

DIRECTIVAS

DIRECTIVA 2009/9/CE DA COMISSÃO

de 10 de Fevereiro de 2009

que altera a Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia,

Tendo em conta a Directiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários ⁽¹⁾, nomeadamente o artigo 88.º,

Considerando o seguinte:

- (1) Para que um medicamento veterinário possa ser colocado no mercado comunitário, deve ser objecto de uma autorização de introdução no mercado emitida por uma autoridade competente. Para este efeito, deve ser apresentado um processo de pedido de autorização, contendo as informações e os documentos relativos aos resultados de testes e ensaios realizados com esse medicamento veterinário.
- (2) O Anexo I da Directiva 2001/82/CE tem por objectivo estabelecer requisitos científicos e técnicos pormenorizados em matéria de ensaios de medicamentos veterinários, com base nos quais deve ser avaliada a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos. Fornece também instruções relativas à apresentação e ao conteúdo dos processos de pedido.
- (3) É necessário adaptar os requisitos científicos e técnicos previstos no Anexo I da Directiva 2001/82/CE para atender ao progresso científico e técnico e, em particular, a um conjunto de novos requisitos resultantes de legislação recente. A apresentação e o conteúdo do processo de pedido de autorização de introdução no mercado devem ser melhorados para facilitar a avaliação e uma melhor utilização de certas partes do processo que são comuns a vários medicamentos veterinários.
- (4) A fim de simplificar os procedimentos actuais de avaliação das vacinas veterinárias, quer para a concessão de

uma primeira autorização de introdução no mercado, quer para as alterações subsequentes decorrentes de modificações do processo de fabrico e do ensaio de antígenos específicos utilizados nas vacinas combinadas, deve ser introduzido um novo sistema baseado no conceito de dossier principal do antígeno da vacina (*Vaccine Antigen Master File* — VAMF) para as vacinas que contenham vários antígenos.

- (5) A fim de permitir a autorização de vacinas contra vírus com variabilidade antigénica, de modo a que a Comunidade possa adoptar rapidamente as medidas mais eficazes contra a introdução ou propagação de doenças epizooticas, deve ser introduzido o conceito de dossier multi-estirpes. Tal permitirá simultaneamente assegurar que as autorizações de introdução no mercado sejam concedidas com base em critérios objectivos de qualidade, segurança e eficácia.
- (6) As medidas previstas na presente directiva estão em conformidade com o parecer do Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1.º

O Anexo I da Directiva 2001/82/CE é substituído pelo texto do anexo da presente directiva.

Artigo 2.º

Os Estados-Membros porão em vigor as disposições legislativas, regulamentares e administrativas necessárias para dar cumprimento à presente directiva o mais tardar em 6 de Setembro de 2009. Os Estados-Membros comunicarão imediatamente à Comissão o texto dessas disposições, bem como um quadro de correspondência entre essas disposições e a presente directiva.

As disposições adoptadas pelos Estados-Membros devem fazer referência à presente directiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. As modalidades dessa referência incumbem aos Estados-Membros.

⁽¹⁾ JO L 311 de 28.11.2001, p. 1.

Artigo 3.º

A presente directiva entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

Artigo 4.º

Os Estados-Membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 10 de Fevereiro de 2009.

Pela Comissão
Günter VERHEUGEN
Vice-Presidente

ANEXO

«ANEXO I

**NORMAS QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E ANALÍTICAS, ENSAIOS DE SEGURANÇA E DE RESÍDUOS,
ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS EM MATÉRIA DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS**

ÍNDICE

INTRODUÇÃO E PRINCÍPIOS GERAIS	17
TÍTULO I	
REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS	18
PARTE 1: RESUMO DO PROCESSO	18
A. INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS	18
B. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMA- TIVO	18
C. RESUMOS PORMENORIZADOS E CRÍTICOS	18
PARTE 2: INFORMAÇÃO FARMACÊUTICA (FÍSICO-QUÍMICA, BIOLÓGICA OU MICROBIOLÓGICA) (QUALI- DADE)	19
Princípios e requisitos básicos	19
A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES	20
1. Composição qualitativa	20
2. Terminologia habitual	20
3. Composição quantitativa	20
4. Desenvolvimento de medicamentos	21
B. DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE FABRICO	21
C. CONTROLO DOS MATERIAIS DE BASE	22
1. Requisitos de carácter geral	22
1.1. Substâncias activas	22
1.1.1. Substâncias activas constantes das farmacopeias	23
1.1.2. Substâncias activas que não constam de qualquer farmacopeia	24
1.1.3. Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade	24
1.2. Excipientes	24
1.3. Recipientes e sistemas de fecho	25
1.3.1. Substância activa	25
1.3.2. Produto acabado	25
1.4. Substâncias de origem biológica	25
D. TESTES DE CONTROLO EFECTUADOS NAS FASES INTERMÉDIAS DO PROCESSO DE FABRICO	26

E.	TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO	26
1.	Características gerais do produto acabado	27
2.	Identificação e doseamento da(s) substância(s) activa(s)	27
3.	Identificação e doseamento dos componentes do excipiente	28
4.	Ensaio de segurança	28
F.	ENSAIOS DE ESTABILIDADE	28
1.	Substância(s) activa(s)	28
2.	Produto acabado	28
G.	OUTRAS INFORMAÇÕES	29
PARTE 3:	ENSAIOS DE SEGURANÇA E DE RESÍDUOS	29
A.	Ensaio de segurança	29
	CAPÍTULO I: EXECUÇÃO DOS ENSAIOS	29
1.	Identificação exacta do produto e da(s) sua(s) substância(s) activa(s)	29
2.	Farmacologia	30
2.1.	Farmacodinâmica	30
2.2.	Farmacocinética	30
3.	Toxicologia	30
3.1.	Toxicidade por dose única	31
3.2.	Toxicidade por dose repetida	31
3.3.	Tolerância nas espécies-alvo	32
3.4.	Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento	32
3.4.1.	<i>Estudo dos efeitos na reprodução</i>	32
3.4.2.	<i>Estudo da toxicidade para o desenvolvimento</i>	32
3.5.	Genotoxicidade	32
3.6.	Carcinogenicidade	33
3.7.	Excepções	33
4.	Outros requisitos	33
4.1.	Estudos especiais	33
4.2.	Propriedades microbiológicas dos resíduos	33
4.2.1.	<i>Potenciais efeitos na flora intestinal humana</i>	33
4.2.2.	<i>Potenciais efeitos nos microrganismos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios</i>	33
4.3.	Observações no ser humano	33
4.4.	Desenvolvimento de resistência	34
5.	Segurança do utilizador	34

	6.	Avaliação do risco ambiental	34
	6.1.	Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados	34
	6.2.	Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados	34
		CAPÍTULO II: APRESENTAÇÃO DE ELEMENTOS E DOCUMENTOS	34
	B.	Ensaio de resíduos	35
		CAPÍTULO I: EXECUÇÃO DOS ENSAIOS	35
	1.	Introdução	35
	2.	Metabolismo e cinética dos resíduos	36
	2.1.	Farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção)	36
	2.2.	Depleção de resíduos	36
	3.	Método de análise dos resíduos	36
		CAPÍTULO II: APRESENTAÇÃO DE ELEMENTOS E DOCUMENTOS	37
	1.	Identificação do produto	37
PARTE 4:		ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS	38
		CAPÍTULO I: REQUISITOS PRÉ-CLÍNICOS	38
	A.	Farmacologia	38
	A.1.	Farmacodinâmica	38
	A.2.	Desenvolvimento de resistência	38
	A.3.	Farmacocinética	38
	B.	Tolerância nas espécies-alvo	39
		CAPÍTULO II: REQUISITOS CLÍNICOS	39
	1.	Princípios gerais	39
	2.	Execução dos ensaios clínicos	40
		CAPÍTULO III: ELEMENTOS E DOCUMENTOS	40
	1.	Resultados dos ensaios pré-clínicos	40
	2.	Resultados dos ensaios clínicos	41
		TÍTULO II	
		REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS	43
PARTE 1:		RESUMO DO PROCESSO	43
	A.	INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS	43
	B.	RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO	43
	C.	RESUMOS PORMENORIZADOS E CRÍTICOS	43

PARTE 2:	INFORMAÇÕES QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E BIOLÓGICAS/MICROBIOLÓGICAS (QUALIDADE)	44
A.	COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES	44
1.	Composição qualitativa	44
2.	“Terminologia habitual”	44
3.	Composição quantitativa	45
4.	Desenvolvimento de medicamentos	45
B.	DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE FABRICO	45
C.	PRODUÇÃO E CONTROLO DOS MATERIAIS DE BASE	45
1.	Materiais de base constantes das farmacopeias	46
2.	Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia	46
2.1.	Materiais de base de origem biológica	46
2.2.	Materiais de base de origem não biológica	47
D.	TESTES DE CONTROLO NO DECURSO DO PROCESSO DE FABRICO	47
E.	TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO	48
1.	Características gerais do produto acabado	48
2.	Identificação da(s) substância(s) activa(s)	48
3.	Titulação ou potência dos lotes	48
4.	Identificação e doseamento de adjuvantes	48
5.	Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)	48
6.	Ensaio de segurança	48
7.	Testes de esterilidade e pureza	48
8.	Humidade residual	49
9.	Inactivação	49
F.	UNIFORMIDADE DOS LOTES	49
G.	ENSAIOS DE ESTABILIDADE	49
H.	OUTRAS INFORMAÇÕES	49
PARTE 3:	ENSAIOS DE SEGURANÇA	49
A.	INTRODUÇÃO E REQUISITOS GERAIS	49
B.	ENSAIOS LABORATORIAIS	50
1.	Segurança da administração de uma dose	50
2.	Segurança da administração única de uma sobredosagem	50
3.	Segurança da administração repetida de uma dose	50
4.	Exame da função reprodutora	51
5.	Exame de funções imunológicas	51
6.	Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas	51
6.1.	Disseminação da estirpe utilizada na vacina	51
6.2.	Disseminação no animal vacinado	51

