E. Testes de controlo do produto acabado

1. Para efeitos do controlo do produto acabado, entende-se por lote do produto acabado o conjunto de todas as unidades de uma dada apresentação farmacêutica preparadas a partir de uma mesma massa inicial de material e submetidas à mesma série de operações de fabrico e/ou esterilização ou, caso de trate de um processo de produção contínua, o conjunto das unidades fabricadas num dado período de tempo.

O pedido de autorização de comercialização deve especificar os testes efectuados por rotina em cada lote de produto acabado. Devem indicar-se a frequência dos testes não efectuados por rotina e as especificações das quais depende a sua aprovação.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 7 e 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado e ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

As disposições constantes das monografias das apresentações farmacêuticas, soros imunológicos, vacinas e preparações radiofarmacêuticas da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, da de um Estado-membro, aplicam-se a todos os produtos nela definidos. No que respeita a todos os controlos de medicamentos biológicos, como vacinas, soros, toxinas, produtos alergénios e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, cuja especificação não conste da *Farmacopeia Europeia* nem da farmacopeia de um Estado-membro, devem utilizar-se como orientações os métodos e critérios de aceitabilidade publicados sob a forma de recomendações nos "Requisitos relativos às substâncias biológicas" da OMS.

Caso se utilizem métodos de ensaio e limites não especificados nas monografias da *Farmacopeia Europeia* nem nas farmacopeias nacionais dos Estados-membros, deve comprovar-se que o produto acabado, caso fosse ensaiado em conformidade com as referidas monografias, observaria os requisitos de qualidade das referidas farmacopeias no que respeita à apresentação farmacêutica em questão.

1.1. Características gerais do produto acabado

Os testes do produto acabado devem incluir sempre alguns dos testes das características gerais de um produto. Estes testes, caso aplicável, abrangem a verificação das massas médias e dos desvios máximos, testes mecânicos, físicos e microbiológicos, características organolépticas e características físicas, como a densidade, pH, índice de refração, etc. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância.

Caso não figurem na *Farmacopeia Europeia* nem nas farmacopeias nacionais dos Estados-membros as condições do teste, o equipamento/aparelhagem e as normas utilizadas devem ser pormenorizadamente descritos; deve proceder-se do mesmo modo caso não sejam aplicáveis os métodos prescritos nas referidas farmacopeias.

Além disso, as apresentações farmacêuticas sólidas a administrar por via oral devem se submetidas a estudos *in vitro* relativos à libertação e velocidade de dissolução do ou dos princípios activos; estes estudos devem também efectuar-se para outras formas de administração caso as autoridades competentes do Estado-membro interessado o considerem necessário.

1.2. Identificação e doseamento do(s) princípio(s) activo(s)

A identificação e doseamento do(s) princípio(s) activo(s) devem efectuar-se quer numa amostra representativa do lote produzido quer num dado número de unidades de dose analisadas separadamente.

Salvo justificação adequada, os desvios máximos aceitáveis para o teor de princípio activo no produto acabado não devem exceder $\pm 5\%$ aquando do fabrico.

O fabricante deve propor e fundamentar, com base nos testes de estabilidade, limites de tolerância máxima aceitáveis para o teor do princípio activo no produto acabado até ao termo do prazo de validade.

Em casos excepcionais, que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de princípios activos presentes em grande número ou em quantidades extremamente reduzidas careça de análises delicadas e dificilmente executáveis em cada lote de produção, pode omitir-se o ensaio de um ou mais princípios activos no produto acabado sob condição expressa de tais ensaios se efectuarem nas fases intermédias do processo de produção. Esta facilidade não se aplica à caracterização das substâncias em causa. A técnica simplificada deve ser suplementada por um método de avaliação quantitativa que permita a verificação por parte da autoridade competente da conformidade do medicamento com a especificação do medicamento comercializado.

Caso os métodos físico-químicos não proporcionem informação adequada sobre a qualidade do produto, é obrigatório o ensaio da actividade biológica *in vivo* ou *in vitro*. O referido ensaio deve, sempre que possível, envolver materiais de referência e análises estatísticas que permitam calcular limites de confiança. Caso não possam efectuar-se no produto acabado, estes testes podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo de fabrico.

Caso os elementos constantes da secção B comprovem ter sido utilizada, no fabrico do medicamento, uma hiperdosagem significativa em termos do princípio activo, a descrição dos testes de controlo do produto acabado deve abranger, caso aplicável, a investigação das alterações químicas e, se necessário, fármaco-toxicológicas sofridas pela referida substância e eventualmente a caracterização ou doseamento dos produtos de degradação.

1.3. *Identificação e doseamento dos componentes do excipiente*

Se necessário, o(s) excipiente(s) deve(m) ser submetido(s) no mínimo a testes de identificação.

O método analítico proposto para a identificação de matérias corantes deve permitir a verificação de que estas constam da lista do anexo à Directiva 78/25/CEE do Conselho.

