

Relatório de PDE

(Permitted Daily Exposure /
Exposição Diária Permitida)

34

Rosana Mastellaro
e Diego Silva



SINDUSFARMA



SINDUSFARMA

**Relatório de PDE
(Permitted Daily Exposure /
Exposição Diária Permitida)**

Rosana Mastellaro
Diego Silva

Volume

34

2022

Mensagem da Diretoria

A Diretoria do SINDUSFARMA tem a satisfação de oferecer ao público o manual eletrônico "Relatório de PDE – Permitted Daily Exposure / Exposição Diária Permitida".

Este guia trata dos aspectos básicos que devem ser avaliados pelos colaboradores da Indústria Farmacêutica ao receber os relatórios de toxicologistas para a validação de limpeza de seus processos produtivos.

O objetivo é o de auxiliar as empresas associadas, seus profissionais e demais interessados a melhor avaliar os conceitos do tema, incorporando-os aos processos da Qualidade, para assim manter o elevado padrão dos medicamentos comercializados no Brasil.

Este valioso material se soma à série de volumes sobre os variados temas de interesse do setor industrial farmacêutico publicados pelo SINDUSFARMA, com o objetivo de colaborar e apoiar as empresas associadas aos processos de capacitação e treinamento, como parte do esforço maior de desenvolvimento e educação continuada de seus profissionais.

Nelson A. Mussolini

Presidente Executivo

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro)**

Guia 34 [livro eletrônico] : Relatório de PDE : (Permitted Daily Exposure / Exposição Diária Permitida) / [organização Diego Xavier da Silva ; coordenação Rosana Mastellarro]. -- São Paulo, SP : Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos, 2022.

PDF

Bibliografia.1

ISBN 978-85-60162-76-5

1. Controle de qualidade - Normas 2. Medicamentos - Normas
3. Produtos farmacêuticos 4. Relatórios técnicos - Manuais 5.
Toxicidade - Testes - Pesquisa I. Silva, Diego Xavier da.
II. Mastellarro, Rosana.

22-94307

CDD-615.1

Índices para catálogo sistemático:

1. Relatório de PDE : Toxicidade : Controle de qualidade :
Farmacologia 615.1
Eliete Marques da Silva - Bibliotecária - CRB-8/9380

Número de ISBN

978-85-60162-76-5

DISCLAIMER

Proibida a reprodução total ou parcial do material, por qualquer meio, sem a devida autorização. Caso seja autorizado, deve-se obrigatoriamente mencionar a fonte. Direitos exclusivos do SINDUSFARMA – Sindicato da Indústria de Produtos Farmacêuticos.

Apresentação

O conceito de avaliação toxicológicas para validação de limpeza foi um dos pontos de destaque do novo marco regulatório de Boas Práticas de Fabricação (BPF), preconizado pela RDC nº 301/2019 e pela IN nº 47/2019.

O SINDUSFARMA, fiel à sua missão de defender seus associados e transmitir conhecimento atualizado a todos os profissionais, apresenta o manual eletrônico "Relatório de PDE – Permitted Daily Exposure / Exposição Diária Permitida".

O SINDUSFARMA acredita que este guia é uma referência valiosa para seguir os padrões de Boas Práticas de Fabricação de Medicamentos, contribuindo para que as empresas implementem meios cada vez mais eficazes de garantir a segurança de seus produtos e dos consumidores.

Registramos, nesta oportunidade, os agradecimentos a todos que estruturam e desenvolveram este compêndio.

Rosana Mastellaro

Diretora de Assuntos Técnicos e Inovação

Colaboraram com a construção deste material

- Everson Andrade
- Bianca Ferrucio Zandonay
- Izabel Vianna Villela
- Carlos Eduardo Matos dos Santos

Coordenação

- Rosana Mastellaro
- Diego Silva

Quer fazer parte deste time?

Contribua para o aprimoramento deste Manual compartilhando suas impressões e sugestões através do e-mail **qualidade@sindusfarma.org.br**.