6.3.	Reversão da virulência nas vacinas atenuadas	51
6.4.	Propriedades biológicas da estirpe utilizada na vacina	51
6.5.	Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes	51
7.	Segurança do utilizador	51
8.	Estudos de resíduos	52
9.	Interacções	52
C.	ESTUDOS DE CAMPO	52
D.	AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL	52
E.	AVALIAÇÃO NECESSÁRIA NO CASO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE CONTENHAM OU SEJAM CONSTITUÍDOS POR ORGANISMOS GENETICAMENTE MO- DIFICADOS	53
PARTE 4:	ENSAIOS DE EFICÁCIA	53
	CAPÍTULO I	53
	1. Princípios gerais	53
	2. Execução dos ensaios	53
	CAPÍTULO II	53
	A. Requisitos de carácter geral	53
	B. Ensaio laboratoriais	54
	C. Ensaio de campo	54
PARTE 5:	ELEMENTOS E DOCUMENTOS	55
	A. INTRODUÇÃO	55
	B. ESTUDOS LABORATORIAIS	55
	C. ESTUDOS DE CAMPO	56
PARTE 6:	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	57
TÍTULO III		
	REQUISITOS APLICÁVEIS A PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO ESPECÍFICOS	57
	1. Medicamentos veterinários genéricos	57
	2. Medicamentos veterinários biológicos similares	57
	3. Uso veterinário bem estabelecido	58
	4. Medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias	59
	5. Pedidos com base em consentimento informado	59
	6. Documentação para pedidos em circunstâncias excepcionais	59
	7. Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado	59
TÍTULO IV		
	REQUISITOS PARA PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS ESPECÍFICOS	59
	1. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS	60
	2. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS HOMEOPÁTICOS	60

INTRODUÇÃO E PRINCÍPIOS GERAIS

- (1) Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos dos artigos 12.º a 13.º-D, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atender às directrizes publicadas pela Comissão nas *Regras que regem os produtos farmacêuticos na União Europeia*, Volume 6 B – Informações aos Requerentes, Medicamentos Veterinários, Apresentação e conteúdo do dossier.
- (2) Ao constituírem o processo de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender ao estado actual dos conhecimentos no domínio veterinário e às directrizes científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários, publicadas pela Agência Europeia de Medicamentos (a Agência), e as outras directrizes farmacêuticas comunitárias publicadas pela Comissão nos vários volumes das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na União Europeia*.
- (3) No que respeita aos medicamentos veterinários que não constituem medicamentos veterinários imunológicos são aplicáveis, no âmbito da parte do processo relativa à qualidade (testes físico-químicos, biológicos e microbiológicos) (parte farmacêutica), todas as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da *Farmacopeia Europeia*. No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos são aplicáveis, no âmbito das partes do processo relativas à qualidade, segurança e eficácia, todas as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da *Farmacopeia Europeia*.
- (4) O processo de fabrico deve respeitar os requisitos da Directiva 91/412/CEE da Comissão ⁽¹⁾, que estabelece os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, bem como os princípios e directrizes das boas práticas de fabrico publicados pela Comissão no volume 4 das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na União Europeia*.
- (5) Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento veterinário em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis. Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos pertinentes respeitantes a qualquer teste ou ensaio incompleto ou interrompido relativo ao medicamento veterinário.
- (6) Os ensaios farmacológicos, toxicológicos, de resíduos e de segurança devem ser realizados em conformidade com as disposições relativas às boas práticas de laboratório estabelecidas na Directiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾ e na Directiva 2004/9/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽³⁾.
- (7) Os Estados-Membros devem assegurar que todas as experiências com animais decorram em conformidade com a Directiva 86/609/CEE do Conselho ⁽⁴⁾.
- (8) De forma a monitorizar a avaliação risco/benefício, devem ser enviadas às autoridades competentes quaisquer novas informações que não constem do pedido inicial e todas as informações de farmacovigilância. Após a concessão de autorização de introdução no mercado, qualquer alteração do conteúdo do processo deve ser apresentada às autoridades competentes de acordo com o disposto nos Regulamentos (CE) n.º 1084/2003 ⁽⁵⁾ ou (CE) n.º 1085/2003 ⁽⁶⁾ da Comissão no que respeita aos medicamentos veterinários autorizados, tal como definidos no artigo 1.º dos referidos regulamentos.
- (9) O processo deve conter a avaliação do risco ambiental associado à libertação de medicamentos veterinários que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados (OGM) na acepção do artigo 2.º da Directiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽⁷⁾. A informação deve ser apresentada de acordo com o disposto na Directiva 2001/18/CE e no Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽⁸⁾, tendo em conta os documentos de orientação publicados pela Comissão.

⁽¹⁾ JO L 228 de 17.8.1991, p. 70.

⁽²⁾ JO L 50 de 20.2.2004, p. 44.

⁽³⁾ JO L 50 de 20.2.2004, p. 28.

⁽⁴⁾ JO L 358 de 18.12.1986, p. 1.

⁽⁵⁾ JO L 159 de 27.6.2003, p. 1.

⁽⁶⁾ JO L 159 de 27.6.2003, p. 24.

⁽⁷⁾ JO L 106 de 17.4.2001, p. 1.

⁽⁸⁾ JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

(10) No caso de pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários destinados a espécies e indicações terapêuticas que representem segmentos de mercado restritos, pode adoptar-se uma abordagem mais flexível. Em tais casos, importa ter em conta as directrizes e/ou os pareceres científicos relevantes.

O presente anexo está dividido em quatro títulos:

O título I descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos.

O título II descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários imunológicos.

O título III descreve tipos específicos de pedidos de introdução no mercado e os respectivos requisitos.

O título IV descreve os requisitos aplicáveis a determinados tipos de medicamentos veterinários.

TÍTULO I

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

O disposto no presente título é aplicável aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos veterinários imunológicos, salvo disposição em contrário do título III.

PARTE 1: RESUMO DO PROCESSO

A. INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

O medicamento veterinário objecto do pedido deve ser identificado através do respectivo nome e da designação da(s) substância(s) activa(s), bem como da dosagem, forma farmacêutica, modo e via de administração (ver n.º 3, alínea f), do artigo 12.º da directiva) e da descrição da apresentação final do produto, incluindo a embalagem, a rotulagem e o folheto informativo (ver n.º 3, alínea l), do artigo 12.º da directiva).

Deve indicar-se o nome e endereço do requerente, bem como dos fabricantes e instalações envolvidos nas várias fases de fabrico, ensaio e aprovação [incluindo o fabricante do produto acabado e o(s) fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s)] e, se aplicável, o nome e endereço do importador.

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

Deve ser anexado às informações administrativas um documento comprovativo de que o fabricante está autorizado a fabricar os medicamentos veterinários em questão, em conformidade com o artigo 44.º, bem como uma lista dos países em que foi concedida a autorização, cópias de todos os resumos das características do medicamento, em conformidade com o artigo 14.º e na forma em que foram aprovados pelos Estados-Membros, e uma lista dos países em que foi apresentado, ou recusado, um pedido.

B. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento em conformidade com o artigo 14.º

Deve ser fornecida uma proposta de texto de rotulagem para o acondicionamento primário e a embalagem exterior, em conformidade com o título V da presente directiva, bem como um folheto informativo, sempre que este for exigido nos termos do artigo 61.º. Além disso, o requerente deve fornecer uma ou mais amostras ou reproduções da apresentação ou apresentações finais do medicamento veterinário em pelo menos uma língua oficial da União Europeia; as reproduções podem ser fornecidas a preto e branco e por via electrónica, caso tenha sido obtido o acordo prévio da autoridade competente.

C. RESUMOS PORMENORIZADOS E CRÍTICOS

Em conformidade com o n.º 3 do artigo 12.º, devem ser fornecidos resumos pormenorizados e críticos respeitantes aos resultados dos ensaios farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos), dos ensaios de segurança e de resíduos, dos ensaios pré-clínicos e clínicos e dos ensaios de avaliação dos riscos ambientais potenciais do medicamento veterinário.

Os resumos pormenorizados e críticos devem ser elaborados tomando em conta o estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido. Devem conter uma avaliação dos vários testes e ensaios que constituem o processo de autorização de introdução no mercado e abordar todos os aspectos pertinentes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário. Devem igualmente expor circunstanciadamente os resultados dos testes e ensaios apresentados, bem como referências bibliográficas precisas.

Todos os dados importantes devem ser resumidos num apêndice, tanto quanto possível sob a forma de tabelas ou gráficos. Os resumos pormenorizados e críticos e os respectivos apêndices devem conter referências precisas à informação incluída na documentação de base.

Os resumos pormenorizados e críticos devem ser assinados e datados e conter em anexo informação sobre as habilitações, formação e experiência profissional do autor. Deve ser declarada a relação profissional entre o autor e o requerente.

Caso a substância activa tenha sido incluída num medicamento para uso humano autorizado em conformidade com os requisitos do anexo I da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾, o resumo geral da qualidade previsto no módulo 2, secção 2.3, desse anexo pode substituir o resumo no que se refere à documentação relacionada com a substância activa ou o medicamento, conforme adequado.

Caso a autoridade competente tenha comunicado publicamente que a informação química, farmacêutica e biológica/microbiológica respeitante ao produto acabado só poderá ser incluída no processo sob a forma de Documento Técnico Comum (DTC), o resumo pormenorizado e crítico relativo aos resultados dos ensaios farmacêuticos pode ser apresentado sob a forma de resumo geral da qualidade.

