

**Portaria n.º 321/92, de 8 de Abril<sup>1</sup>**  
**Ensaio analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos**  
**(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto)**

Tendo em vista a harmonização do direito interno relativo aos medicamentos de uso humano com as directivas comunitárias sobre a mesma matéria, o Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, disciplina, entre outras questões, a introdução de medicamentos no mercado.

Contudo, este diploma obriga à sua regulamentação, nomeadamente no que respeita aos ensaios físico-químicos, biológicos, toxicológicos, farmacológicos e clínicos.

Com o presente diploma visa-se, portanto, regulamentar aquela matéria de forma harmonizada com a Directiva n.º 91/507/CEE, de 18 de Julho, incluindo disposições de carácter geral aplicáveis a todas as categorias de medicamentos, bem como disposições especiais adicionais relativas aos radiofármacos ou aos medicamentos biológicos como as vacinas, toxinas, produtos alergénios e os medicamentos derivados do sangue ou do plasma humano.

Assim, nos termos do n.º 8 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro:

Manda o Governo, pelo Ministro da Saúde, o seguinte:

1.º

A realização dos ensaios analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos de medicamentos para uso humano deve observar os princípios definidos pelas normas técnicas constantes do anexo a esta portaria, que dela faz parte integrante.

2.º

Os requerentes, ao instruírem o processo de pedido de autorização de introdução de medicamentos no mercado, devem observar as determinações relativas à qualidade, segurança e eficácia dos mesmos.

3.º

Os elementos e documentos que acompanham os pedidos formulados nos termos do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, devem ser apresentados em três partes, em conformidade com os requisitos constantes do anexo a este diploma.

4.º

Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de lhe serem favoráveis ou não, e todos os elementos respeitantes a qualquer teste ou ensaio fármaco-toxicológico ou clínico do medicamento, incompleto ou interrompido.

5.º

Após a concessão da autorização, devem ser enviadas às autoridades competentes informações sobre quaisquer alterações dos dados constantes do processo, novas informações que não constem do pedido original e todos os relatórios de farmacovigilância.

---

<sup>1</sup> Alterado pela Declaração de Rectificação n.º 109/92, de 14 de Julho, publicado no DR n.º 175 Série I-B, de 31 de Julho de 1992

## 6.º

Os requisitos específicos adicionais aplicáveis aos medicamentos biológicos são também aplicáveis aos medicamentos obtidos através dos métodos e processos biotecnológicos referidos nos n.ºs 1 e 2.1 do anexo ao Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro.

Ministério da Saúde.

Assinada em 12 de Março de 1992.

O Ministro da Saúde, *Arlindo Gomes de Carvalho*.

**ANEXO**

**Normas a que devem obedecer os ensaios analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos dos medicamentos de uso humano.**

**1.ª PARTE****Ensaio analítico (físico-químico, farmacotécnico e biológico)**

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 Portuguesa, da Farmacopeia Europeia ou da de outro 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, relativos à composição qualitativa e quantitativa nos termos do n.º 9 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, 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 de:

Substâncias activas;

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 e outros;

Componente(s) destinados a serem ingeridos ou administrados ao doente que fazem parte do revestimento externo de medicamentos como cápsulas, cápsulas de gelatina, cápsulas rectais e outras.

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

1.2 - No que respeita aos conjuntos de radiofármacos (kits) que devem ser radiomarcados depois de fornecidos pelo fabricante, considera-se substância activa o componente da formulação destinado a transportar ou ligar o radionúclido. Deve ser indicada a fonte do radionúclido. Devem ser igualmente especificados quaisquer compostos essenciais para a marcação.

No que respeita aos geradores, devem ser consideradas substâncias activas quer os radionúclidos originais, quer os seus produtos de transformação.

2 - Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições:

No que respeita às substâncias constantes da Farmacopeia Portuguesa ou, caso dela não constem, da Farmacopeia Europeia ou da de outro Estado membro, 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, da denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem ou do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outro elementos pertinentes;

No que respeita às matérias corantes, a denominação e número do código constantes na legislação portuguesa.

3 - Composição quantitativa.

3.1 - Por forma a especificar a «composição quantitativa» das substâncias activas 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 substância.