Sumário

1. Objetivo do documento.....	3
2. Definições.....	7
3. Relatório de PDE.....	11
3.1. Resumo/Conclusão:	12
3.2. Informações gerais da substância	13
3.2.1. Características físico-químicas.....	13
3.2.2. Informações farmacológicas	14
3.3. Revisão de literatura	14
3.4. Dados não-clínicos.....	15
3.5. Dados clínicos.....	15
3.6. Seleção do efeito crítico	15
3.7. Seleção do ponto de partida (POD)	16
3.8. Cálculo dos valores de PDEs.....	17
3.9. Referências	18
3.10. Nome e credenciais relevantes dos especialistas	18
4. Avaliação dos riscos relacionados aos relatórios de PDE.....	23
4.1. Considerações acerca de relatórios PDE.....	23
4.2. Relatórios de PDE para agentes de limpeza	23
5. Referências.....	27

Objetivo do documento

1. Objetivo do documento

Orientar empresas farmacêuticas na avaliação dos relatórios de PDE a serem utilizados na validação de limpeza dentro do escopo da RDC 301/2019 e IN nº 47 de 21 de agosto de 2019.

O guia descreve os principais tópicos que devem ser abordados em um relatório PDE, a forma e a ordem como essas informações serão apresentadas pode variar a critério do toxicologista responsável.

Particularidades de ativos podem alterar a forma como os itens serão abordados no relatório, não havendo necessidade de justificativa de inclusão e/ou exclusão item a item. No entanto, deve-se sempre discutir as lacunas de informações toxicológicas independentemente da classe química ou terapêutica

Definições

2. Definições

ADE (Acceptable Daily Exposure ou Exposição Diária Aceitável): no âmbito deste documento podemos considerar como sinônimo de PDE.

PDE (Permitted Daily Exposure ou Exposição Diária Permitida): dose de uma substância química improvável de causar efeitos adversos à saúde do consumidor considerando-se a possibilidade de exposição diária do indivíduo ao longo de toda sua vida.

NOAEL (No Observed Adverse Effect Level ou Nível Sem Efeito Adverso Observado): a maior concentração ou dose de uma substância na qual não há aumento biologicamente significativo na frequência ou severidade de nenhum efeito adverso em humanos ou animais expostos.

NOEL (No Observed Effect Level ou Nível Sem Efeito Observado): a maior concentração ou dose de uma substância na qual não há aumento biologicamente significativo de nenhum efeito em humanos ou animais expostos.

LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level ou Menor Nível de Efeito Adverso Observado): a menor concentração ou dose de uma substância na qual há aumento biologicamente significativo na frequência ou severidade de efeitos adversos em humanos ou animais expostos.

LOEL (Lowest Observed Effect Level ou Menor Nível de Efeito Observado): a menor concentração ou dose de uma substância na qual há aumento biologicamente significativo de efeitos em humanos ou animais expostos.

TTC – THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN (limiar ou nível de preocupação toxicológica): é um nível de ingestão ou exposição que apresenta um risco negligenciável à saúde humana, mesmo na ausência de dados toxicológicos específicos da substância.

Benchmark dose: dose que corresponde a níveis de resposta referente a um efeito específico próximo ao início da escala de dados observada.

Abordagem read-across: utilização de dados de substâncias relacionadas para preencher lacunas nos dados sobre a substância de interesse.

Ponto de partida (Point of Departure; POD): dose selecionada a partir de estudos pré-clínicos ou clínicos, a qual será submetida à aplicação de fatores de incerteza e ajuste de peso corpóreo para o cálculo de PDE. A unidade a ser utilizada na equação para o cálculo do PDE deve ser mg/kg de peso corpóreo/dia para estudos pré clínicos e mg/dia para estudos clínicos.

Efeito Crítico: os indicadores mais sensíveis de efeitos adversos em estudos pré-clínicos, ou efeitos terapêuticos e/ou adversos em estudos clínicos, utilizados para a seleção do Ponto de partida, a menos que haja evidências claras de que os efeitos observados em animais não são relevantes para humanos.