Devem ser obrigatoriamente testados os limites máximo e mínimo dos agentes conservantes e o limite máximo de qualquer outro componente do excipiente susceptível de prejudicar funções fisiológicas; caso o excipiente possa afectar a biodisponibilidade de uma substância activa, devem ser obrigatoriamente testados os respectivos limites máximo e mínimo, a menos que a biodisponibilidade seja comprovada através de outros testes adequados.

1.4. *Testes de segurança*

Para além dos testes fármaco-toxicológicos apresentados com o pedido de autorização de comercialização, os dados analíticos devem incluir informações relativas aos testes de segurança, como os de esterilidade, endotoxinas bacterianas, efeitos pirogénicos e tolerância local no animal, caso tais testes devam ser efectuados por rotina, a fim de se verificar a qualidade do produto.

2. No que respeita aos controlos dos medicamentos biológicos, como vacinas, soros, toxinas, produtos alérgenos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, não especificados na farmacopeia europeia nem na Farmacopeia Nacional de um dos Estados-membros, utilizar-se-ão como directrizes os procedimentos e critérios de aceitabilidade publicados sob a forma de recomendações nos "requisitos relativos às substâncias biológicas" da OMS.

3. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, devem ser descritas as respectivas pureza radionucleica e radioquímica e actividade específica. O desvio em relação ao teor de radioactividade indicado no rótulo não deve exceder $\pm 10\%$.

No que respeita aos geradores, devem apresentar-se informações sobre os testes dos radionuclidos originais e dos seus produtos de decaimento. Devem ser indicados os resultados dos testes dos radionuclidos originais e dos restantes componentes do sistema gerador dos *eluat* dos geradores.

No que respeita aos *kits*, as especificações do produto acabado devem incluir testes do comportamento dos produtos após radiomarcção. Devem existir controlos adequados de pureza radioquímica e radionucleica do composto marcado. Todos os materiais essenciais para a radiomarcção devem ser identificados e doseados.

F. Testes de estabilidade

1. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 6 e 7 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Devem ser descritos os exames com base nos quais o requerente determinou o prazo de validade, as condições de armazenamento recomendadas e as especificações no fim do prazo de validade.

Caso um produto acabado possa originar produtos de degradação, o requerente deve declarar estes últimos e especificar os respectivos métodos de identificação e doseamento.

As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de armazenamento recomendadas, bem como as especificações do produto acabado no fim do prazo de validade que se encontre nestas mesmas condições.

Deve ser especificado o nível máximo aceitável de produtos de degradação no fim do prazo de validade.

Deve ser apresentado um estudo da interacção entre o produto e o recipiente caso se considere possível uma tal interacção, especialmente no que respeita às preparações injectáveis ou aos aerossóis para uso interno.

2. Caso, que respeita aos medicamentos biológicos, como vacinas, soros, toxinas, produtos alérgenos e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, os testes de estabilidade se não possam efectuar no produto acabado, considera-se aceitável efectuar testes indicativos da estabilidade numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo de fabrico. Deve também proceder-se a uma avaliação da estabilidade do produto acabado através do recurso a outros testes secundários.
3. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, devem ser prestadas informações sobre a estabilidade dos geradores, dos *kits* e dos produtos radiomarcados. Deve ser documentada a estabilidade dos produtos radiofarmacêuticos em frascos multidoses durante a sua utilização.

PARTE 3

TESTES TOXICOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

I. Introdução

1. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força do ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Os Estados-membros devem assegurar que os testes de segurança se efectuem em conformidade com as disposições relativas à boa prática laboratorial constantes das Directivas 87/18/CEE⁽¹⁾ e 88/320/CEE do Conselho⁽²⁾.

Os testes toxicológicos e farmacológicos devem demonstrar :

- a) A toxicidade potencial do produto, bem como quaisquer eventuais efeitos tóxicos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização previstas no homem ; estes devem ser avaliados em função do estado patológico em questão ;
- b) As propriedades farmacológicas do produto, em termos qualitativos e quantitativos, para a utilização prevista no homem. Todos os resultados devem ser fidedignos e de aplicação geral. Sempre que adequado, devem utilizar-se métodos matemáticos e estatísticos na concepção dos métodos experimentais e na avaliação dos resultados.

Além disso, importa informar os clínicos sobre o potencial terapêutico do produto.

2. Caso um medicamento se destine a uso tópico, deve estudar-se a respectiva absorção sistémica e atender-se devidamente à hipotética utilização do produto em pele com soluções de continuidade, bem como à sua absorção através de outras superfícies relevantes. Apenas podem omitir-se testes repetidos de toxicidade sistémica em função da dose, de toxicidade fetal e estudos da função reprodutora caso se comprove ser desprezível a absorção sistémica nestas condições.