Especificar-se-ão unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso a OMS 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 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 substância activa contida 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 substância activa contidas no número de gotas correspondente a 1 g de preparação;

No que respeita aos xaropes, emulsões, granulados e outras formas farmacêuticas para serem administradas através de quantidades bem determinadas, a massa ou unidade de actividade biológica de cada substância activa por medida.

3.2 - As substâncias activas presentes na forma de compostos ou derivados devem ser descritas 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 uma substância activa, objecto de um primeiro pedido de autorização de introdução no mercado, a composição quantitativa de uma substância activa que seja um sal ou hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa ou das fracções activas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos posteriormente utilizados deve ser expressa na mesma forma no que respeita à mesma substância activa.

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 das substâncias activas em função da massa das fracções activas, constante no n.º 3.3, pode não ser aplicável aos radiofármacos. No que respeita aos radionúclidos, 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 galénico.

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. Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico.

4.2 - No que respeita aos radiofármacos, 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 da alínea b) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, deve ser redigida por forma 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 que se possa apreciar se os processos empregados na obtenção das formas farmacêuticas são susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes;

No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as precauções a adoptar para garantir a homogeneidade do produto acabado;

A fórmula real de fabrico e elementos quantitativos de todas as substâncias utilizadas, podendo, todavia, as quantidades de excipiente ser 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 ensaios 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 conjuntos de radiofármacos (kits), a descrição do modo de preparação deve também abranger informações relativas ao fabrico dos conjunto e ao respectivo tratamento final recomendado com vista à produção do medicamento radioactivo.

No que respeita aos radionúclidos, devem descrever-se as reacções nucleares envolvidas.

### **C - Controlo das matérias-primas**

1 - Para efeitos do disposto em C.1, entende-se por «matérias-primas» o conjunto dos componentes do medicamento e, se necessário, do recipiente referidos em A.1.

Caso se trate:

De uma substância activa não descrita na Farmacopeia Portuguesa nem na Farmacopeia Europeia ou na de outro Estado membro; ou

De uma substância activa descrita na Farmacopeia Portuguesa, na Farmacopeia Europeia ou na de outro Estado membro obtida 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 fabricada pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de ser enviada directamente às autoridades competentes, pelo fabricante da mesma, a descrição pormenorizada do respectivo processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e do processo de validação.

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 introdução no mercado, por força da alínea c) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, 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 às substâncias activas, e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem:

1.1 - Matérias-primas constantes das farmacopeias.

*As monografias da Farmacopeia Portuguesa, da Farmacopeia Europeia e da de outro Estado membro são aplicáveis a todas as substâncias que delas constem.*

Considera-se cumprida a alínea c) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, caso os componentes preencham os requisitos da Farmacopeia Portuguesa, da Farmacopeia Europeia ou da de outro Estado membro. 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 Portuguesa, da Farmacopeia Europeia ou da de outro Estado membro 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 legislação portuguesa.

Os ensaios de rotina a efectuar em cada lote de matérias-primas devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado. Caso se utilizem ensaios 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 Portuguesa, da Farmacopeia Europeia ou da de outro Estado membro não permita garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes poderão requerer especificações mais adequadas ao responsável pela introdução 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 na Farmacopeia Portuguesa, da Farmacopeia Europeia ou na de outro Estado membro, poderá ser aceite a observância da monografia constante da farmacopeia de um terceiro país. Neste caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia e, se necessário, a validação dos métodos de ensaio constantes da mesma, bem como as respectivas traduções, se necessárias.

#### 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 em A.2, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;
- b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na Farmacopeia Europeia, acompanhada de 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 ensaios que devem efectuar-se por rotina;
- d) Ensaios 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 substâncias 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 radionúclidos, deve especificar-se a respectiva natureza, qual o isótopo, as eventuais impurezas, o transportador, a actividade específica e utilização;
- h) Precauções específicas eventualmente necessárias durante o armazenamento das matérias-primas e, se necessário, o período máximo de armazenamento após o qual os ensaios devem ser repetidos.