Desfecho toxicológico (endpoint): resultado ou efeito monitorado por um estudo toxicológico;

Predição in sílico: Resultados ou previsões de ocorrência de determinado efei-

to obtidos através modelos computacionais ou softwares em toxicologia (por modelos de read-across, relações quantitativas estrutura-atividade ou QSAR, alertas estruturais, e outros).

FISPQ: A FISPQ - ficha de informações de segurança de produtos químicos - é um documento no qual o fornecedor de produtos químicos deve apresentar os riscos associados ao manejo de tal substância, seja no transporte, manuseio propriamente dito, armazenagem e ações de emergência que o usuário deve saber possibilitando a ele tomar as medidas necessárias relativas à segurança, saúde e meio ambiente.

Estudos de toxicidade não clínica: Avaliação de toxicidade realizada previamente aos estudos em humanos.

Estudos de toxicidade clínica: Avaliação de toxicidade realizada em humanos.

Estudo clínico controlado: estudos que comparam um grupo de participantes que não é exposto ao fator de intervenção (grupo controle) ao grupo de participantes expostos para eliminar ou reduzir os efeitos de variáveis não relacionadas à medicação em estudo.

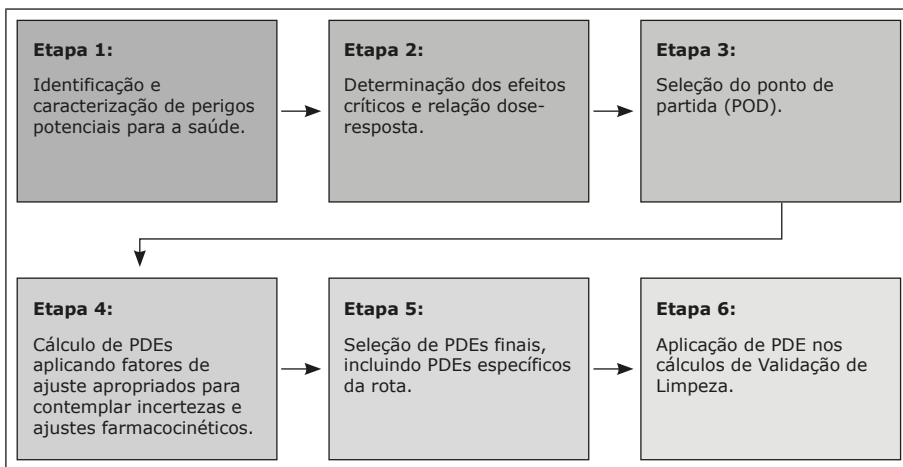
Relatório de PDE

3. Relatório de PDE

O relatório de PDE deve ser elaborado de acordo com os guias PI046-1 GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES, PIC/S, 1 July 2018, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 01/02/2020) e EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2014. CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use / CVMP - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/CVMP/ SWP/169430/2012, disponível em https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-setting-health-based-exposure-limits-use-risk-identification-manufacture-different_en.pdf (acesso em 01/02/2020), devendo incluir as informações detalhadas nos próximos itens.

A elaboração do relatório de PDE sustenta-se a partir de 6 etapas apresentadas no fluxograma a seguir.

Figura 01 – Seis etapas de um relatório de PDE: da elaboração à aplicação.



Fonte: Adaptado de SEHNER et al., 2019

As três primeiras etapas são tipicamente realizadas como um processo de pensamento único. A identificação de perigo para caracterização de riscos potenciais para a saúde é realizada revisando todos os dados e avaliando sua relevância, precisão e aplicabilidade para os pacientes.

É essencial para a elaboração de um relatório de PDE, com cálculos de qualidade, que o especialista que está realizando o estudo identifique os efeitos críticos e seleccione os PODs associados a eles. São observados os efeitos críticos da

exposição não intencional a todas as populações de pacientes, que podem ser diferentes dos efeitos críticos da terapia em uma subpopulação definida.

Além disso, os efeitos críticos podem ser diferentes de acordo com as vias de administração, especialmente nos casos em que os efeitos são locais e não são sistêmicos por natureza. Tais pontos são discutidos ao longo do guia.