Se, porém, se demonstrar absorção sistémica no decurso da experimentação terapêutica, deve proceder-se a testes de toxicidade no animal, incluindo, se necessário, testes de toxicidade fetal.

Devem sempre efectuar-se testes meticulosos de tolerância local após aplicação repetida, os quais devem incluir exames histológicos ; nos casos previstos no ponto II.E da presente parte, deve investigar-se a possibilidade de hipersensibilização, bem como qualquer eventual potencial carcinogénico.

3. No que respeita aos medicamentos biológicos, como vacinas, soros, toxinas, produtos alérgenos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, os requisitos da presente parte poderão ter de sofrer adaptações no que respeita a produtos específicos ; por conseguinte, o requerente deverá fundamentar o programa de testes efectuados.

Ao definir um programa de testes, deverá atender-se ao que se segue :

- todos os testes que requeiram a administração repetida do produto devem ser concebidos por forma a atender à eventual indução de ou interferência com anticorpos,
- deve ponderar-se o exame da função reprodutora, da toxicidade embrionária/fetal e perinatal e do potencial mutagénico e carcinogénico. Caso sejam incriminados componentes que não constituam princípios activos, este estudo pode ser substituído pela validação da sua supressão.

4. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, reconhece-se poder existir toxicidade em relação com a dose de radiação. No domínio do diagnóstico, trata-se de uma consequência da utilização de produtos radiofarmacêuticos ; no âmbito da terapêutica, trata-se da propriedade pretendida. A avaliação da segurança e eficácia dos produtos radiofarmacêuticos deve, por conseguinte, atender a requisitos relativos aos medicamentos e a questões de dosimetria de radiações. Deve documentar-se a exposição dos órgãos/tecidos às radiações. As estimativas da dose de radiação absorvida devem ser calculadas em conformidade com um sistema definido e internacionalmente reconhecido para uma dada via de administração.

5. Deve investigar-se a toxicologia e a farmacocinética de um excipiente utilizado pela primeira vez no domínio farmacêutico.

(1) JO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 29.

(2) JO nº L 145 de 11. 6. 1988, p. 35.

6. Caso seja possível a degradação significativa do medicamento durante o armazenamento, deve atender-se à toxicologia dos produtos de degradação.

II. Execução dos ensaios

A. Toxicidade

1. Toxicidade por dose única

Um teste de toxicidade aguda é um estudo qualitativo e quantitativo dos efeitos tóxicos eventualmente resultantes da administração única da ou das substâncias activas presentes num medicamento, nas proporções e estado físico-químico em que estão presentes no mesmo.

O teste de toxicidade aguda deve efectuar-se em duas ou mais espécies de mamíferos de ascendência conhecida, a menos que se possa justificar uma única espécie. Por via de regra, devem utilizar-se pelo menos duas vias de administração distintas, uma idêntica à proposta para uso humano e a outra envolvendo a exposição à substância por via sistémica.

Este estudo deve abranger os sinais observados, incluindo as reacções locais. O período de observação dos animais submetidos ao teste deve ser o estabelecido pelo investigador como sendo adequado para revelar lesões tecidulares ou orgânicas ou a sua reversão, sendo a sua duração geralmente de 14 dias e nunca inferior a sete dias, muito embora não deva sujeitar os animais a sofrimento prolongado. Os animais que morram durante o período de observação e os animais que sobrevivam até à sua conclusão devem ser autopsiados. Devem contemplar-se exames histopatológicos de quaisquer órgãos em que se verifiquem alterações macroscópicas na autópsia. Deve obter-se o máximo de informação possível dos animais utilizados no estudo.

Os testes de toxicidade por dose única devem efectuar-se por forma a que se manifestem sinais de toxicidade aguda e a que as condições da morte sejam avaliadas tão completamente quanto possível. Deve proceder-se a uma avaliação quantitativa da dose letal aproximada numa espécie adequada e obter-se informação sobre a relação dose-efeito, muito embora não seja necessário um elevado nível de precisão.

Estes estudos poderão conduzir a indicações sobre os efeitos prováveis da hiperdosagem no homem e poderão ser úteis para a concepção de estudos de toxicidade que careçam de doses repetidas em espécies adequadas de animais.

No que respeita às associações de substâncias activas, o estudo deve efectuar-se por forma a que se determine a ocorrência ou não de um aumento da toxicidade ou de novos efeitos tóxicos.

2. Toxicidade por dose repetida (toxicidade subaguda ou crónica)

Os testes de toxicidade por dose repetida destinam-se a revelar quaisquer alterações fisiológicas e/ou patológicas induzidas pela administração repetida da substância activa ou da associação de substâncias activas em estudo e a determinar o modo como se relacionam com a dose.

Em termos gerais, considera-se desejável a execução de dois testes : um a curto prazo, com uma duração de duas a quatro semanas, e outro a longo prazo. A duração deste último deve depender das condições da sua utilização clínica. Destina-se a determinar experimentalmente o intervalo de dose do produto desprovido de efeitos tóxicos, devendo ter por via de regra uma duração de três a seis meses.