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

A descrição geral das substâncias activas deve abranger as informações que se seguem, independentemente de estas constarem ou não das farmacopeias, caso determinem a biodisponibilidade do medicamento:

Forma cristalina e coeficiente de solubilidade;  
Dimensão das partículas, após pulverização, se necessário;  
Estado de solvatação;  
Coeficiente de partição óleo/água;  
Valor do ph ou pk.

As três primeiras informações não se aplicam às substâncias utilizadas unicamente em solução.

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

Para efeitos do disposto em C.2, 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 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 alergénios, 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 radiofármacos, os materiais de base incluem os materiais objecto de irradiação.

### **Ca) - Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes veterinárias**

O requerente deve comprovar que o medicamento é fabricado em conformidade com a orientação relativa à minimização do risco de transmissão dos agentes das encefalopatias espongiformes veterinárias através dos medicamentos e com as suas actualizações, publicadas pela Comissão Europeia no vol. III das Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na Comunidade Europeia.

† Aditado pelo Decreto-Lei n.º 161/2000, de 27 de Julho.

### **D - Controlo efectuado nas fases intermédias do processo de fabrico**

1 - Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado por força da alínea c) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, devem incluir informações relativas aos ensaios 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 ensaios 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 todas as substâncias activas, ou de todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para as substâncias activas.

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de ensaios 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 alergénios e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, os métodos e critérios de aceitabilidade publicados sob a forma de recomendações da OMS nos «Requisitos relativos às substâncias biológicas» devem servir de orientação para

todos os controlos das fases de produção não especificados na Farmacopeia Portuguesa ou, caso dela não constem, na Farmacopeia Europeia.

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 ensaio para o qual seja restrita a disponibilidade de animais susceptíveis.

Neste último caso, o ensaio 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 - 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 se trate de um processo de produção continua, o conjunto das unidades fabricadas num dado período de tempo.

O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os ensaios efectuados por rotina em cada lote de produto acabado. Deve indicar-se a frequência dos ensaios não efectuados por rotina e as especificações das quais depende a sua aprovação.

Os elementos e documentos juntos ao pedido de autorização de introdução no mercado por força da alínea c) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, devem incluir informações relativas aos ensaios de controlo do produto acabado e ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

As disposições constantes das monografias das formas farmacêuticas, soros imunológicos, vacinas e radiofármacos da Farmacopeia Portuguesa ou, caso dela não constem, da Farmacopeia Europeia ou da de outro 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 Portuguesa, na Farmacopeia Europeia ou da de outro Estado membro, devem utilizar-se como orientações os métodos e critérios de aceitabilidade publicados sob a forma de recomendações nos «Requisitos relativos as substâncias biológicas», da OMS.

Caso se utilizem métodos de ensaio e limites não especificados nas monografias da Farmacopeia Portuguesa, da Farmacopeia Europeia ou da de outro Estado membro, 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 ensaios do produto acabado devem incluir sempre alguns dos ensaios das características gerais de um produto. Estes ensaios, caso aplicável, abrangem a verificação das massas médias e dos desvios máximos, ensaios mecânicos, físicos e microbiológicos, características organolépticas e características físicas como, designadamente, a densidade, ph e índice de refração. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância.

Caso não figurem na Farmacopeia Portuguesa, da Farmacopeia Europeia ou na de outro Estado membro 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 formas farmacêuticas sólidas a administrar por via oral devem ser submetidas a estudos *in vitro* relativos à libertação e velocidade de dissolução da ou das substâncias activas; estes estudos devem também efectuar-se para outras formas de administração, se for considerado necessário.

#### 1.2 - Identificação e doseamento da(s) substância(s) activa(s).

A identificação e doseamento da(s) substância(s) activa(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 da substância activa no produto acabado não devem exceder (mais ou menos) 5% aquando do fabrico.

O fabrico deve propor e fundamentar, com base nos ensaios de estabilidade, limites de tolerância máxima aceitáveis para o teor da substância activa na produto acabado até ao termo do prazo de validade.

Em casos excepcionais, que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de substâncias activas presentes em grande número ou em quantidades extremamente reduzidas careça de análises delicadas e dificilmente realizáveis em cada lote de produção, pode omitir-se o ensaio de uma ou mais 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 ensaios podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo de fabrico.