No caso de pedidos relativos a medicamentos destinados a espécies animais ou indicações terapêuticas que representem segmentos de mercado restritos, o formato de resumo geral da qualidade pode ser utilizado sem acordo prévio das autoridades competentes.

PARTE 2: INFORMAÇÃO FARMACÊUTICA (FÍSICO-QUÍMICA, BIOLÓGICA OU MICROBIOLÓGICA) (QUALIDADE)

Princípios e requisitos básicos

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alínea j), primeiro travessão, do artigo 12.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Os dados farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) a apresentar relativamente à(s) substância(s) activa(s) e ao medicamento veterinário acabado devem incluir informação sobre o processo de fabrico, a caracterização e as propriedades, os procedimentos e requisitos de controlo da qualidade, bem como uma descrição da composição, do desenvolvimento e da apresentação do medicamento veterinário.

São aplicáveis todas as monografias, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, de um Estado-Membro.

Os procedimentos de ensaio devem respeitar os critérios de análise e de controlo da qualidade dos materiais de base e do produto acabado e ter em conta as directrizes e os requisitos estabelecidos. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Todo(s) o(s) procedimento(s) de ensaio deve(m) ser descrito(s) com o pormenor necessário para que sejam reproduzíveis em testes de controlo efectuados a pedido da autoridade competente; quaisquer instrumentos ou equipamentos susceptíveis de ser 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 de ensaio constantes da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um Estado-Membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

Quando relevante, deve ser utilizado material de referência químico e biológico da *Farmacopeia Europeia*. Se forem utilizadas outras preparações e substâncias de referência, estas devem ser identificadas e descritas em pormenor.

⁽¹⁾ JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

Se a substância activa tiver sido incluída num medicamento para uso humano autorizado em conformidade com o disposto no anexo I da Directiva 2001/83/CE, as informações químicas, farmacêuticas e biológicas/microbiológicas previstas no módulo 3 dessa directiva podem substituir a documentação relativa à substância activa ou ao produto acabado, conforme o caso.

As informações químicas, farmacêuticas e biológicas/microbiológicas relativas à substância activa ou ao produto acabado só podem ser incluídas no processo sob a forma de um DTC se a autoridade competente tiver comunicado publicamente esta possibilidade.

No caso de pedidos relativos a medicamentos destinados a espécies animais ou indicações terapêuticas que representem segmentos de mercado restritos, o formato DTC pode ser utilizado sem acordo prévio das autoridades competentes.

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

1. Composição qualitativa

Entende-se por “composição qualitativa”, no que respeita aos componentes do medicamento, a designação ou descrição de:

- substância(s) activa(s),
- componentes dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, correctivos do paladar e aromatizantes,
- componentes destinados a ser ingeridos ou administrados ao animal que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos, como cápsulas e cápsulas de gelatina, por exemplo.

Estas informações devem ser completadas por quaisquer dados pertinentes relativos ao acondicionamento primário, ao acondicionamento secundário (se for o caso) e ao respectivo modo de fecho, caso aplicável, bem como por elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento irá ser utilizado ou administrado e que serão fornecidos com o medicamento.

2. Terminologia habitual

Entende-se por “terminologia habitual”, a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos veterinários, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do n.º 3, alínea c), do artigo 12.º:

- no que respeita aos componentes constantes da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados-Membros, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão,
- no que respeita a outros componentes, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exacta; os componentes que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exacta devem ser descritos através de uma menção da origem e do modo como foram preparados, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes,
- no que respeita às matérias corantes, a designação através do código “E” que lhes foi atribuído pela Directiva 78/25/CEE ⁽¹⁾.

3. Composição quantitativa

3.1. Afim de especificar a “composição quantitativa” de todas as substâncias activas dos medicamentos veterinários, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de actividade biológica de cada substância activa por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume.

⁽¹⁾ JO L 11 de 14.1.1978, p. 18.

Especificar-se-ão unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso a Organização Mundial de Saúde tenha definido uma Unidade Internacional de actividade biológica, deverá utilizar-se a referida unidade. Caso não esteja definida uma Unidade Internacional, as unidades de actividade biológica devem ser expressas por forma a que veiculem informação inequívoca sobre a actividade das substâncias, utilizando, se aplicável, unidades da *Farmacopeia Europeia*.

Sempre que possível, deve especificar-se a actividade biológica por unidade de massa ou volume. Há que acrescentar a esta informação:

- no que respeita às preparações de dose única, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contidas no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável do medicamento, se aplicável após reconstituição,
- no que respeita aos medicamentos veterinários administrados em gotas, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contidas em cada gota ou no número de gotas correspondente a um mililitro ou a um grama da preparação,
- no que respeita aos xaropes, emulsões, granulados ou outras formas farmacêuticas que envolvam medidas, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa por medida.

3.2. As substâncias activas presentes sob a 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 caso dos medicamentos veterinários com uma substância activa que é objecto de um pedido de autorização de introdução no mercado em qualquer Estado-Membro pela primeira vez, a declaração quantitativa de uma substância activa que seja um sal ou um hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da fracção ou fracções activas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos veterinários autorizados subsequentemente nos Estados-Membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância activa.

4. Desenvolvimento de medicamentos

Deve ser apresentada uma justificação no que respeita à escolha da composição, dos componentes, do acondicionamento primário, de outro acondicionamento eventualmente existente e da embalagem exterior, se pertinente, bem como à função prevista dos excipientes no produto acabado e ao método de fabrico do produto acabado. Esta justificação deve ser apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico. Deve demonstrar-se que as características microbiológicas (pureza microbiológica e actividade antimicrobiana) e as instruções de utilização são adequadas para a utilização prevista do medicamento veterinário, tal como especificada no processo de pedido de autorização de introdução no mercado.

B. DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE FABRICO

Deve indicar-se o nome, o endereço e as responsabilidades de cada fabricante e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico e nos ensaios.

A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alínea d), do artigo 12.º, deve ser redigida por forma a que constitua uma sinopse adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

- a menção das diversas fases de fabrico, por forma a que se possa apreciar se os processos empregados na obtenção das formas farmacêuticas são susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adoptadas para garantir a homogeneidade do produto acabado,

- a fórmula real de fabrico e os elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, podendo todavia as quantidades de excipientes ser especificadas de modo aproximado, caso a forma farmacêutica o torne necessário; deve ser feita menção das substâncias susceptíveis de desaparecer durante o fabrico; deve ser indicada e justificada qualquer eventual hiperdosagem,
- indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, bem como dos limites aplicados, sempre que outros elementos constantes dos documentos justificativos do pedido comprovem a necessidade da realização desses testes para o controlo da qualidade do produto acabado,
- estudos experimentais de validação do processo de fabrico e, se for o caso, um plano de validação do processo para os lotes à escala de produção.
- no que respeita aos produtos esterilizados, caso sejam utilizadas condições de esterilização que não constem das farmacopeias, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados.

C. CONTROLO DOS MATERIAIS DE BASE

1. Requisitos de carácter geral

Para efeitos do presente ponto, entende-se por “materiais de base” o conjunto dos componentes do medicamento veterinário e, se necessário, do seu recipiente e sistema de fecho, referidos no ponto 1 da secção A.

O processo deve incluir as especificações e informações sobre os testes a efectuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes de materiais de base.

Os testes de rotina a efectuar em cada lote de materiais de base devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado. Caso se utilizem testes que não constem de uma farmacopeia, tal deve ser justificado mediante a demonstração de que os materiais de base cumprem os critérios de qualidade dessa farmacopeia.

Caso a Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde tenha emitido um certificado de conformidade para um material de base, substância activa ou excipiente, esse certificado constituirá a referência à monografia pertinente da *Farmacopeia Europeia*.

Se for feita referência a um certificado de conformidade, o fabricante garantirá por escrito ao requerente que o processo de fabrico não foi modificado desde a concessão do certificado de conformidade pela Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.

Devem ser apresentados certificados de análise dos materiais de base, a fim de demonstrar o cumprimento da especificação definida.

1.1. Substâncias activas

Deve indicar-se o nome, o endereço e as responsabilidades de cada fabricante e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico e nos ensaios das substâncias activas.

No caso de uma substância activa bem definida, o seu fabricante ou o requerente podem tomar medidas para que constem de um documento separado, denominado “dossier principal da substância activa”, enviado directamente às autoridades competentes pelo fabricante dessa mesma substância:

- a) Uma descrição pormenorizada do processo de fabrico;
- b) Uma descrição do controlo de qualidade durante o fabrico;
- c) Uma descrição 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 veterinário. 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 o informar. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração; esses documentos e elementos justificativos devem igualmente ser fornecidos ao requerente na medida em que digam respeito à sua parte do dossier principal da substância activa.

Se não estiver disponível um certificado de conformidade para a substância activa, devem ser fornecidas igualmente informações sobre o método de fabrico, o controlo de qualidade e as impurezas, bem como dados sobre a estrutura molecular:

1. As informações sobre o processo de fabrico devem incluir uma descrição do processo de fabrico da substância activa que representa o compromisso do requerente em fabricar a substância activa. Devem indicar-se todas as matérias necessárias para fabricar a(s) substância(s) activa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada matéria. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas matérias, bem como informações que demonstrem que as matérias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.
2. As informações sobre o controlo da qualidade devem abranger os testes (incluindo critérios de aceitabilidade) realizados em cada fase crítica, a informação sobre a qualidade e o controlo dos produtos intermédios e os estudos de validação e/ou avaliação do processo, conforme adequado. Devem conter também dados de validação dos métodos analíticos aplicados à substância activa, se for o caso.
3. As informações sobre impurezas devem indicar as impurezas previsíveis, bem como os níveis e a natureza das impurezas observadas. Devem também conter informação sobre a segurança dessas impurezas, se pertinente.
4. No caso dos medicamentos veterinários biotecnológicos, os dados relativos à estrutura molecular devem incluir a sequência esquemática de aminoácidos e a massa molecular relativa.