Na quarta etapa, a aplicação de fatores de ajuste deve ser criteriosamente justificada, contemplando as incertezas associadas à extrapolação de dados experimentais para a exposição humana esperada. Caso mais de um efeito crítico seja identificado, a PDE deve ser calculada para cada um.

Na quinta etapa, o valor de PDE final é selecionado para cada via de administração pertinente ao IFA. O valor de PDE mais baixo ou o mais relevante será selecionado e indicado para uso nos cálculos de limites residuais nos estudos de validação de limpeza. No entanto, deve-se dar prioridade para PDEs calculados a partir de estudos de longo prazo, os quais derivam PODs menores e sujeitos à aplicação de fatores de incerteza menores em relação aos estudos de curto prazo. Ao final, na conclusão do relatório, deve-se justificar a escolha do valor de PDE final dentre os valores de PDE calculados para o IFA avaliado.

Por fim, a última etapa consiste na aplicação do resultado do cálculo de PDE na validação de limpeza, uma vez que o valor de PDE não é o limite que deverá ser colocado como critério de aprovação para a limpeza nas áreas produtivas. O resultado deve fazer parte da matriz de validação da empresa, junto aos demais resultados já estabelecidos (cálculos de carreamento entre lotes, solubilidade, dificuldade na lavagem - capacidade de remoção, capacidade do processo, entre outros).

A seguir estão descritos os tópicos que devem ser abordados nos relatórios de PDE. A ordem e a forma como estas informações serão apresentadas podem variar conforme quem está emitindo o relatório.

3.1. Resumo/Conclusão:

O relatório deve ser iniciado com um sumário, podendo ser adotado o modelo disponível no documento PIC/S:

OBS.: ao se utilizar o modelo sugerido como ponto de partida, as empresas devem se atentar para o fato de que apenas assinalar as caixas de opções, para os perigos identificados, pode não ser adequado para a interpretação do conjunto de dados, uma vez que o cálculo de PDE não se resume a uma simples resposta: "sim" ou "não". Porém, tal procedimento pode ser importante para justificar a priorização de análise de uma molécula. O resumo deve apresentar uma parte descritiva dos efeitos críticos e o racional para determinação de PDE.

Figura 02 – Modelo oferecido como ponto de início para apresentação do relatório de PDE

ANNEX			
PDE Determination Strategy			
Company Name			
Company Address			
Expert Name And Signature		Date ____/____/____	
Assessment Review Date			
Chemical Name/s			
Hazards Identified	YES	NO	UNKNOWN
- Genotoxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Reproductive developmental toxicant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Carcinogem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- Highly sensitizing potential	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Basis for the PDE			
Justification for selection of "lead" critical effect used for final PDE calculation NOAEL and applied adjustment factors upon which the PDE is based			
Reference(s)			
Publication(s) used to identify the critical effect and dose			
Summary of the Expert CV			

3.2. Informações gerais da substância:

A seguir, são sugeridas características físico-químicas e informações farmacológicas a serem incluídas no relatório, sempre que relevantes. Devem ser incluídas todas as informações disponíveis, sendo consideradas as particularidades de cada substância como extratos vegetais e vitaminas, por exemplo. O importante é que a substância que está sendo analisada esteja bem caracterizada, de forma a não ser confundida com outras substâncias.

3.2.1. Características físico-químicas:

- Estrutura química;

- Nome do composto;
- Número do CAS;
- Nome IUPAC;
- Fórmula e peso molecular;
- Número (ou Código) de identificação da substância pela empresa;
- Outros dados físico-químicos relevantes.

3.2.2. Informações farmacológicas:

- Mecanismo de ação farmacológica;
- Indicações terapêuticas.