Caso os elementos referidos em B comprovem ter sido utilizada, no fabrico do medicamento, uma hiperdosagem significativa em termos da substância activa, a descrição dos ensaios 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 ensaios de identificação.

Devem ser obrigatoriamente ensaiados 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 ensaiados os respectivos limites máximo e mínimo, a menos que a biodisponibilidade seja comprovada através de outros ensaios adequados.

#### 1.4 - Ensaios de segurança.

Para além dos ensaios fármaco-toxicológicos apresentados com o pedido de autorização de introdução no mercado, os dados analíticos devem incluir informações relativas aos ensaios de segurança como os de esterilidades, endotoxinas, bacterianas, efeitos pirogénicos e tolerância local no animal, caso tais ensaios 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 alergénios e medicamentos derivados do sangue e do plasma humanos, não especificados na Farmacopeia Portuguesa, na Farmacopeia Europeia ou na de outro Estado membro, 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 radiofármacos, 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 (mais ou menos)10%.

No que respeita aos geradores, devem apresentar-se informações sobre os ensaios dos radionúclidos originais e dos seus produtos de decaimento. Devem ser indicados os resultados dos ensaios dos radionúclidos originais e dos restantes componentes dos sistema gerador dos eluatos dos geradores.

No que respeita aos conjuntos de radiofármacos (kits), as especificações do produto acabado devem incluir ensaios 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 - Ensaio de estabilidade**

1 - Os elementos e documentos relativos à posologia, forma farmacêutica, modo e via de administração, duração de estabilidade e métodos de controlo usados, que acompanham o pedido de autorização de introdução no mercado, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Devem ser descritos os ensaios 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, no fim do prazo de validade, do produto acabado 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 - No que respeita aos medicamentos biológicos, como vacinas, soros, toxinas, produtos alergénios e medicamentos derivados do sangue ou plasma humanos, caso os ensaios de estabilidade não se possam efectuar no produto acabado, considera-se aceitável efectuar os ensaios 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 ensaios secundários.

3 - No que respeita aos radiofármacos, devem ser prestadas informações sobre a estabilidade dos geradores, dos conjuntos e dos produtos radiomarcados. Deve ser documentada a estabilidade dos produtos radiofarmacêuticos em frascos multidose durante a sua utilização.

## **2.ª PARTE**

### **Ensaio toxicológicos e farmacológicos**

#### **I - Introdução**

1 - Os elementos e documentos relativos aos ensaios a que se refere a alínea c) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Deve ser assegurado que os ensaios de segurança se efectuam em conformidade com as recomendações relativas à boa prática laboratorial.

Os ensaios 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; tais efeitos 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 ensaios 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 ensaios de toxicidade no animal, incluindo, se necessário, ensaios de toxicidade fetal.

Devem sempre efectuar-se ensaios meticulosos de tolerância local após aplicação repetida, os quais devem incluir exames histológicos; nos casos previstos em II.E, 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 alergénicos e medicamentos derivados do sangue e plasma humanos, os requisitos previstos nesta 2.ª parte poderão ter de sofrer adaptações no que respeita a produtos específicos; por conseguinte, o requerente deverá fundamentar o programa de ensaios efectuados.

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

Todos os ensaios que requirem 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 responsabilizados componentes que não constituam substâncias activas, este estudo pode ser substituído pela validação da sua eliminação.

4 - No que respeita aos radiofármacos, reconhece-se poder existir toxicidade em relação com a dose de radiação. No domínio do diagnóstico, trata-se de uma consequência da utilização de radiofármacos; no âmbito da terapêutica, trata-se da propriedade pretendida. A avaliação da segurança e eficácia dos radiofármacos 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.

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 aguda.**

Um ensaio 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 ensaio 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 ensaio deve ser o estabelecido pelo investigador como adequado para revelar lesões tecidulares ou orgânicas ou a sua reversão, sendo a sua duração geralmente de 14 dias e nunca inferior a 7 dias, muito embora não se 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 ensaios de toxicidade por dose única devem efectuar-se por forma que se manifestem sinais de toxicidade aguda e 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 que se determine a ocorrência ou não de um aumento de toxicidade ou de novos efeitos tóxicos.