1.1.1. Substâncias activas constantes das farmacopeias

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

Considera-se satisfeito o n.º 3, alínea i), do artigo 12.º se os componentes preencherem os requisitos da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-Membros. Neste caso, a descrição dos métodos e procedimentos de análise pode ser substituída em cada secção relevante por uma referência adequada à farmacopeia em questão.

Caso a especificação constante de uma monografia da *Farmacopeia Europeia* ou de uma farmacopeia nacional de um Estado-Membro não seja suficiente para garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes podem pedir especificações mais adequadas ao requerente, incluindo limites aplicáveis a impurezas específicas, com procedimentos de ensaio validados.

As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa. O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis por essa farmacopeia os elementos sobre a alegada insuficiência e as especificações adicionais aplicadas.

Caso não exista na *Farmacopeia Europeia* uma monografia para uma substância activa e esta substância activa seja descrita na farmacopeia de um Estado-Membro, pode aplicar-se esta última.

Caso uma substância activa não se encontre descrita nem na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um Estado-Membro, poderá ser aceite a observância da monografia constante da farmacopeia de um país terceiro, se a respectiva conformidade for demonstrada; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia, bem como, se adequado, a respectiva tradução. Devem ser apresentados dados que comprovem a adequação da monografia no que respeita ao controlo da qualidade da substância activa.

1.1.2. Substâncias activas que não constam de qualquer farmacopeia

Os componentes que não constem de qualquer farmacopeia devem ser descritos numa monografia que abranja os seguintes pontos:

- a) Denominação do componente, em conformidade com o disposto no ponto 2 da secção A, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;
- b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na *Farmacopeia Europeia*, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente os relativos à estrutura molecular. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respectivo método de fabrico, a descrição deve ser suficientemente pormenorizada para que caracterize uma substância constante em termos quer da sua composição quer dos seus efeitos;
- c) Métodos de identificação, descritos através quer de todas as técnicas utilizadas na produção da substância quer dos testes que se devem efectuar por rotina;
- d) Testes de pureza, descritos para cada uma das impurezas previsíveis, 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) Descrição dos testes e limites aplicados a fim de controlar os parâmetros relevantes para o produto acabado, como, por exemplo, dimensão das partículas e esterilidade, e validação dos métodos, se pertinente;
- f) No que respeita às substâncias complexas de origem vegetal ou animal, importa distinguir entre situações em que múltiplos efeitos farmacológicos tornem necessário o controlo químico, físico ou biológico dos principais componentes e situações que envolvam substâncias com um ou mais grupos de princípios com actividade análoga para os quais seja aceitável um método global de ensaio.

Os dados fornecidos devem demonstrar que o conjunto de procedimentos de ensaio proposto é suficiente para controlar a qualidade da substância activa a partir da fonte definida.

1.1.3. Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade

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

- forma cristalina e coeficientes de solubilidade,
- dimensão das partículas, se aplicável após pulverização,
- estado de hidratação,
- coeficiente de partição óleo/água,
- valores pK/pH.

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

1.2. Excipientes

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

Os excipientes devem estar em conformidade com os requisitos da monografia pertinente da *Farmacopeia Europeia*. Na sua falta, pode ser feita referência à farmacopeia de um Estado-Membro. Caso esta não inclua tal monografia, pode ser feita referência à farmacopeia de um país terceiro. Neste último caso, é necessário demonstrar a conformidade desta monografia. Os requisitos da monografia podem ser completados, se for o caso, por testes adicionais destinados a controlar parâmetros como a dimensão das partículas, a esterilidade e os solventes residuais. Quando não exista uma monografia de uma farmacopeia, deve ser proposta e fundamentada uma especificação. Devem cumprir-se os requisitos aplicáveis às especificações das substâncias activas indicados no ponto 1.1.2, alíneas a) a e). É necessário descrever os métodos propostos e apresentar a respectiva validação.

As matérias corantes destinadas a medicamentos veterinários devem cumprir os requisitos da Directiva 78/25/CEE, excepto no que respeita a determinados medicamentos veterinários para aplicação tópica, tais como coleiras insecticidas e marcas auriculares, relativamente aos quais se justifica a utilização de outras matérias corantes.

As matérias corantes devem obedecer aos critérios de pureza estabelecidos na Directiva 95/45/CE da Comissão ⁽¹⁾.

Para excipientes novos, ou seja, excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento veterinário ou através de uma nova via de administração, devem ser fornecidos dados pormenorizados sobre o fabrico, a caracterização e os controlos, com referências a dados de segurança que os apoiem, tanto clínicos como não clínicos.

1.3. Recipientes e sistemas de fecho

1.3.1. Substância activa

Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente da substância activa e seu sistema de fecho. O nível de informação necessário é função do estado físico (líquido, sólido) da substância activa.

1.3.2. Produto acabado

Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente do produto acabado e o seu sistema de fecho. O nível de informação necessário é função da via de administração do medicamento veterinário e do estado físico (líquido, sólido) da forma de dosagem.

O material de acondicionamento deve cumprir os requisitos da monografia pertinente da *Farmacopeia Europeia*. Na sua falta, pode ser feita referência à farmacopeia de um Estado-Membro. Caso esta não inclua tal monografia, pode ser feita referência à farmacopeia de um país terceiro. Neste último caso, é necessário demonstrar a conformidade desta monografia.

Na ausência de monografias de farmacopeias, deve ser proposta e fundamentada uma especificação para o material de acondicionamento.

Devem ser apresentados dados científicos relativos à escolha e adequação do material de acondicionamento.

No que respeita a novos materiais de acondicionamento que entrem em contacto com o medicamento, é necessário fornecer informações sobre a sua composição, fabrico e segurança.

Devem ser apresentadas especificações e, se adequado, dados de desempenho para qualquer dispositivo de medição de doses ou de administração fornecido com o medicamento veterinário.

1.4. Substâncias de origem biológica

Caso no fabrico de medicamentos veterinários se utilizem materiais como microrganismos, tecidos de origem quer vegetal quer animal, células e fluidos (incluindo sangue) de origem humana ou animal ou estruturas celulares biotecnológicas, é necessário descrever e documentar a origem e o historial dos referidos materiais de base.

A descrição dos materiais de base deve abranger a estratégia de fabrico, os procedimentos de purificação/inactivação e a respectiva validação e todos os procedimentos de controlo durante o fabrico destinados a assegurar a qualidade, segurança e homogeneidade dos lotes de produto acabado.

Caso se utilizem bancos de células, deve demonstrar-se que as características celulares se mantêm inalteradas no nível de passagem utilizado na produção e etapas subsequentes.

Os materiais para semente, os bancos de células, a mistura de fracções de soro, bem como, sempre que possível, os materiais de que provenham, devem ser analisados por forma a comprovar a ausência de agentes estranhos.

⁽¹⁾ JO L 226 de 22.9.1995, p. 1.

Caso se utilizem materiais de base de origem animal ou humana, devem descrever-se as medidas aplicadas para assegurar a ausência de agentes potencialmente patogénicos.

Caso seja inevitável a presença de agentes estranhos potencialmente patogénicos, os materiais apenas devem ser utilizados se o tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e/ou inactivação, facto que deve ser validado.

Deve ser fornecida documentação que demonstre que os materiais para semente, as células semente, os lotes de soro e outras matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de EET cumprem o disposto na Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário ⁽¹⁾, bem como na monografia correspondente da *Farmacopeia Europeia*. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde, acompanhados de uma referência à monografia pertinente da *Farmacopeia Europeia*.

D. TESTES DE CONTROLO EFECTUADOS NAS FASES INTERMÉDIAS DO PROCESSO DE FABRICO

O processo deve incluir informações relativas aos testes de controlo de medicamentos que possam efectuar-se nas fases intermédias do processo de fabrico, por forma a assegurar a uniformidade das características técnicas e do processo de produção.

Estes testes são indispensáveis para verificar a conformidade do medicamento veterinário com a respectiva fórmula caso o requerente proponha, a título excepcional, um 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 testes de controlo no decurso do processo, nomeadamente caso a substância seja essencialmente definida através do respectivo método de fabrico.

Caso um produto intermédio possa ser armazenado antes da transformação posterior ou do processamento primário, deve ser definido um prazo de validade para o mesmo com base nos dados resultantes de estudos de estabilidade.

E. TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

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

O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os testes efectuados por rotina em cada lote de produto acabado. Deve indicar-se a frequência dos testes não efectuados por rotina, bem como os limites para a aprovação.

O processo deve incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado efectuados quando da aprovação, que devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

As disposições constantes das monografias pertinentes e dos capítulos gerais da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, da de um Estado-Membro são aplicáveis a todos os produtos nela definidos.

Caso se utilizem métodos de ensaio e limites não especificados nas monografias pertinentes e nos capítulos gerais da *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um Estado-Membro, tal deve ser justificado mediante a comprovação de que o produto acabado, caso fosse ensaiado em conformidade com as referidas monografias, observaria os requisitos de qualidade da referida farmacopeia no que respeita à forma farmacêutica em questão.

⁽¹⁾ JO C 24 de 28.1.2004, p. 6.

1. Características gerais do produto acabado

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

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

Além disso, salvo justificação em contrário, 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 caso as autoridades competentes do Estado-Membro interessado o considerem necessário.

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 de produção, quer num dado número de unidades de dose analisadas separadamente.

Salvo justificação adequada, o desvio máximo aceitável para o teor de substância activa no produto acabado não deve exceder $\pm 5\%$ aquando do fabrico.

O fabricante deve propor e fundamentar, com base nos testes de estabilidade, limites de desvio máximo aceitáveis para o teor da substância activa no produto acabado até ao termo do prazo de validade proposto.