No que respeita aos medicamentos apenas administrados ao homem em dose única, deve efectuar-se um só teste com uma duração de duas a quatro semanas.

Se, porém, atendendo à duração da utilização prevista no homem, o investigador considerar apropriada a execução de experiências com maior ou menor duração do que acima referida, esse investigador deverá apresentar a respectiva justificação.

Devem igualmente justificar-se as doses escolhidas.

Os testes de toxicidade por dose repetida devem efectuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais deve ser um não roeder. A escolha da(s) via(s) de administração deve depender dos fins terapêuticos pretendidos e da possibilidade de absorção sistémica. Devem ser claramente indicados o modo e a frequência das administrações.

A dose máxima deve ser escolhida por forma a que se evidenciem os efeitos nocivos. Doses inferiores permitirão então determinar a tolerância do animal ao produto.

Se possível, e em todos os casos de experiências com roedores, a concepção da experiência e os processos de controlo devem ser adequados à ordem de grandeza do problema em questão, bem como permitir determinar os limites fiduciais.

A avaliação dos efeitos tóxicos deve basear-se na observação do comportamento e crescimento, nos testes hematológicos e bioquímicos, especialmente os relativos ao mecanismo de excreção, bem como nos relatórios de autópsia e nos dados histológicos associados. A selecção e âmbito de cada grupo de testes irão depender da espécie animal utilizada e dos conhecimentos científicos do momento.

No que respeita às novas associações de substâncias conhecidas, investigadas em conformidade com o disposto na presente directiva e, excepto, caso os testes de toxicidade aguda ou subaguda tenham demonstrado potenciação ou efeitos tóxicos novos, os testes a longo prazo podem ser adequadamente modificados pelo investigador mediante apresentação da respectiva justificação.

B. *Avaliação da função reprodutora*

Caso os resultados de outros testes sugiram quaisquer efeitos nocivos na descendência ou perturbações da função reprodutora masculina ou feminina, os referidos resultados deverão ser investigados através de testes adequados.

C. *Toxicidade embrionária/fetal e perinatal*

Esta investigação envolve a demonstração dos efeitos tóxicos, em especial os teratogénicos, observados no produto da concepção quando a substância experimental é administrada às fêmeas durante a gravidez.

Embora os referidos testes até hoje apenas tenham tido um valor preditivo restrito no que respeita à aplicação dos seus resultados aos seres humanos, considera-se que fornecem informações importantes caso comprovem efeitos do tipo de reabsorções e outras anomalias.

A omissão destes testes, quer porque o medicamento não é geralmente utilizado em mulheres com capacidade reprodutora quer devida a outros motivos, deve ser adequadamente justificada.

Os testes de toxicidade embrionária e fetal devem normalmente efectuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais deve ser um não roedor. Os estudos perinatais e pós-natais devem efectuar-se em pelo menos uma espécie. Caso o metabolismo de um dado medicamento numa espécie seja análogo ao do homem, afigura-se desejável a inclusão desta espécie. É igualmente desejável que uma das espécies seja a utilizada nos estudos de toxicidade por dose repetida.

As condições do teste (número de animais, quantidades administradas, horário da administração e critérios para a avaliação dos resultados) devem depender do estado dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido é apresentado e do grau pretendido de significância estatística.

D. *Potencial mutagénico*

O estudo do potencial mutagénico destina-se a revelar as alterações que uma substância pode causar no material genético dos indivíduos ou células e que tenha por consequência tornar os descendentes permanente e hereditariamente diferentes dos respectivos ascendentes. Este estudo é obrigatório para todas as substâncias novas.

O número e os tipos de resultados e critérios para a sua avaliação devem depender do estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do requerimento.

E. *Potencial carcinogénico*

São geralmente requeridos testes de detecção de efeitos carcinogénicos no que respeita a:

- a) Substâncias quimicamente muito análogas a compostos carcinogénicos ou co-carcinogénicos;
- b) Substâncias que dêem origem a manifestações suspeitas no decurso dos testes toxicológicos a longo prazo;
- c) Substâncias que conduzam a resultados suspeitos nos testes de potencial mutagénico ou noutros testes de carcinogenicidade a curto prazo.

Estes testes poderão ser igualmente requeridos para substâncias a incluir nos medicamentos susceptíveis de serem administrados regularmente durante um período prolongado de vida dos doentes.

Ao estabelecer-se as condições dos testes deve atender-se ao estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido.

F. Farmacodinâmica

Este termo abrange as alterações causadas pela substância nas funções dos sistemas fisiológicos, quer elas sejam normais quer experimentalmente modificadas.

Este estudo deve envolver duas abordagens distintas.