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

Os ensaios 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 ensaios: 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 ensaio 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 a acima referida, esse investigador deverá apresentar a respectiva justificação.

Devem igualmente justificar-se as doses escolhidas.

Os ensaios de toxicidade por dose repetida devem efectuar-se em duas espécies de mamíferos, uma das quais deve ser um não roedor. 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 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 ensaios 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 ensaios 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 nas presentes normas e, exceptuando os casos em que os ensaios de toxicidade aguda ou subaguda tenham demonstrado potenciação ou efeitos tóxicos novos, os ensaios a longo prazo podem ser adequadamente modificados pelo investigador mediante apresentação da respectiva justificação.

## **B - Avaliação da função reprodutora**

Caso os resultados de outros ensaios sugiram quaisquer efeitos nocivos na descendência ou perturbações da função reprodutora masculina ou feminina, os referidos resultados deverão ser investigados através de ensaios 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 ensaios 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 ensaios, quer porque o medicamento não é geralmente utilizado em mulheres com capacidade reprodutora, quer devida a outros motivos, deve ser adequadamente justificada.

Os ensaios 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 ensaio, designadamente quanto ao número de animais, quantidades administradas, horário da administração e critérios para a avaliação dos resultados, devem depender do estado dos conhecimentos científicos no 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 tenham 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 os ensaios 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 ensaios toxicológicos a longo prazo;
- c) Substâncias que conduzam a resultados suspeitos nos ensaios de potencial mutagénico ou noutros ensaios de carcinogenicidade a curto prazo.

Estes ensaios 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 ensaios 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 e tempo-efeito, 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 no caso de processos normalizados, por forma 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 ensaios 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 como, 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, designadamente antibióticos, e a substâncias cujo emprego dependa dos seus efeitos não farmacodinâmicos, como, por exemplo, inúmeros meios de diagnóstico.

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 as presentes determinações, podem não ser requeridos estudos

farmacocinéticos caso os ensaios 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 substâncias activas 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 que se possa diferenciar entre efeitos mecânicos da administração ou acções meramente físico-químicas do produto e efeitos tóxicos ou farmacêuticos.

### **Secção I**

#### **Uso terapêutico bem determinado (finalidade terapêutica já explorada)**

Para efeitos de comprovação, em conformidade com o disposto na alínea b) do artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, de que o ou os componentes de um medicamento têm um uso terapêutico bem determinado e um nível de segurança aceitável, aplicar-se-ão as seguintes regras específicas:

- a) Os factores a que há que atender a fim de estabelecer o 'uso terapêutico bem determinado' dos componentes dos medicamentos são o período de tempo durante o qual a substância foi utilizada, aspectos quantitativos da utilização da substância, o grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada) e a coerência das avaliações científicas. Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer o 'uso terapêutico bem determinado' de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento do 'uso terapêutico bem determinado' de um componente de um medicamento não deve ser inferior a uma década após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento na União Europeia;
- b) A documentação apresentada pelo candidato deve abranger todos os aspectos da avaliação de segurança e incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos antes e após a comercialização e à literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada;
- c) Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de segurança aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos;
- d) O relatório dos peritos deve explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um produto diferente do produto destinado a ser comercializado. Há que decidir se o produto estudado pode ser considerado análogo ao produto a que será concedida uma autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes;
- e) A experiência após o início da comercialização com outros produtos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante, e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão."

† Aditado pelo-Decreto Lei n.º 161/2000, de 27 de Julho.



### **3.ª PARTE**

#### **Ensaio clínico**

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 introdução no mercado 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.

Os elementos e documentos relativos aos ensaios, a que se refere a alínea c) do n.º 2 do artigo 5.º o Decreto-Lei 72/91, devem ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

#### **A - Requisitos de carácter geral**

- a) A documentação científica relativa aos resultados dos ensaios clínicos, deve 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 introdução no mercado. 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.
- b) Os ensaios clínicos, devem ser sempre precedidos de ensaios farmacológicos e toxicológicos adequados efectuados no animal em conformidade com os requisitos da 2.ª parte das presentes normas.
- c) O investigador deve tomar conhecimento das conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos, devendo portanto o requerente colocar à sua disposição, pelo menos, o protocolo de investigação 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.
- d) Devem ser apresentados, mediante pedido, os relatórios farmacológicos e toxicológicos integrais.
- e) 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 biodisponibilidade e bioequivalência, devem ser concebidas, realizadas e notificadas em conformidade com as normas de boa prática clínica.