Em determinados casos 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 executáveis em cada lote de produção, pode omitir-se o doseamento de uma ou mais substâncias activas no produto acabado, sob condição expressa de tais doseamentos se efectuarem nas fases intermédias do processo de produção. Esta técnica simplificada não se aplica à caracterização das substâncias em causa. Deve ser suplementada por um método de avaliação quantitativa que permita a verificação por parte da autoridade competente da conformidade do medicamento com a respectiva especificação após a sua introdução no mercado.

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 se possam efectuar no produto acabado, estes testes podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo do fabrico.

Caso ocorra degradação durante o fabrico do produto acabado, devem ser especificados os níveis máximos aceitáveis de produtos de degradação individuais e totais imediatamente após o fabrico.

Caso os elementos constantes da secção B comprovem ter sido utilizada, no fabrico do medicamento, uma hiperdosagem significativa em termos da substância activa, ou caso os dados de estabilidade indiquem que a dosagem da substância activa diminui durante a armazenagem, a descrição dos testes de controlo do produto acabado deve abranger, caso aplicável, o estudo químico e, se necessário, tóxico-farmacológico das alterações sofridas pela referida substância e eventualmente a caracterização ou doseamento dos produtos de degradação.

3. Identificação e doseamento dos componentes do excipiente

Deve obrigatoriamente efectuar-se um teste de identificação e um teste dos limites superior e inferior de cada conservante que iniba o crescimento de microorganismos e de qualquer excipiente que possa afectar a biodisponibilidade da substância activa, a menos que a biodisponibilidade seja comprovada através de outros testes adequados. Deve obrigatoriamente efectuar-se um teste de identificação e um teste do limite superior de qualquer antioxidante e excipiente susceptíveis de prejudicar funções fisiológicas, bem como um teste dos limites mínimos dos antioxidantes quando da aprovação.

4. Ensaio de segurança

Para além dos ensaios tóxico-farmacológicos apresentados com o pedido de autorização de introdução no mercado, os dados analíticos devem incluir informações relativas aos ensaios de segurança, como os de esterilidade e endotoxinas bacterianas, caso tais ensaios devam ser efectuados por rotina a fim de verificar a qualidade do produto.

F. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

1. Substância(s) activa(s)

É necessário definir um período de reensaio e as condições de conservação da substância activa, excepto se esta for objecto de uma monografia da *Farmacopeia Europeia* e o fabricante do produto acabado proceder a um reensaio completo dessa substância imediatamente antes da sua utilização no fabrico do produto acabado.

Devem ser apresentados dados de estabilidade que fundamentem o período de reensaio definido e as condições de conservação especificadas. Importa igualmente indicar os tipos de estudos de estabilidade efectuados, os protocolos utilizados, os procedimentos analíticos empregues e a respectiva validação, bem como os resultados detalhados. Deve fornecer-se o compromisso de estabilidade, acompanhado de um resumo do protocolo.

Porém, se estiver disponível para a substância activa proveniente da fonte proposta um certificado de conformidade que especifique um período de reensaio e as condições de conservação, é desnecessário apresentar os dados de estabilidade relativos à substância activa proveniente dessa fonte.

2. Produto acabado

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

Devem indicar-se os tipos de estudos de estabilidade efectuados, os protocolos utilizados, os procedimentos analíticos empregues e a respectiva validação, acompanhados dos resultados detalhados.

Caso um produto acabado deva ser reconstituído ou diluído antes da respectiva administração, deve indicar-se o prazo de validade proposto e a especificação do produto reconstituído/diluído, apoiados por dados de estabilidade pertinentes.

No que respeita aos recipientes multidose, se for o caso devem apresentar-se dados de estabilidade que fundamentem o prazo de validade do produto após a primeira utilização e deve definir-se a especificação para o produto aberto.

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

As conclusões devem incluir os resultados das análises, justificando o prazo de validade proposto e o prazo de validade após a abertura (se for o caso), nas condições de conservação recomendadas, bem como as especificações do produto acabado no fim do prazo de validade e do prazo de validade após a abertura (se for o caso), nas referidas condições de conservação.

Deve ser especificado o nível máximo aceitável de produtos de degradação individuais e totais 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.

Deve fornecer-se o compromisso de estabilidade, acompanhado de um resumo do protocolo.

G. OUTRAS INFORMAÇÕES

Podem ser incluídas no processo informações relacionadas com a qualidade do medicamento veterinário não abrangidas nas secções anteriores.

No que respeita a pré-misturas medicamentosas (produtos destinados a ser incorporados em alimentos medicamentosos para animais), devem ser fornecidas informações sobre taxas de inclusão, instruções de incorporação, homogeneidade nos alimentos para animais, compatibilidade/alimentos adequados, estabilidade nos alimentos para animais e prazo de conservação nesses alimentos proposto. Deve igualmente apresentar-se uma especificação para os alimentos medicamentosos para animais fabricados com estas pré-misturas de acordo com as instruções de utilização recomendadas.

PARTE 3: ENSAIOS DE SEGURANÇA E DE RESÍDUOS

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado por força do n.º 3, alínea j), segundo e quarto travessões, do artigo 12.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos seguintes.

A. Ensaio de segurança

CAPÍTULO I: EXECUÇÃO DOS ENSAIOS

A documentação respeitante à segurança deve demonstrar:

- a) A toxicidade potencial do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis susceptíveis de serem observados nas condições de utilização previstas no animal; estes devem ser avaliados em função da gravidade do estado patológico em questão;
- b) Os potenciais efeitos nocivos para o homem dos resíduos do medicamento veterinário ou substância presentes em géneros alimentícios provenientes de animais tratados, bem como os problemas suscitados pelos referidos resíduos no tratamento industrial dos géneros alimentícios;
- c) Os riscos potenciais decorrentes da exposição do homem ao medicamento veterinário, por exemplo aquando da sua administração a animais;
- d) Os riscos potenciais para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário.

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 fornecer informações sobre o potencial terapêutico do produto e os riscos inerentes à sua utilização.

Em certos casos, pode ser necessário ensaiar os metabolitos do composto de origem, caso constituam os resíduos em causa.

Os excipientes utilizados pela primeira vez no domínio farmacêutico devem merecer tratamento idêntico ao das substâncias activas.

1. Identificação exacta do produto e da(s) sua(s) substância(s) activa(s)

— Denominação comum internacional (DCI),

— Denominação IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*),

— Número CAS (*Chemical Abstract Service*),

— Classificação terapêutica, farmacológica e química,

- Sinónimos e abreviaturas,
- Fórmula estrutural,
- Fórmula molecular,
- Peso molecular,
- Grau de impureza,
- Composição qualitativa e quantitativa das impurezas,
- Descrição das propriedades físicas,
- Ponto de fusão,
- Ponto de ebulição,
- Pressão de vapor,
- Solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura,
- Densidade,
- Espectros de refração, rotação, etc.,
- Formulação do produto.

2. Farmacologia

Os estudos farmacológicos revestem-se de importância fundamental para a clarificação dos mecanismos através dos quais o medicamento veterinário produz efeitos terapêuticos, pelo que devem ser incluídos na parte 4 estudos farmacológicos efectuados em espécies de experimentação e nas espécies animais a que o medicamento se destina.

Todavia, os estudos farmacológicos podem igualmente contribuir para a compreensão de fenómenos toxicológicos. Além disso, caso um medicamento veterinário produza efeitos farmacológicos sem resposta tóxica ou com uma dose inferior à necessária para que se verifique toxicidade, deve atender-se a estes efeitos farmacológicos aquando da avaliação da segurança do medicamento veterinário.

Por conseguinte, a documentação da segurança deve ser sempre precedida por elementos relativos aos estudos farmacológicos efectuados em animais de laboratório e por toda a informação relevante respeitante aos estudos clínicos no animal-alvo.

2.1. Farmacodinâmica

Devem ser fornecidas informações sobre o mecanismo de acção da(s) substância(s) activa(s), bem como sobre os efeitos farmacodinâmicos primários e secundários, de modo a contribuir para a compreensão de eventuais reacções adversas no âmbito dos estudos em animais.

2.2. Farmacocinética

Devem ser apresentados dados sobre o destino da substância activa e dos seus metabolitos nas espécies utilizadas nos estudos toxicológicos, abrangendo a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção dessa substância (ADME). Estes dados devem ser confrontados com as conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos sobre a relação dose/efeito, a fim de determinar a exposição adequada. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos nos estudos realizados com as espécies-alvo (parte 4, capítulo I, secção A.2) deve ser integrada na parte 4, a fim de avaliar a importância dos resultados obtidos nos estudos toxicológicos em termos de toxicidade para as espécies-alvo.

3. Toxicologia

A documentação em matéria de toxicologia deve atender às directrizes publicadas pela Agência relativas à abordagem geral em matéria de ensaios e às directrizes sobre estudos específicos. Estas directrizes incluem:

- 1) Ensaios de base necessários para todos os medicamentos veterinários novos destinados a animais utilizados na alimentação humana a fim de avaliar a segurança de quaisquer resíduos presentes nos alimentos para consumo humano;
- 2) Ensaios adicionais que possam ser necessários em razão de questões toxicológicas específicas, como as associadas à estrutura, grupo e modo de acção da(s) substância(s) activa(s);
- 3) Ensaios especiais que possam ajudar a interpretar os dados obtidos nos ensaios de base ou adicionais.

Os estudos devem ser efectuados na(s) substância(s) activa(s) e não no produto formulado. Se forem necessários estudos no produto formulado, tal será especificado *infra*.

3.1. Toxicidade por dose única

Os estudos de toxicidade por dose única podem servir para prever:

- os eventuais efeitos da sobredosagem aguda na espécie-alvo,
- os eventuais efeitos de uma administração accidental no homem,
- as doses a utilizar nos estudos de toxicidade com dose repetida.

