

Orientações no âmbito da Agência Europeia do Medicamento recentemente adotadas, com interesse para a avaliação pré-clínica

Em **maio 2016** foi adotada pelo HMPC uma declaração a respeito da contaminação de medicamentos/medicamentos tradicionais à base de plantas por alcaloides pirrolizidínicos, com recomendações transitórias para a gestão do risco e controlo da qualidade.

Esta declaração aborda aspetos de qualidade e de segurança. Em termos de segurança, é declarado como aceitável que, durante um período transitório de 3 anos, o nível de contaminação seja controlado de modo a que a exposição diária aos alcaloides pirrolizidínicos não exceda 1 µg/dia (em lugar de 0.35 µg/dia). Durante este período de 3 anos os fabricantes de medicamentos à base de plantas deverão tomar as ações necessárias à redução do nível de contaminação para níveis conducentes a uma exposição diária máxima de 0.35 µg.

Para consulta da declaração ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2016/06/WC500208195.pdf

Em **abril 2016** foi adotada pelo CHMP a terceira revisão da *guideline* para o desenvolvimento clínico de medicamentos para o tratamento da infeção pelo HIV.

Para além de recomendações relativas ao desenvolvimento clínico, esta *guideline* - *Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV infection* (EMEA/CPMP/EWP/633/02 Rev. 3) - define um conjunto mínimo de estudos de virologia *in vitro*.

Para consulta da *guideline* ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/07/WC500209918.pdf

Em **janeiro 2016** foi adotada pelo CHMP a segunda revisão da *guideline* para a informação principal a incluir no RCM de medicamentos com fator VIII da coagulação derivado do plasma humano e recombinante.

Nesta *guideline* - *Guideline on core SmPC for human plasma derived and recombinant coagulation factor VIII products* (EMA/CHMP/BPWP/1619/1999 rev. 2) - a recomendação para o conteúdo do ponto 4.6 do RCM é a seguinte:

“Animal reproduction studies have not been conducted with factor VIII. Based on the rare occurrence of haemophilia A in women, experience regarding the use of factor VIII during pregnancy and breast-feeding is not available. Therefore, factor VIII should be used during pregnancy and lactation only if clearly indicated.

[Any relevant product specific information should be added.]”

Para o ponto 5.3:

[Product specific] ”

Para consulta da *guideline* ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2016/02/WC500201771.pdf

Em **outubro 2015** foram adotados pelo CHMP um *concept paper* para restringir aos medicamentos de uso veterinário a aplicabilidade da orientação do CPMP/CVMP sobre as limitações do uso de óxido de etileno no fabrico de medicamentos, primeira revisão da *guideline* sobre a avaliação pré-clínica de tolerância local e um *reflection paper* sobre o uso de metil- e propilparabeno como excipientes em medicamentos de uso humano para administração oral.

O *concept paper* relativo ao óxido de etileno - *Concept paper on a Proposal to limit the applicability of the CPMP/CVMP Note for Guidance on Limitations to the Use of Ethylene Oxide in the Manufacture of Medicinal Products (CPMP/QWP/159/01) to veterinary medicinal products* (EMA/CHMP/SWP/211900/2015) - propõe que a *guideline* “*Note for Guidance on Limitations to the Use of Ethylene Oxide in the*

Manufacture of Medicinal Products” (CPMP/QWP/159/01), que define um limite de 1 ppm para o óxido de etileno no produto acabado, deixe de se aplicar a medicamentos de uso humano. Para os medicamentos de uso humano, o limite de óxido de etileno passa a ser determinado com base na *guideline* ICH M7, relativa a limites de impurezas genotóxicas.

Para consulta do *concept paper* ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196752.pdf

Entre outras alterações em relação à versão anterior, a primeira revisão da *guideline* sobre a avaliação pré-clínica de tolerância local - *Guideline on non-clinical local tolerance testing of medicinal products* (EMA/CHMP/SWP/2145/2000 Rev. 1) – passa a incluir, também, orientações relativas a ensaios clínicos com microdoses, reforça a recomendação do uso de métodos alternativos ao uso de animais, quando possível, e incorpora a fotosegurança na avaliação de tolerância ocular e cutânea.