1.2 - Todos os ensaios clínicos devem efectuar-se 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 às comissões de ética para parecer. Os ensaios não devem iniciar-se antes da recepção do parecer escrito da comissão.

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

1.4 - No que respeita aos radiofármacos, os ensaios clínicos, devem decorrer sob a responsabilidade de um médico autorizado a manusear radionúclidos para efeitos médicos.

2 - Arquivos.

O responsável pela introdução 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;

O protocolo 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;

A 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 sobre 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, como, 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 sobre:

- a) Quaisquer sinais de habituação, dependência ou dificuldades no desmame dos doentes em relação ao medicamento;
- b) Quaisquer interacções com outros medicamentos administrados em simultâneo;

- 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 ensaios 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 - Interações**

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

Caso haja interações 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 interações, 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 as alíneas e) a t) do n.º 9 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro.

### **E - Biodisponibilidade/bioequivalência**

A avaliação da biodisponibilidade deve efectuar-se sempre que necessário, nomeadamente quando:

- a) A dose terapêutica seja próxima da dose tóxica;
- b) Os ensaios prévios tenham revelado anomalias que possam estar relacionadas com propriedades farmacocinéticas, como seja a absorção irregular.

A avaliação da biodisponibilidade deve também efectuar-se caso seja necessária para demonstrar a bioequivalência dos medicamentos referidos no artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro.

### **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, tais como a aleatorização e os ensaios em anonimato.

2 - O protocolo do ensaio deve conter uma descrição pormenorizada dos métodos estatísticos, do número de doentes e dos motivos da 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 que revelem a transmissão potencial do agente imunizante das

peessoas 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 alergénios, 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 ensaios 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 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 introdução no mercado em circunstâncias excepcionais**

Quando, relativamente às indicações terapêuticas específicas, o requerente 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;  
Não ser possível apresentar informações completas no actual estado dos conhecimentos científicos;

A recolha de tal informação se não coadunar com princípios geralmente aceites de deontologia médica; poderá ser concedida uma autorização de introdução no mercado se verificarem 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) O folheto informativo 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) 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.

No que respeita aos produtos alergénios deve especificar-se a resposta em períodos de exposição acrescida aos antigénios.

### Secção I

#### Uso terapêutico bem determinado (finalidade terapêutica já explorada)

Para efeitos da comprovação, em conformidade com o disposto na alínea b) do artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 72/91, de 8 de Fevereiro, de que o ou os componentes de um medicamento têm um uso terapêutico bem determinado e um nível de segurança aceitável, aplicar-se-ão as seguintes regras específicas:

- a) Os factores a que há que atender a fim de estabelecer o 'uso terapêutico bem determinado' dos componentes dos medicamentos são o período de tempo durante o qual a substância foi utilizada, aspectos quantitativos da utilização da substância, o grau de interesse científico na utilização da substância (reflectido na literatura científica publicada) e a coerência das avaliações científicas. Por conseguinte, podem ser necessários períodos de tempo diferentes para estabelecer o 'uso terapêutico bem determinado' de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para o estabelecimento do 'uso terapêutico bem determinado' de um componente de um medicamento não deve ser inferior a uma década após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento na União Europeia;
- b) A documentação apresentada pelo candidato deve abranger todos os aspectos da avaliação de segurança e incluir ou referir-se a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos antes e após a comercialização e à literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada;
- c) Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode defender a demonstração de um nível de segurança aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos;
- d) O relatório dos peritos deve explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um produto diferente do produto destinado a ser

comercializado. Há que decidir se o produto estudado pode ser considerado análogo ao produto a que será concedida uma autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes;

- e) A experiência após o início da comercialização com outros produtos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante, e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

↑ Aditado pelo-Decreto Lei n.º 161/2000, 27 de Julho.