Os estudos de toxicidade por dose única devem revelar os efeitos tóxicos agudos da substância e o respectivo início e remissão.

Os estudos a efectuar devem ser seleccionados de modo a que forneçam informações sobre a segurança do utilizador. A título de exemplo, caso se preveja uma exposição significativa do utilizador do medicamento veterinário por inalação ou contacto dérmico, deve proceder-se ao estudo destas vias de exposição.

3.2. Toxicidade por dose repetida

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

No que respeita às substâncias farmacologicamente activas ou medicamentos veterinários destinados apenas a animais não utilizados na alimentação humana, considerar-se-á por via de regra suficiente um estudo de toxicidade por dose repetida numa espécie animal de experimentação. Este estudo pode ser substituído por um estudo efectuado no animal-alvo. A frequência e via de administração, bem como a duração do estudo, devem ser seleccionadas tendo em conta as condições propostas para a utilização clínica. O investigador deve fundamentar o âmbito e a duração dos ensaios, bem como as dosagens escolhidas.

No que respeita às substâncias ou aos medicamentos veterinários destinados a animais utilizados na alimentação humana, os ensaios de toxicidade por dose repetida (90 dias) devem efectuar-se num roedor e numa espécie não roedora, a fim de identificar os órgãos atingidos e os parâmetros toxicológicos e determinar as espécies adequadas e os níveis de dose a utilizar nos ensaios de toxicidade crónica, se for o caso.

O investigador deve fundamentar a escolha da espécie com base nos conhecimentos disponíveis sobre o metabolismo do produto no animal e no homem. A substância ensaiada deve ser administrada por via oral. O investigador deve especificar e fundamentar claramente o método e a frequência de administração, bem como a duração dos ensaios.

A dose máxima deve geralmente ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos nocivos. A dose mais baixa não deverá produzir quaisquer efeitos tóxicos.

A avaliação dos efeitos tóxicos deve assentar na observação do comportamento e crescimento, em testes hematológicos e fisiológicos, especialmente os respeitantes aos órgãos excretores, e em relatórios de autópsia e respectivos dados histológicos. O tipo e o âmbito de cada grupo de testes irá depender da espécie animal utilizada e dos conhecimentos científicos do momento.

No que respeita às novas associações de substâncias conhecidas investigadas em conformidade com o disposto na presente directiva, e salvo no caso de os testes de toxicidade terem comprovado a existência de potenciação ou efeitos tóxicos novos, os ensaios de dose repetida podem ser devidamente alterados pelo investigador, o qual deve apresentar a respectiva justificação.

3.3. Tolerância nas espécies-alvo

Deve fornecer-se um resumo de quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efectuados nas espécies-alvo, por via de regra com a formulação final, em conformidade com os requisitos previstos no capítulo I, secção B, da parte 4. Devem especificar-se os estudos envolvidos, as doses em que a intolerância se verificou e as espécies e raças envolvidas. Devem igualmente especificar-se quaisquer alterações fisiológicas imprevistas. Os relatórios completos destes estudos devem ser inseridos na parte 4.

3.4. Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

3.4.1. Estudo dos efeitos na reprodução

Este estudo destina-se a determinar o eventual comprometimento da função reprodutora dos machos ou das fêmeas, bem como os efeitos nocivos na descendência resultantes da administração do medicamento veterinário ou substância em estudo.

No que respeita às substâncias farmacologicamente activas ou aos medicamentos veterinários destinados a animais utilizados na alimentação humana, o estudo dos efeitos na reprodução deve assumir a forma de um estudo de reprodução multigerações, concebido para detectar quaisquer efeitos na reprodução dos mamíferos. Incluem-se os efeitos na fertilidade de machos e fêmeas, acasalamento, concepção, implantação, capacidade de manter a gravidez até ao termo, parição, lactação, sobrevivência, crescimento e desenvolvimento da descendência desde o nascimento até ao desmame, maturidade sexual e função reprodutiva subsequente da descendência na idade adulta. Devem utilizar-se pelo menos três níveis de dose. A dose máxima deve ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos nocivos. A dose mais baixa não deverá produzir quaisquer efeitos tóxicos.

3.4.2. Estudo da toxicidade para o desenvolvimento

No que respeita às substâncias farmacologicamente activas ou aos medicamentos veterinários destinados a animais utilizados na alimentação humana, devem efectuar-se testes de toxicidade para o desenvolvimento. Estes testes devem ser concebidos por forma a detectar quaisquer efeitos nocivos na fêmea grávida e no desenvolvimento do embrião e do feto em consequência da exposição da fêmea, desde a implantação e durante o período de gestação até ao dia anterior à data de parição prevista. Tais efeitos incluem uma maior toxicidade em relação à observada em fêmeas não grávidas, a morte do feto/embrião, a alteração do crescimento fetal e anomalias estruturais no feto. Deve efectuar-se um ensaio de toxicidade para o desenvolvimento na ratazana. Em função dos resultados, poderá ser necessário efectuar um estudo numa segunda espécie, em conformidade com as directrizes estabelecidas.

No que respeita às substâncias farmacologicamente activas ou aos medicamentos veterinários que não se destinam a animais utilizados na alimentação humana, deve realizar-se um estudo da toxicidade para o desenvolvimento em pelo menos uma espécie, que pode ser a espécie-alvo, caso o produto se destine a fêmeas susceptíveis de ser usadas para reprodução. No entanto, se a utilização do medicamento veterinário provocar uma exposição significativa dos utilizadores, devem realizar-se estudos normalizados de toxicidade para o desenvolvimento.

3.5. Genotoxicidade

Devem efectuar-se testes do potencial genotóxico, a fim de revelar as alterações que uma substância possa causar no material genético das células. É necessário investigar as propriedades genotóxicas de todas as substâncias destinadas a ser utilizadas em medicamentos veterinários pela primeira vez.

Por via de regra, a(s) substância(s) activa(s) deve(m) ser submetidas a um conjunto padronizado de testes de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo*, em conformidade com as directrizes estabelecidas. Nalguns casos poderá ser necessário testar igualmente um ou mais metabolitos que estejam presentes como resíduos nos géneros alimentícios.

3.6. *Carcinogenicidade*

Para decidir da necessidade de realizar testes de carcinogenicidade, importa ter em conta os resultados dos testes de genotoxicidade, as relações estrutura-actividade e os resultados dos testes de toxicidade sistémica que possam ser relevantes no que respeita a lesões neoplásicas nos estudos a mais longo prazo.

Deve tomar-se em consideração qualquer especificidade de espécie do mecanismo de toxicidade que seja conhecida, bem como quaisquer diferenças de metabolismo entre as espécies de ensaio, as espécies-alvo e o ser humano.

Se forem necessários testes de carcinogenicidade, deve, em geral, realizar-se um estudo de dois anos na ratazana e um estudo de 18 meses no rato. Caso exista fundamentação científica adequada, os estudos de carcinogenicidade podem ser efectuados numa só espécie roedora, de preferência a ratazana.

3.7. *Excepções*

Caso um medicamento veterinário se destine a uso tópico, deve estudar-se a respectiva absorção sistémica nas espécies-alvo. Caso se comprove que a referida absorção é insignificante, podem omitir-se os testes de toxicidade por dose repetida, os testes de toxicidade na função reprodutora e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

- nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a ingestão do medicamento veterinário pelo animal,
- nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a exposição do utilizador do medicamento veterinário por outras vias que não a cutânea,
- a substância activa ou os metabolitos possam estar presentes em géneros alimentícios obtidos a partir do animal tratado.

4. **Outros requisitos**

4.1. *Estudos especiais*

Para grupos de substâncias específicos, ou se os efeitos observados em estudos com dose repetida no animal incluírem alterações indicativas de, por exemplo, imunotoxicidade, neurotoxicidade ou disfunção endócrina, devem realizar-se outros testes, como, por exemplo, estudos de sensibilização ou de neurotoxicidade retardada. Dependendo da natureza do produto, pode ser necessário efectuar estudos adicionais a fim de avaliar o mecanismo que está na base do efeito tóxico ou do potencial efeito irritante. Tais estudos devem, de um modo geral, ser levados a cabo com a formulação final.

Na concepção dos referidos estudos e na avaliação dos respectivos resultados atender-se-á ao estado dos conhecimentos científicos e às directrizes estabelecidas.

4.2. *Propriedades microbiológicas dos resíduos*

4.2.1. *Potenciais efeitos na flora intestinal humana*

Deve investigar-se o risco microbiológico potencial para a flora intestinal humana dos resíduos de compostos antimicrobianos, à luz das directrizes estabelecidas.

4.2.2. *Potenciais efeitos nos microrganismos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios*

Em determinados casos, pode ser necessário efectuar testes por forma a determinar se os resíduos com actividade microbiológica são susceptíveis de interferir nos processos tecnológicos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios.

4.3. *Observações no ser humano*

Deve especificar-se se as substâncias farmacologicamente activas do medicamento veterinário são utilizadas em medicamentos para uso humano; caso tal se verifique, devem compilar-se todos os efeitos (incluindo reacções adversas) observados no homem e a respectiva causa, na medida em que possam ser importantes para a avaliação da segurança do medicamento veterinário, integrando, se for o caso, os resultados de estudos publicados; caso os componentes dos medicamentos veterinários não sejam ou já não sejam utilizados em medicamentos para uso humano, devem apontar-se os motivos.

4.4. *Desenvolvimento de resistência*

No caso dos medicamentos veterinários, são necessários dados sobre a possibilidade de aparecimento de bactérias resistentes relevantes em termos de saúde humana. O mecanismo de desenvolvimento dessa resistência é particularmente importante neste contexto. Quando necessário, devem ser propostas medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência associado à utilização prevista do medicamento veterinário.