Em primeiro lugar, devem descrever-se adequadamente as acções em que assenta a recomendação de aplicação terapêutica. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos, através do recurso a, por exemplo, curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc., devendo tanto quanto possível ser comparados com dados relativos a uma substância com actividade bem conhecida. Caso se reclame uma maior potência terapêutica para uma dada substância, deve comprovar-se a existência dessa diferença, a qual deve ser estatisticamente significativa.

Em segundo lugar, o investigador deve apresentar uma descrição farmacológica geral da substância, com especial incidência nos respectivos efeitos laterais. Em termos gerais, devem investigar-se as principais funções dos sistemas fisiológicos. O rigor desta investigação deve ser tanto maior quanto mais as doses susceptíveis de produzir efeitos laterais se aproximem das que produzem o principal efeito para que se recomenda a substância.

Devem descrever-se pormenorizadamente as técnicas experimentais, excepto, caso se trate de processos normalizados, por forma a que possam ser reproduzidas, devendo o investigador comprovar a sua validade. Os resultados experimentais devem ser claramente especificados e, quando tal seja relevante para o teste em questão, deve indicar-se a respectiva significância estatística.

Devem ser investigadas todas as modificações quantitativas de efeitos resultantes da administração repetida da substância, a menos que se comprove que tal se não justifica.

Os testes de associações de substâncias activas poderão efectuar-se com base quer em premissas farmacológicas quer em indicações de efeitos terapêuticos.

No primeiro caso, o estudo farmacodinâmico deve revelar as interacções susceptíveis de contribuir para o valor terapêutico da associação.

No segundo caso, em que se pretende uma justificação científica para a associação através de experimentação terapêutica, a investigação deve determinar se é ou não possível comprovar no animal os efeitos previstos da associação, devendo ser no mínimo investigada a importância dos efeitos laterais.

Caso uma associação envolva uma substância activa nova, esta deve ter sido prévia e pormenorizadamente estudada.

G. Farmacocinética

Entende-se por farmacocinética o estudo do destino da substância activa no organismo, o qual abrange a sua absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

O estudo destas várias fases pode efectuar-se através quer de métodos físicos, químicos ou biológicos quer da observação da actividade farmacodinâmica da própria substância.

Serão necessárias informações quanto à distribuição e eliminação (por exemplo, biotransformação e excreção), sempre que tais dados sejam indispensáveis para a determinação da dosagem no homem, bem como no que respeita a substâncias quimioterapêuticas (antibióticos, etc.) e a substâncias cujo emprego dependa dos seus efeitos não farmacodinâmicos (por exemplo, inúmeros meios de diagnóstico, etc.).

Afigura-se necessária a investigação farmacocinética de substâncias farmacologicamente activas.

No que respeita às associações novas de substâncias conhecidas e já investigadas, em conformidade com o disposto na presente directiva, podem não ser requeridos estudos farmacocinéticos farmacocinéticos, caso os testes de toxicidade e a experimentação terapêutica justifiquem a sua omissão.

H. Tolerância local

Os estudos de tolerância local destinam-se a determinar a tolerância a medicamentos (quer princípios activos quer excipientes) em locais do corpo que poderão vir a entrar em contacto com o produto em consequência da sua administração na prática clínica. A estratégia de ensaio deve ser de molde a que se possa diferenciar entre efeitos mecânicos da administração ou acções meramente físico-químicas do produto e efeitos tóxicos ou farmacodinâmicos.

PARTE 4

DOCUMENTAÇÃO CLÍNICA

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de comercialização, por força do ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

Entende-se por ensaio clínico qualquer estudo sistemático de medicamentos no homem, quer em doentes quer em voluntários sãos, por forma a descobrir ou verificar os efeitos de produtos experimentais e/ou a identificar os seus efeitos laterais e/ou a estudar a respectiva absorção, distribuição, metabolismo e excreção, a fim de se determinar a eficácia e segurança destes produtos.

A avaliação do pedido de autorização de comercialização deve ser feita com base em ensaios clínicos, incluindo ensaios de farmacologia clínica, destinados a determinar a eficácia e segurança terapêutica do produto em condições normais de utilização, atendendo às suas indicações terapêuticas no homem. As vantagens terapêuticas devem sobrelevar os riscos potenciais.

A. Requisitos de carácter geral

Os elementos de ordem clínica a apresentar, por força do ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE, devem permitir a elaboração de um parecer cientificamente válido e suficientemente fundamentado sobre se o medicamento satisfaz os critérios que regem a concessão das autorizações de comercialização. Por conseguinte, o facto de deverem ser notificados os resultados de todos os ensaios clínicos, quer os favoráveis quer os desfavoráveis, constitui um requisito essencial.