3.3. Revisão de literatura:

Para realização do cálculo de PDE é necessário que o toxicologista esteja de posse de todas as informações disponíveis sobre toxicologia e farmacocinética do ativo. Para tanto, deve ser realizada uma revisão exaustiva da literatura, buscando todos os dados clínicos e não clínicos sobre o ativo. Essa revisão deve ser registrada no relatório, incluindo:

- Descrição de todas as bases de dados¹ consultadas, os termos utilizados e o período em que foi feita a revisão bibliográfica. O relatório deve refletir de maneira transparente os resultados da busca, que deve ter sido realizada de maneira exaustiva, ou seja, busca em todas as bases de dados disponíveis esgotando as opções de combinações de termos;
- A etapa de identificação do perigo não pode ser realizada de maneira superficial, devendo contemplar todas as informações toxicológicas disponíveis, devendo ir além da ficha FISPQ e da bula;

⁽¹⁾Na publicação PI052-1 "Inspection of health based exposure limit (HBEL) assessments and use in Quality Risk Management", June, 2020, item 5, número 6, existem algumas bases de dados apresentadas como exemplo, seriam elas:

- European Public Assessment Reports: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/field_ema_web_categories%25253Aname_field/Human/ema_group_types/ema_medicine_en
- Summary of Product Characteristics (SmPC): <https://www.medicines.org.uk/emc/>
- Toxnet: <https://toxnet.nlm.nih.gov/>
- Toxicity Reference Database (ToxRefDB): <https://catalog.data.gov/dataset/toxicity-reference-database-bcf19>
- Aggregated Computational Toxicology Online Resource (ACToR): <https://www.epa.gov/chemical-research/actor>
- Integrated Risk Information System (IRIS): <https://www.toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/iris.htm>
- Occupational Exposure levels (OELs) derived by competent authorities or originator to ensure workers safety (WHO, OSHA, MAK) ECHA database of registered compound data: <https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/registered-substances>

- Descrição de lacunas de dados nos estudos avaliados como, por exemplo, ausência de resultados de estudos crônicos, resultados em apenas uma espécie, ausência de informações em órgãos específicos;
- Descrição dos critérios para realização da análise crítica e seleção dos estudos relevantes para o relatório de PDE.

3.4. Dados não-clínicos:

Descrever todos os estudos não clínicos avaliados para a construção do relatório incluindo, sempre que disponíveis, mas não se limitando a:

- Farmacocinética e farmacodinâmica;
- Dados de estudos de toxicidade não clínica:
 - a) Toxicidade aguda;
 - b) Tolerância local;
 - c) Sensibilização dérmica;
 - d) Toxicidade doses repetidas;
 - e) Genotoxicidade;
 - f) Carcinogenicidade;
 - g) Toxicidade reprodutiva e para o desenvolvimento.

3.5. Dados clínicos:

Descrever todos os estudos clínicos avaliados para a construção do relatório incluindo, sempre que disponíveis e considerados relevantes, mas não se limitando a:

- Farmacocinética e farmacodinâmica;
- Dados de estudos clínicos:
 - a) Estudos clínicos controlados;
 - b) Doses terapêuticas humanas: incluir todas as indicações; vias de administração e população de pacientes, incluindo grupos/populações suscetíveis, se aplicável; menores doses farmacologicamente ativas; efeitos adversos em estudos clínicos/no uso terapêutico, incluindo os alertas, contraindicações e precauções e dados sobre gravidez e lactação, quando disponíveis.

3.6. Seleção do efeito crítico:

Com base nos resultados de todos os estudos avaliados, o toxicologista deve determinar qual é / quais são o(s) efeito(s) crítico(s) do ativo. O relatório deve incluir a descrição do racional para identificação dos efeitos críticos pré-clínicos e clínicos, devendo ser considerados os seguintes pontos:

- É de suma importância avaliar a relevância para a espécie humana dos achados provenientes de estudos pré-clínicos;
- Em estudos clínicos, deve-se ter cautela na interpretação de um efeito crítico em pacientes, considerando-se a possibilidade de o mesmo ser devido a uma doença subjacente;
- Ao avaliar dados de relatório de estudo de caso, deve-se confirmar que não existem fatores confundidores. Um fator confundidor é uma limitação intrínseca de estudos observacionais, mas tem baixa probabilidade de ocorrer em grandes estudos controlados e randomizados bem delineados. No entanto, ocasionalmente, estudos com espaço amostral pequeno podem apresentar fatores confundidores devido ao acaso se os grupos de tratamento não forem balanceados quanto às características basais dos participantes, ou seja, se a randomização não tiver sido bem sucedida.