Os casos de resistência relevantes para a utilização clínica devem ser abordados em conformidade com a parte 4. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados transmitidos na parte 4.

5. **Segurança do utilizador**

Esta secção deve incluir uma análise dos efeitos apontados nas secções precedentes, estabelecendo uma correlação entres esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao produto, tendo em vista a formulação de advertências adequadas ao utilizador e outras medidas de gestão dos riscos.

6. **Avaliação do risco ambiental**

6.1. *Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados*

Deve ser efectuado um estudo do risco ambiental, a fim de avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário e determinar os riscos associados a tais efeitos. A avaliação dever identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. A primeira fase de avaliação é sempre efectuada. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as directrizes reconhecidas. Devem indicar, nomeadamente, a possível exposição do ambiente ao produto e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em conta, em especial, os seguintes aspectos:

- espécies-alvo e modo de utilização proposto,
- método de administração, nomeadamente o grau provável de penetração directa do produto nos sistemas ambientais,
- possível excreção do produto e seus princípios activos e metabolitos relevantes para o ambiente por animais tratados; persistência de tais excreções,
- eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou de outros resíduos.

Na segunda fase, serão realizados estudos complementares sobre o destino e os efeitos do produto em ecossistemas específicos, em conformidade com as directrizes estabelecidas. Tomar-se-á em consideração o grau de exposição do ambiente ao produto e a informação disponível sobre as propriedades físico-químicas, farmacológicas e/ou toxicológicas da(s) substância(s) em questão (incluindo os metabolitos no caso de um risco identificado), apuradas aquando da realização dos restantes testes e ensaios requeridos pela presente directiva.

6.2. *Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados*

Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no artigo 2.º e na parte C da Directiva 2001/18/CE.

CAPÍTULO II: APRESENTAÇÃO DE ELEMENTOS E DOCUMENTOS

O processo relativo aos ensaios de segurança deve incluir:

- um índice de todos os estudos incluídos no processo,

- uma declaração de que estão incluídas todas as informações conhecidas do requerente à data de apresentação do pedido, independentemente de serem ou não favoráveis,
- a justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo,
- a fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo,
- uma análise do possível contributo que eventuais estudos anteriores aos realizados em conformidade com as boas práticas laboratoriais nos termos da Directiva 2004/10/CE possam oferecer no âmbito da avaliação global dos riscos.

O relatório de cada estudo incluirá:

- uma cópia do plano de estudo (protocolo),
- uma declaração de conformidade com as boas práticas laboratoriais, se aplicável,
- uma descrição dos métodos, aparelhos e materiais utilizados,
- uma descrição e fundamentação do sistema de ensaio,
- uma descrição dos resultados obtidos, com o pormenor suficiente para que os mesmos possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor,
- se aplicável, a análise estatística dos resultados,
- uma análise dos resultados, incluindo comentários sobre os níveis com efeitos observados e sem efeitos observados, bem como sobre quaisquer constatações anormais,
- uma descrição pormenorizada e uma análise aprofundada dos resultados do estudo sobre o perfil de segurança da substância activa e da sua relevância para a avaliação dos riscos potenciais dos resíduos para o homem.

B. *Ensaio de resíduos*

CAPÍTULO I: EXECUÇÃO DOS ENSAIOS

1. Introdução

Para efeitos do disposto no presente anexo, são aplicáveis as definições do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho ⁽¹⁾.

O estudo da depleção de resíduos dos tecidos comestíveis ou de ovos, leite e mel derivados de animais tratados destina-se a determinar se, e em que condições e em que medida, os resíduos persistem nos géneros alimentícios provenientes desses animais. Os estudos devem também permitir determinar os intervalos de segurança.

No que respeita aos medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, a documentação relativa aos resíduos deve indicar:

1. Em que medida e durante quanto tempo os resíduos do medicamento veterinário ou dos seus metabolitos persistem nos tecidos comestíveis do animal tratado ou no leite, ovos e/ou mel dele provenientes;
2. Que, por forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor de géneros alimentícios provenientes de animais tratados ou dificuldades no processamento industrial dos géneros alimentícios, é possível estabelecer intervalos de segurança realistas susceptíveis de serem observados em condições práticas de produção animal;
3. Que os métodos analíticos utilizados no estudo da depleção de resíduos estão suficientemente validados de modo a fornecer as garantias necessárias de que os dados apresentados no que respeita aos resíduos são adequados como base para o estabelecimento de um intervalo de segurança.

⁽¹⁾ JO L 224 de 18.8.1990, p. 1.

2. Metabolismo e cinética dos resíduos

2.1. Farmacocinética (*absorção, distribuição, metabolismo e excreção*)

Deve apresentar-se um resumo dos dados de farmacocinética, com referências aos estudos de farmacocinética nas espécies-alvo incluídos na parte 4. Não é necessário apresentar o relatório integral do estudo.

No que se refere aos resíduos de medicamentos veterinários, os estudos farmacocinéticos destinam-se a avaliar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do produto nas espécies-alvo.

O produto final, ou uma formulação com características comparáveis em termos de biodisponibilidade, deve ser administrado às espécies-alvo na dose máxima recomendada.

Deve descrever-se de modo exacto o grau de absorção do medicamento veterinário, tendo em conta o método de administração. Caso se comprove ser insignificante a absorção sistémica de produtos para aplicação tópica, não serão requeridos estudos adicionais de resíduos.

Deve ser descrita a distribuição do medicamento veterinário no animal-alvo; deve atender-se à possibilidade de ligação às proteínas plasmáticas, de passagem para o leite ou ovos e de acumulação de compostos lipofílicos.

Devem descrever-se as vias de excreção do produto no animal-alvo. Devem ser especificados e caracterizados os principais metabolitos.

2.2. Depleção de resíduos

O objectivo destes estudos, que determinam a velocidade de depleção dos resíduos no animal-alvo após a última administração do medicamento, é permitir a determinação dos intervalos de segurança.

Após o animal testado ter recebido a dose final do medicamento veterinário, as quantidades de resíduos presentes devem ser determinadas, as vezes que forem necessárias, através de métodos analíticos validados; devem especificar-se os procedimentos técnicos e a fiabilidade e sensibilidade dos métodos utilizados.

3. Método de análise dos resíduos

Deve descrever-se pormenorizadamente o método ou métodos de análise utilizados no(s) estudo(s) de depleção de resíduos, bem como a respectiva validação.

Devem descrever-se as seguintes características:

- especificidade,
- exactidão,
- precisão,
- limiar de detecção,
- limiar de quantificação,
- exequibilidade e aplicabilidade em condições laboratoriais normais,
- susceptibilidade às interferências,
- estabilidade dos resíduos encontrados.

A adequação do método de análise proposto deve ser avaliada à luz dos conhecimentos científicos e técnicos do momento em que o pedido for apresentado.

Na apresentação do método de análise deve utilizar-se um formato acordado a nível internacional.

CAPÍTULO II: APRESENTAÇÃO DE ELEMENTOS E DOCUMENTOS

1. Identificação do produto

Deve ser fornecida uma identificação do medicamento veterinário utilizado no ensaios, nomeadamente:

- a composição,
- os resultados dos ensaios físicos e químicos (potência e pureza) do(s) lote(s) relevante(s),
- a identificação do lote,
- a relação com o produto final,
- a actividade específica e radiopureza das substâncias marcadas,
- a posição na molécula dos átomos marcados.

O processo relativo aos ensaios de resíduos deve conter:

- um índice de todos os estudos incluídos no processo,
- uma declaração de que estão incluídas todas as informações conhecidas do requerente à data de apresentação do pedido, independentemente de serem ou não favoráveis,
- a justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo,
- a fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo,
- uma análise do possível contributo que eventuais estudos anteriores aos realizados em conformidade com as boas práticas laboratoriais possam oferecer no âmbito da avaliação global dos riscos,
- uma proposta de intervalo de segurança.

O relatório de cada estudo incluirá:

- uma cópia do plano de estudo (protocolo),
- uma declaração de conformidade com as boas práticas laboratoriais, se aplicável,
- uma descrição dos métodos, aparelhos e materiais utilizados,
- uma descrição dos resultados obtidos, com o pormenor suficiente para que os mesmos possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor,
- se aplicável, a análise estatística dos resultados,
- uma análise dos resultados,
- uma análise objectiva dos resultados obtidos e propostas relativas aos intervalos de segurança necessários para assegurar a inexistência, nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, de resíduos susceptíveis de constituir um risco para o consumidor.

PARTE 4: ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alínea j), terceiro travessão, do artigo 12.º, devem ser apresentados em conformidade com o disposto na presente parte.

CAPÍTULO I: REQUISITOS PRÉ-CLÍNICOS

Devem efectuar-se estudos pré-clínicos para determinar a actividade farmacológica e tolerância do produto.

A. Farmacologia

A.1. Farmacodinâmica

Devem caracterizar-se os efeitos farmacodinâmicos da(s) substância(s) activa(s) contidas no medicamento veterinário.

Em primeiro lugar, deve descrever-se adequadamente o mecanismo de acção e os efeitos farmacológicos que estão na base da aplicação prática recomendada. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos (por exemplo, através do recurso a curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc.) e, sempre que possível, em comparação com uma substância com actividade bem definida. Caso se invoque a maior eficácia de uma substância activa, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa.

Em segundo lugar, deve apresentar-se uma avaliação farmacológica global da substância activa, com especial incidência na possibilidade de efeitos farmacológicos secundários. De um modo geral, devem investigar-se os efeitos nas principais funções fisiológicas.

Devem investigar-se quaisquer efeitos das outras características dos produtos (via de administração ou formulação, por exemplo) na actividade farmacológica da substância activa.