Os ensaios clínicos devem ser sempre precedidos de testes farmacológicos e toxicológicos adequados efectuados no animal em conformidade com os requisitos da parte 3 do presente anexo. O investigador deve tomar conhecimento das conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos, devendo portanto o requerente colocar à sua disposição pelo menos a brochura do investigador, que inclui toda a informação relevante conhecida antes do início do ensaio clínico e abrange dados químicos, farmacêuticos e biológicos e os dados toxicológicos, farmacocinéticos e farmacodinâmicos no animal, bem como os resultados de ensaios clínicos prévios, sendo os dados adequados para que se justifique a natureza, ordem de grandeza e duração da proposta de ensaio; devem ser apresentados, mediante pedido, os relatórios farmacológicos e toxicológicos integrais. No que respeita aos materiais de origem humana ou animal, deve recorrer-se a todos os meios disponíveis para assegurar a não transmissão de agentes infecciosos antes do início do ensaio.

B. Execução dos ensaios**1. Boa prática clínica**

1.1. Todas as fases da investigação clínica, incluindo os estudos de disponibilidade e bioequivalência, devem ser concebidas, implementadas e notificadas em conformidade com a boa prática clínica.

1.2. Todos os ensaios clínicos se devem efectuar em conformidade com os princípios deontológicos constantes da última revisão da declaração de Helsínquia. Em princípio, deve ser obtido e documentado o livre consentimento informado de todos os voluntários para o ensaio.

O protocolo, os métodos (incluindo a concepção estatística) e a documentação do ensaio devem ser apresentados pelo patrocinador e/ou investigador ao Comité Deontológico para parecer. Os ensaios não devem iniciar-se antes da recepção do parecer escrito do comité.

1.3. Serão requeridos processos pré-definidos, sistemáticos e escritos com vista à organização, execução, colheita de dados, documentação e verificação dos ensaios clínicos.

1.4. No que respeita aos produtos radiofarmacêuticos, os ensaios clínicos devem decorrer sob a responsabilidade de um médico autorizado a manusear radionuclídeos para efeitos médicos.

2. Arquivos

O responsável pela colocação do medicamento no mercado deve tomar medidas com vista ao arquivo da documentação.

a) O investigador deve conservar os códigos de identificação dos doentes durante pelo menos 15 anos após a conclusão ou interrupção do ensaio;

- b) Os processos dos doentes e outros dados originais devem ser conservados durante tanto tempo quanto o hospital, instituição ou consultório o permitam ;
- c) O patrocinador ou outro proprietário dos dados deve conservar toda a restante documentação relativa ao ensaio durante o período em que o produto é autorizado. Estes dados devem abranger :
 - o protocolo, incluindo a fundamentação, objectivos e a concepção estatística e a metodologia do ensaio, as condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o produto experimental, o medicamento de referência e/ou o placebo utilizados,
 - processos operativos normalizados,
 - todos os pareceres escritos relativos ao protocolo e aos processos,
 - a brochura do investigador,
 - formulários de notificação de casos relativos a cada um dos voluntários para o ensaio,
 - o relatório final,
 - o(s) certificado(s) de auditoria, se aplicável ;
- d) O patrocinador ou proprietário subsequente deve conservar o relatório final durante os cinco anos após o produto ter deixado de ser utilizado.

Deve ser documentada qualquer mudança da propriedade dos dados.

Todos os dados e documentos devem ser colocados à disposição das autoridades competentes.

C. Apresentação dos resultados

1. As informações relativas a cada ensaio clínico devem ser suficientemente pormenorizadas para que permitam um julgamento objectivo relativamente :
 - ao protocolo, incluindo a fundamentação, objectivos e a concepção estatística e metodologia do ensaio, às condições ao abrigo das quais este se processa e é gerido, bem como informações sobre o produto experimental utilizado,
 - ao(s) certificado(s) de auditoria, se aplicável,
 - à lista do(s) investigador(es), devendo cada investigador indicar o respectivo nome, morada, funções, qualificações e actividades clínicas e especificar o local em que o ensaio se desenrolou ; cada investigador deve coligir separadamente a informação relativa a cada doente ; incluindo os formulários de notificação de casos relativos a cada um dos voluntários para o ensaio,
 - ao relatório final assinado pelo investigador e, para os ensaios multicêntricos, por todos os investigadores ou pelo investigador coordenador principal.
2. As informações acima referidas relativas aos ensaios clínicos devem ser enviadas às autoridades competentes. Contudo, mediante acordo destas, o requerente poderá omitir parte desta informação. Mediante pedido, a documentação integral deve ser imediatamente colocada à disposição.
3. No que respeita a cada ensaio, devem ser resumidas informações clínicas que especifiquem :
 - a) O número e sexo dos doentes tratados ;
 - b) A selecção e a repartição etária dos grupos de doentes examinados e dos grupos de controlo ;
 - c) O número de doentes que abandonaram prematuramente o ensaio e os respectivos motivos ;
 - d) Caso os ensaios controlados se tenham desenrolado de acordo com as condições acima referidas, indicação se o grupo de controlo :
 - não recebeu tratamento,
 - recebeu um placebo,
 - recebeu outro medicamento com efeitos conhecidos,
 - recebeu um outro tratamento sem medicamentos ;
 - e) A frequência dos efeitos laterais observados ;
 - f) Informações relativas a doentes que possam apresentar um risco acrescido (por exemplo, idosos, crianças, mulheres grávidas ou com menstruação) ou cujo estado fisiológico ou patológico careça de especial atenção ;
 - g) Parâmetros ou critérios de avaliação da eficácia e resultados em termos dos referidos parâmetros ;
 - h) Uma avaliação estatística dos resultados, quando tal se justifique em virtude da concepção dos ensaios e das variáveis em questão.