Para consulta da *guideline* ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500197321.pdf

O *reflection paper* relativo ao uso de metil- e propilparabeno como excipientes em medicamentos de uso humano para administração oral – *Reflection paper on the use of methyl- and propylparaben as excipients in human medicinal products for oral use* (EMA/CHMP/SWP/272921/2012) - inclui uma revisão de dados de farmacocinética e toxicidade reprodutiva para o metil- e propilparabeno e conclui o seguinte: (i) o uso de metilparabeno em formulações orais em concentrações até 0,2% não representa um risco, mesmo para a população pediátrica; (ii) para o propilparabeno é proposto um PDE (*Permitted Daily Exposure*) de 2 mg/kg/dia para adultos e população pediátrica, e (iii) devido a ausência de evidência de efeitos relacionados com os parabenos em seres humanos, não se considera necessária inclusão de informação adicional sobre os parabenos na “*Guideline on excipients in the label and package leaflet of medicinal products for human use* (CPMP/463/00 Rev.1)”

Para consulta do *reflection paper* ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/11/WC500196733.pdf

Em **julho 2015** foi adotada a primeira revisão da *guideline* para a informação principal a incluir no RCM de medicamentos com fibrinogénio humano.

Nesta *guideline* - *Guideline on core SmPC for human fibrinogen products* (EMA/CHMP/BPWP/691754/2013 Rev 1) - a recomendação para o conteúdo do ponto 4.6 do RCM é a seguinte:

“The safety of human plasma fibrinogen products for use in human pregnancy and during lactation has not been established in controlled clinical trials.

Clinical experience with fibrinogen products in the treatment of obstetric complications suggests that no harmful effects on the course of the pregnancy or health of the foetus or the neonate are to be expected.

<Pregnancy>

<Breast-feeding>

<Fertility>”

Para o ponto 5.3:

“[Product specific]

[Thrombogenicity testing: Product specific]”

Para consulta da *guideline* ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190206.pdf

Em **junho 2015** foi adotada a primeira revisão da *guideline* para a informação principal a incluir no RCM de medicamentos com colas de fibrinas/hemostáticos derivados do plasma e uma *guideline* para a informação principal a constar no RCM e folheto informativo de medicamentos com fluoreto de sódio (18F).

Na primeira revisão da *guideline* para a informação principal a incluir no RCM de medicamentos com colas de fibrinas/hemostáticos derivados do plasma - *Guideline on core SmPC for plasma-derived fibrin sealant/ haemostatic products*

(EMA/CHMP/BPWP/598816/2010 rev. 1) - a recomendação para o conteúdo do ponto 4.6 do RCM é a seguinte:

“<The safety of fibrin sealant/haemostatic products for use in human pregnancy or during breastfeeding has not been established in controlled clinical trials. Experimental animal studies are insufficient to assess the safety with respect to reproduction, development of the embryo or foetus, the course of gestation and peri-and post-natal development.>

<Pregnancy>

<Breast-feeding>

<Fertility>”

Para o ponto 5.3:

“[Product specific]”

Para consulta da *guideline* ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/06/WC500188566.pdf

Na *guideline* para a informação principal a contar no RCM e folheto informativo de medicamentos com fluoreto de sódio (18F) - *Guideline on core SmPC and Package Leaflet for sodium fluoride (18F)* (EMA/212874/2015) - a recomendação para o conteúdo do ponto 4.6 do RCM é a seguinte:

“Women of childbearing potential

When an administration of radiopharmaceuticals to a woman of childbearing potential is intended, it is important to determine whether or not she is pregnant. Any woman who has missed a period should be assumed to be pregnant until proven otherwise. If in doubt about her potential pregnancy (if the woman has missed a period, if the period is very irregular, etc.), alternative techniques not using ionising radiation (if there are any) should be offered to the patient.

Pregnancy

The use of sodium fluoride (18F) is contraindicated in pregnant women due to the radiation exposure to the foetus (see section 4.3.)

Breastfeeding

Before administering radiopharmaceuticals to a mother who is breastfeeding consideration should be given to the possibility of delaying the administration of radionuclide until the mother has ceased breastfeeding, and to what is the most

appropriate choice of radiopharmaceuticals, bearing in mind the secretion of activity in breast milk. If the administration is considered necessary, breastfeeding should be interrupted for 12 hours and the expressed feeds discarded.

Close contact with infants should be restricted during the initial 12 hours following injection.

Fertility

No studies on fertility have been performed.”

Para o ponto 5.3:

“Toxicological studies with Sprague-Dawley rats have demonstrated that with a single intravenous injection of sodium fluoride (18F) and 5 mL/kg no deaths were observed. This product is not intended for regular or continuous administration.

Mutagenicity studies and long-term carcinogenicity studies have not been carried out.”

Para consulta da *guideline* ver:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2015/07/WC500190086.pdf