Por exemplo, um medicamento pode apresentar falsa redução da pressão arterial se os participantes do grupo tratado tiverem apresentado níveis mais altos de pressão arterial antes da intervenção em relação ao grupo controle;

- Deve-se sempre considerar a relevância de efeitos locais quando os dados são extrapolados para outra via de administração onde esse efeito possa não ser aplicável.

Por exemplo, não se pode usar o efeito de diarreia para laxativos administrados por via oral, sem considerar que os efeitos da contaminação cruzada em uma droga de administração intravenosa podem ser completamente diferentes;

- É essencial identificar a ocorrência de efeitos que são secundários ao endpoint sob avaliação, como no caso de efeitos embrio-fetais secundários à toxicidade materna em estudos de toxicidade para o desenvolvimento;
- O modo de ação e ação farmacológica devem ser sempre considerados, especialmente para efeitos potenciais para os quais não tenham sido realizados estudos (ex.: potencial de toxicidade embrio-fetal, efeitos para o desenvolvimento, efeitos carcinogênicos).

Exemplo: "O principal efeito considerado como crítico foi a cardiotoxicidade. Para a seleção desse efeito crítico foram consideradas a ocorrência de efeitos adversos em doses baixas, a severidade do efeito adverso e a relevância da espécie utilizada em relação ao homem".

3.7. Seleção do ponto de partida (POD):

Com base no(s) efeito(s) crítico(s) encontrado(s), devem ser selecionados os valores de ponto de partida que serão incorporados na fórmula PDE. O relatório deve descrever o racional para seleção do Ponto de Partida (NO(A)EL, LO(A)EL, dose terapêutica ou outra abordagem alternativa) para os efeitos críticos, considerando relação dose-resposta, duração do estudo, qualidade e robustez do estudo, entre outros. Devem ser considerados para esta seleção:

- O POD não deve ser selecionado somente com base em dados pré-clínicos de toxicidade; os dados humanos (atividade farmacológica, doses terapêuticas

humanas, efeitos adversos, etc.) devem sempre ser considerados em paralelo, quando existirem;

- Doses que não são administradas em dias consecutivos devem ser extrapoladas para doses diárias, por exemplo: se o tratamento ocorreu durante 1 mês, com 3 administrações por semana, deve-se somar a dose total administrada no período e dividir por 30;
- Quando um efeito crítico é observado em um estudo pré-clínico, deve-se selecionar o NOAEL do estudo mais longo, sempre considerando a qualidade e robustez do estudo. Dados de DL50 não devem utilizados como POD;
- Deve-se considerar as diferentes vias de administração (por exemplo: não é recomendado usar um POD de via IV para cálculo de PDE de um medicamento de uso oral, quando existir um POD igualmente adequado para a via oral);
- Abordagens alternativas ao uso de NOAEL, como a de Benchmark dose também podem ser utilizadas conforme julgamento do toxicologista;
- Não se deve utilizar um POD a partir de um valor de NOAEL obtido por predição in silico, embora o TTC e read-across possam ser aplicados em situações específicas criteriosamente avaliadas caso a caso.
- A abordagem TTC pode ser aplicada mediante criteriosa avaliação especificamente em situações nas quais existem limitações de informações. Por exemplo: para substâncias que apresentam potencial genotóxico sem um limiar definido de ação (sem uma dose resposta evidente) e quando não se conhece o perfil carcinogênico; para substâncias sem dados de toxicidade sub-crônica ou crônica para as quais se aplica o TTC de toxicidade geral.
- No caso de ausência de dados de toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento de um produto específico e quando existem dados apropriados sobre a toxicidade reprodutiva e do desenvolvimento de compostos relacionados, pode ser utilizado o perfil específico da classe para identificação de risco, sendo adotada uma abordagem read-across.

Exemplo: "Para a derivação dos PODs, foram selecionados quatro estudos pré-clínicos correspondentes aos tratamentos mais longos e/ou que apresentaram valores de NOAEL mais baixos relacionados aos efeitos críticos identificados. Adicionalmente, foi selecionado um estudo clínico, a partir do qual o POD foi a única dose testada, correspondente à mínima dose terapêutica".