4. Nas suas conclusões sobre os dados experimentais, o investigador deve emitir um parecer quanto à segurança do produto em condições normais de utilização, à sua compatibilidade, à sua eficácia e a quaisquer informações úteis relativas às indicações e contra-indicações, posologia e duração do tratamento e aos sintomas clínicos de hiperdosagem. Ao notificar os resultados de um estudo multicêntrico, o investigador principal deve exprimir, nas respectivas conclusões, um parecer sobre a segurança e eficácia do produto experimental em nome de todos os centros.
5. Além disso, o clínico deve indicar sempre as suas observações no tocante a :
 - a) Quaisquer sinais de habituação, dependência ou dificuldades no desmame dos doentes em relação ao medicamento ;
 - b) Quaisquer interacções com outros medicamentos administrados concomitantemente ;
 - c) Critérios que conduzam à exclusão de certos doentes do ensaio ;
 - d) Quaisquer mortes ocorridas durante o ensaio ou no período de observação que se lhe segue.
6. As informações relativas a qualquer nova associação de substâncias medicinais devem ser idênticas às requeridas para os medicamentos novos e comprovar a segurança e eficácia da associação.
7. Deve justificar-se a omissão total ou parcial de dados. Caso se verifiquem resultados imprevistos no decurso dos ensaios, devem efectuar-se e analisar-se novos testes toxicológicos e farmacológicos pré-clínicos.

Caso o medicamento se destine a ser administrado a longo prazo, devem ser dadas informações relativas a qualquer eventual alteração da acção farmacológica na sequência de administrações repetidas, devendo ser igualmente estabelecida a dosagem a longo prazo.

D. Farmacologia clínica

1. *Farmacodinâmica*

Deve ser demonstrada a acção farmacodinâmica correlacionada com a eficácia, incluindo :

- a relação dose-efeito e a respectiva evolução no tempo,
- a justificação da dosagem e das condições de administração,
- se possível, o mecanismo de acção.

Deve ser descrita a actividade farmacodinâmica não relacionada com a eficácia.

A demonstração de efeitos farmacodinâmicos no homem, por si só, não basta para justificar conclusões relativas a um dado efeito terapêutico potencial.

2. *Farmacocinética*

Devem ser descritas as seguintes características farmacocinéticas :

- absorção (velocidade e grau),
- distribuição,
- metabolismo,
- excreção.

Devem ser descritas as características clinicamente significativas, nomeadamente as implicações dos dados cinéticos na posologia, especialmente nos doentes em risco, e as diferenças entre o homem e as espécies animais utilizadas nos estudos pré-clínicos.

3. *Interacções*

Caso o produto seja geralmente administrado concomitantemente com outros medicamentos, devem ser prestadas informações sobre os testes de administração conjunta efectuados por forma a demonstrar eventuais modificações da actividade farmacológica.

Caso haja interacções farmacodinâmicas/farmacocinéticas entre a substância e outros medicamentos e substâncias, como o álcool, a cafeína, o tabaco e a nicotina, susceptíveis de serem tomados simultaneamente, ou caso sejam prováveis as referidas interacções, deve proceder-se à sua descrição e análise, nomeadamente no que respeita à respectiva importância clínica e à relação que tenham com a especificação das interacções constante do resumo das características do produto apresentado em conformidade com o ponto 5.6 do artigo 4ºA da Directiva 65/65/CEE.

E. Biodisponibilidade/bioequivalência

A avaliação da biodisponibilidade deve efectuar-se sempre que necessário (por exemplo, caso a dose terapêutica seja próxima da dose tóxica ou caso testes prévios tenham revelado anomalias que possam estar relacionadas com propriedades farmacocinéticas, como a absorção irregular).

A avaliação da biodisponibilidade deve também efectuar-se caso seja necessária para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos referidos no ponto 8, alíneas i), ii) e iii), do segundo parágrafo do artigo 4º da Directiva 65/65/CEE.

F. Eficácia e segurança clínicas

1. Os ensaios clínicos devem em geral assumir a forma de "ensaios clínicos controlados" e, se possível, aleatórios; qualquer outra modalidade deve ser justificada. O tratamento de controlo utilizado nos ensaios varia consoante os casos e depende igualmente de questões deontológicas; assim, em certos casos, pode ser mais adequado comparar a eficácia de um medicamento novo com a de um medicamento conhecido com valor terapêutico comprovado e não com a de um placebo.