3.8. Cálculo dos valores de PDEs:

O valor de PDE deve ser calculado para todos os pontos de partida selecionados. O relatório deve descrever os cálculos das PDEs para os efeitos críticos, incluindo a extrapolação para um peso padrão de 50 kg e o racional para seleção dos fatores de incerteza. Na realização do cálculo, devem ser considerados:

- Para estudos clínicos, não se deve fazer correção pelo peso quando a dose estiver expressa em mg/dia, sem ajuste necessário, uma vez que a espécie-alvo foi analisada;
- A extrapolação deve sempre considerar a diferença de biodisponibilidade entre as vias de administração, utilizando os fatores de ajustes adequados;

- É necessário cautela para evitar Double-dipping (dupla contagem) nos fatores de ajustes, por exemplo, não se deve considerar potencial de toxicidade severa em mais de um fator de incerteza, como nos fatores F4 e F5;
- Caso um valor de NOAEL reportado contemple efeitos farmacológicos, os quais não são considerados efeitos adversos para o paciente em tratamento, deve-se aplicar um fator de incerteza adequado ao POD, já que o efeito terapêutico de um IFA contaminante será um efeito adverso no medicamento contaminado.
- Descrever o racional para decisão de PDE final (preferencialmente, PDEs específicos para cada via de administração pertinente). Para essa decisão, devem ser considerados:
 - Não se deve atribuir uma PDE padrão caso existam dados suficientes para a definição de uma PDE específico baseado em saúde;
 - Os valores de PDE não devem ser iguais ou maiores do que as doses terapêuticas diárias humanas;
 - As PDEs não devem ser calculadas com base em toxicidade aguda/DL50;
 - Os valores de PDEs devem ser calculados para diferentes vias de administração, tendo em vista as diferenças na biodisponibilidade entre as vias. Considerando os cálculos a serem realizados para validação de limpeza, é importante ter valores de PDEs calculados para as vias de administração dos produtos que compartilham a rota de fabricação.

Exemplo: "O valor de PDE final foi selecionado por ter sido o menor PDE calculado, visando uma abordagem mais conservadora. Além disso, o valor de PDE selecionado foi obtido a partir de um estudo realizado pelo período de tratamento mais longo, sendo este pela via oral em ratos, o qual foi considerado relevante e suficientemente robusto para a presente avaliação".

3.9. Referências:

Todas as referências avaliadas para elaboração do relatório PDE devem ser devidamente referenciadas no relatório.

- É imprescindível que as referências utilizadas sejam rastreáveis e estejam disponíveis a qualquer momento para atender à solicitação das autoridades sanitárias e regulatórias. Exemplos: disponibilização do arquivo em PDF do estudo original e/ou link de acesso ao site no qual o documento pode ser consultado;
- Os dados devem ser referenciados por meio de citação das publicações, de maneira clara e completa, incluindo estudos internos não publicados.

3.10. Nome e credenciais relevantes dos especialistas:

O relatório PDE deve ser elaborado por toxicologista com experiência nesse tipo de cálculo. O relatório deve trazer as seguintes informações:

- C.V. do(s) especialista(s) responsável(is) pelo documento (toxicologistas

qualificados), contemplando credenciais relevantes: conhecimento técnico e científico, experiência prática. Abaixo citam-se qualificações desejáveis para os especialistas para os cálculos de PDEs:

- a) Graduação (acadêmica) em farmácia, biomedicina, biologia ou outras disciplinas relacionadas;
- b) Expertise relacionada à toxicologia: treinamento/orientação/mentoria na condução de avaliação de perigo de substâncias químicas;
- c) Experiência na determinação dos LBES (limites de exposição baseados em saúde) como OEL (limite de exposição ocupacional) e PDE (exposição diária permitida).
- d) Ressalta-se que o autodidatismo por parte de profissionais não toxicologistas (funcionários da GQ e validação, entre outros) não é suficiente para determinação da PDE.

Avaliação dos riscos relacionados aos relatórios de PDE

4. Avaliação dos riscos relacionados aos relatórios de PDE

No decorrer do texto que compõe este guia, foram apresentados requisitos considerados essenciais para a avaliação de um relatório de PDE, a fim de determinar se possui qualidade suficiente para embasar a definição dos limites de exposição baseados em saúde.

Possíveis lacunas nos relatórios também foram apresentadas, de forma que a atenção dos avaliadores é de suma importância para a aprovação final dos estudos. Além disso, a comprovação da expertise do toxicologista garante que a metodologia dos estudos e a completude do conjunto de estudos apresentados sejam avaliadas adequadamente.

Alguns itens, apresentados na sequência, auxiliam como indicativo de confiabilidade dos relatórios, são eles:

- Elaboração por profissional toxicologista com currículo compatível com os requisitos do PIC/s e experiência evidenciada no CV apresentado;
- Processo de revisão por pares ou por comitês institucionais qualificados;
- Atendimento aos requisitos e diretrizes do PIC/s e guias internacionalmente reconhecidos;
- Rastreabilidade e qualidade científica adequados aos dados apresentados.

4.1. Considerações acerca de relatórios PDE:

A depender da substância química que está sendo avaliada (vitaminas, ativos sintéticos, fitoterápicos, agentes de limpeza, lubrificantes, entre outros) o relatório pode sofrer adaptações ou melhorias que permitam contemplar as particularidades de cada substância e, por fim, apresentar diferenciações em relação a este guia.

Tais diferenciações devem ser avaliadas de acordo com o Sistema da Garantia da Qualidade implantado na empresa.

4.2. Relatórios de PDE para agentes de limpeza:

Atualmente, os cálculos de limites aplicados para agente de limpeza ainda são os mesmos apresentados nas literaturas usuais de validação de limpeza como, por exemplo, o Guia Relacionados à Garantia da Qualidade, que inclusive utiliza dados de toxicologia aguda (LD50) para cálculo.

No entanto, existe uma forte tendência para seguir com a avaliação de PDEs para agentes de limpezas usuais, o que permitiria uma análise do ponto de vista toxicológico dos residuais de detergente. Caso não seja possível estabelecer limites seguros de resíduos, deve ser realizada uma análise de risco para substituir o agente de limpeza, se necessário.

Referências

5. Referências

1. PIC/S. 2018. PI046-1 GUIDELINE ON SETTING HEALTH BASED EXPOSURE LIMITS FOR USE IN RISK IDENTIFICATION IN THE MANUFACTURE OF DIFFERENT MEDICINAL PRODUCTS IN SHARED FACILITIES, PIC/S, 1 July 2018, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 01/02/2020).
2. PIC/S. 2020. PI052-1 INSPECTION OF HEALTH BASED EXPOSURE LIMIT (HBEL) ASSESSMENTS AND USE IN QUALITY RISK MANAGEMENT, PIC/S, 1 June 2020, disponível em <https://www.picscheme.org/en/publications> (acesso em 20/06/2020);
3. EMA - EUROPEAN MEDICINES AGENCY. 2014. CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use / CVMP - Committee for Medicinal Products for Veterinary Use. Guideline on setting health-based exposure limits for use in risk identification in the manufacture of different medicinal products in shared facilities. EMA/CHMP/ CVMP/ SWP/169430/2012.
4. ABNT NBR 14725-4, Produtos químicos — Informações sobre segurança, saúde e meio ambiente Parte 4: Ficha de informações de segurança de produtos químicos (FISPQ), 2009.
5. SEHNER, C., SCHWIND, M., TUSCHL, G., BARLE LOVSIN, E. What to consider for a good quality PDE document?, *Pharmaceutical Development and Technology*, 2019. DOI: 10.1080/10837450.2019.1592188.
6. Anvisa. 2020 - NOTA TÉCNICA Nº 276/2020/SEI/COIME/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA - Relatório de Limite de Exposição baseado em saúde



SINDUSFARMA

ISBN 978-85-60162-76-5



9 788560 162765