Na medida do possível e em especial nos ensaios em que o efeito do produto não possa ser objectivamente medido, devem adoptar-se medidas de prevenção de erros, como a aleatorização e os ensaios cegos.

2. O protocolo do ensaio deve conter uma descrição pormenorizada dos métodos estatísticos a utilizar, do número de doentes e dos motivos para sua inclusão (incluindo cálculos do valor estatístico de ensaio), do grau de significância a utilizar e uma descrição da unidade de cálculo estatístico. Devem ser documentadas as medidas adoptadas para evitar o enviesamento. A inclusão de um grande número de pessoas num ensaio não deve ser encarada como uma forma de compensar a não execução de um ensaio adequadamente controlado.
3. Não podem ser considerados dados válidos afirmações cientificamente não comprovadas de carácter clínico relativas à eficácia e segurança de um medicamento em condições normais de utilização.
4. O valor dos dados relativos à eficácia e segurança de um medicamento em condições normais de utilização é muito maior caso os referidos dados provenham de vários investigadores competentes que trabalham independentemente uns dos outros.
5. No que respeita às vacinas e soros, o estado imunológico e a idade da população do ensaio, bem como a epidemiologia local assumem uma importância primordial, devendo ser monitorizados durante o ensaio e integralmente descritos.

No que respeita às vacinas vivas atenuadas, os ensaios clínicos devem ser concebidos por forma a que revelem a transmissão potencial do agente imunizante das pessoas vacinadas para as não vacinadas. Caso a transmissão seja possível, deve estudar-se a estabilidade genotípica e fenotípica do agente imunizante.

No que respeita às vacinas e produtos alérgenos os estudos de controlo incluem ensaios imunológicos e, se for caso disso, ensaios de anticorpos.

6. O relatório do perito deve analisar a pertinência dos vários ensaios para a avaliação da segurança e a validade dos métodos de avaliação.
7. Devem ser especificados e analisados todos os efeitos laterais, incluindo os resultados anormais de testes laboratoriais, nomeadamente:
 - em termos do conjunto dos efeitos laterais,
 - em função do carácter, gravidade e causalidade dos efeitos.
8. Deve proceder-se a uma avaliação crítica da segurança relativa, atendendo aos efeitos laterais, no que respeita:
 - à doença a tratar,
 - a outras abordagens terapêuticas,
 - às características específicas de subgrupos de doentes,
 - aos dados pré-clínicos relativos à toxicologia e farmacologia.
9. Devem ser formuladas recomendações quanto às condições de utilização, a fim de se reduzir a incidência de efeitos laterais.

G. Documentação para pedidos de autorização de comercialização em circunstâncias excepcionais

Caso, no que respeita a indicações terapêuticas específicas, o requerente possa demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança terapêuticas em condições normais de utilização, em virtude de:

- o produto em questão estar indicado em situações tão raras que se não pode esperar que o requerente forneça dados completos
ou de

- não ser possível apresentar informações completas no actual estado dos conhecimentos científicos
ou de
- a recolha de tal informação se não coadunar com princípios geralmente aceites de deontologia médica,

poderá ser concedida uma autorização de comercialização caso se verifiquem as seguintes condições :

- a) O requerente proceda, no prazo especificado pelas autoridades competentes, a um programa de estudos bem determinado, cujos resultados irão estar na base de uma reavaliação da relação benefício-risco ;
- b) O medicamento em questão seja de receita obrigatória e apenas possa ser administrado em certos casos sob controlo médico estrito, possivelmente num hospital ou, no que respeita a um produto radiofarmacêutico, por uma pessoa autorizada ;
- c) A bula e quaisquer outras informações médicas chamem a atenção do clínico para o facto de as informações existentes sobre o medicamento em questão serem ainda inadequadas em certos aspectos específicos.

H. Experiência pós-comercialização

1. Caso o medicamento esteja já autorizado noutros países, devem ser apresentadas informações relativamente aos efeitos laterais do medicamento em questão, bem como aos medicamentos com o(s) mesmo(s) princípio(s) activo(s), indicando se possível a sua incidência. Deve ser incluída informação sobre estudos à escala mundial relativos à inocuidade do medicamento.

Para este efeito, considera-se efeito lateral um efeito nocivo e imprevisto que ocorra com as doses normalmente utilizadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou terapêutica de doenças ou para a modificação de uma função fisiológica.

2. No que respeita às vacinas já autorizadas noutros países, deve ser apresentada a informação disponível relativa à monitorização de pessoas vacinadas com vista à avaliação da prevalência da doença em questão, por forma a compará-la com a de pessoas não vacinadas.
 3. No que respeita aos produtos alérgenos deve especificar-se a resposta em períodos de exposição acrescida aos antigénios.
-