As investigações devem ser mais intensivas caso a dose recomendada se aproxime de uma dose susceptível de causar reacções adversas.

A menos que constituam procedimentos normalizados, as técnicas experimentais devem ser especificadas por forma a que possam ser reproduzidas e o investigador deve comprovar a respectiva validade. Os resultados experimentais devem ser apresentados claramente e, no que respeita a determinados tipos de teste, deve indicar-se a respectiva significância estatística.

Salvo argumentação convincente em contrário, dever-se-ão igualmente investigar quaisquer alterações quantitativas das respostas decorrentes da administração repetida da substância.

As associações fixas poder-se-ão justificar com base quer em motivos farmacológicos quer em indicações clínicas. No primeiro caso, os estudos farmacodinâmicos e/ou farmacocinéticos devem revelar as interacções susceptíveis de contribuir para a utilidade clínica da própria associação. No segundo caso, se a fundamentação científica da associação medicamentosa assentar na experimentação clínica, a investigação deve apurar se os efeitos previsíveis da associação podem ser corroborados no animal e, no mínimo, dever-se-á investigar a importância das eventuais reacções adversas. Caso uma associação inclua uma substância activa nova, esta deve ter sido previamente estudada em profundidade.

A.2. Desenvolvimento de resistência

Se for pertinente, são necessários, para os medicamentos veterinários, dados sobre a possibilidade de aparecimento de organismos resistentes relevantes em termos clínicos. O mecanismo de desenvolvimento dessa resistência é particularmente importante neste contexto. O requerente deve propor medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência associado à utilização prevista do medicamento veterinário.

Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte 3.

A.3. Farmacocinética

No contexto da avaliação da eficácia e segurança clínicas do medicamento veterinário, é necessário dispor de dados farmacocinéticos básicos para as novas substâncias activas.

Os objectivos dos estudos farmacocinéticos nas espécies-alvo podem subdividir-se em três grandes áreas:

- i) farmacocinética descritiva, que conduz à determinação de parâmetros básicos,
- ii) utilização destes parâmetros na investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidual ao longo do tempo e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos,
- iii) se for o caso, comparação da cinética entre diferentes espécies-alvo e exploração de possíveis diferenças de espécie que tenham impacto na segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies-alvo.

São geralmente necessários estudos farmacocinéticos nas espécies-alvo, enquanto complemento dos estudos farmacodinâmicos tendo em vista o estabelecimento de regimes de dose eficazes (via e local de administração, dose, intervalo de dose, número de administrações, etc.). Podem ser necessários estudos farmacocinéticos adicionais a fim de estabelecer regimes de dose em função de determinadas variáveis populacionais.

Se tiverem sido apresentados estudos farmacocinéticos no âmbito da parte 3, pode ser feita referência a esses estudos.

No que respeita a novas associações de substâncias conhecidas investigadas em conformidade com o disposto na presente directiva, não são necessários estudos farmacocinéticos da associação fixa caso se possa comprovar que a administração das substâncias activas em combinação fixa não altera as respectivas propriedades farmacocinéticas.

Proceder-se-á a estudos adequados de biodisponibilidade com vista a estabelecer a bioequivalência:

- ao comparar um medicamento veterinário reformulado com um medicamento existente,
- quando necessário para comparar métodos ou vias de administração novos com os já estabelecidos.

B. Tolerância nas espécies-alvo

Deve estudar-se a tolerância local e sistémica do medicamento veterinário nas espécies-alvo. Estes estudos têm como objectivo caracterizar os sinais de intolerância e estabelecer uma margem de segurança adequada para a(s) via(s) de administração recomenda(s), o que pode ser conseguido aumentando a dose terapêutica e/ou a duração do tratamento. O relatório dos ensaios deve especificar todos os efeitos farmacológicos esperados e todas as reacções adversas.

CAPÍTULO II: REQUISITOS CLÍNICOS

1. Princípios gerais

Os ensaios clínicos destinam-se a demonstrar ou fundamentar o efeito do medicamento veterinário após a administração de acordo com o regime de dose recomendado e através da via de administração proposta, e a especificar as suas indicações e contra-indicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções para a sua utilização, bem como quaisquer eventuais reacções adversas.

Os dados experimentais devem ser confirmados por dados obtidos em condições normais de campo.

Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados). Os resultados obtidos respeitantes à eficácia devem ser comparados com os resultados constatados nas espécies-alvo tratadas com um medicamento veterinário autorizado na Comunidade para as mesmas indicações e para as mesmas espécies, ou com um placebo, ou que não receberam tratamento. Devem especificar-se todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

Salvo justificação em contrário, a concepção dos protocolos, a análise e a avaliação dos ensaios clínicos devem basear-se em princípios estatísticos estabelecidos.

No que respeita aos medicamentos veterinários sobretudo destinados a aumentar o rendimento, dever-se-á prestar particular atenção:

- (1) ao rendimento dos produtos animais,
- (2) à qualidade dos produtos animais (qualidades organolépticas, nutritivas, higiénicas e tecnológicas),
- (3) ao rendimento nutricional e ao crescimento das espécies-alvo,
- (4) ao estado geral de saúde das espécies-alvo.

2. Execução dos ensaios clínicos

Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado.

Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos de campo devem ser realizados em conformidade com os princípios estabelecidos de boa prática clínica.

Antes do início de um ensaio de campo, é necessário obter e documentar o consentimento informado do proprietário dos animais. Em especial, este deve ser informado por escrito sobre as consequências da participação no ensaio no que respeita ao destino subsequente dos animais tratados, ou à obtenção de géneros alimentícios a partir desses animais. A documentação do ensaio deve incluir uma cópia desta notificação, assinada e datada pelo proprietário dos animais.

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos artigos 55.º, 56.º e 57.º aplica-se por analogia à rotulagem de formulações destinadas a ensaios veterinários de campo. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção "Destinado apenas a ensaios veterinários de campo", bem visível e indelével.

CAPÍTULO III: ELEMENTOS E DOCUMENTOS

O processo relativo à eficácia deve incluir toda a documentação pré-clínica e clínica e/ou todos os resultados dos ensaios, independentemente de serem ou não favoráveis ao medicamento veterinário, para permitir uma avaliação global objectiva da relação risco/benefício do produto.

1. Resultados dos ensaios pré-clínicos

Sempre que possível, devem especificar-se os resultados de:

- a) Ensaios que comprovem acções farmacológicas;
- b) Ensaios que demonstrem os mecanismos farmacodinâmicos em que assenta o efeito terapêutico;
- c) Ensaios que demonstrem o principal perfil farmacocinético;
- d) Ensaios que demonstrem a segurança do animal-alvo;
- e) Ensaios destinados a investigar a resistência.

Caso ocorram resultados inesperados durante a execução dos ensaios, estes devem ser especificados.

Além disso, devem fornecer-se os seguintes elementos para cada estudo pré-clínico:

- a) Um resumo;
- b) Um protocolo experimental pormenorizado que descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, elementos como a espécie, idade, peso, sexo, número, raça e variedade dos animais, a identificação dos animais e a dose, via e calendário de administração;

- c) Se aplicável, uma análise estatística dos resultados;
- d) Uma análise objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento.

Dever-se-á fundamentar a omissão parcial ou total destes dados.

2. Resultados dos ensaios clínicos

Os investigadores devem apresentar todos os elementos em fichas de registo individuais, no que respeita aos tratamentos individuais, e em fichas de registo colectivas, no que se refere aos tratamentos colectivos.

Os referidos elementos serão os seguintes:

- a) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
- b) Local e data do tratamento; nome e morada do proprietário dos animais;
- c) Informações sobre o protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos utilizados, incluindo os de aleatorização e métodos cegos, elementos como a via de administração, o calendário de administração, a dose, a identificação dos animais, espécies, raças ou variedades de animais, a idade, peso, sexo e estado fisiológico;
- d) Método de criação e alimentação dos animais, que descreva a composição dos alimentos e a natureza e quantidade de quaisquer aditivos neles contidos;
- e) Caso clínico (tão pormenorizado quanto possível), incluindo a ocorrência e evolução de quaisquer doenças intercorrentes;
- f) Diagnóstico e respectivos meios;
- g) Sinais clínicos, se possível de acordo com critérios convencionais;
- h) Identificação exacta da formulação do medicamento veterinário utilizada no ensaio clínico e dos resultados dos ensaios físicos e químicos do(s) lote(s) relevante(s);
- i) Posologia do medicamento veterinário, método, via e frequência de administração e eventuais precauções adoptadas no decurso da administração (duração da injeção, etc.);
- j) Duração do tratamento e do período de observação subsequente;
- k) Todas as informações sobre outros medicamentos veterinários administrados durante o período de exame, quer previamente, quer concomitantemente com o medicamento ensaiado e, neste último caso, informações sobre as interacções observadas;
- l) Todos os resultados dos ensaios clínicos, com uma descrição exhaustiva dos mesmos em função dos critérios de eficácia e parâmetros especificados no protocolo de ensaio clínico e incluindo os resultados de análises estatísticas, se for o caso;
- m) Todas as informações relativas a quaisquer ocorrências involuntárias observadas, independentemente de serem ou não nocivas, e das medidas adoptadas em consequência; se possível, investigar-se-á a relação causa-efeito;
- n) Efeitos no rendimento dos animais, se for o caso;

- o) Efeitos na qualidade dos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, designadamente no que respeita aos medicamentos veterinários destinados a aumentar o rendimento;
- p) Uma conclusão sobre a segurança e eficácia em cada caso individual, ou uma síntese em termos de frequências ou outras variáveis adequadas se estiver em causa um tratamento em massa específico.

Deve justificar-se a omissão de quaisquer dos pontos a) a p).

O titular da autorização de introdução do medicamento veterinário no mercado deve adoptar todas as medidas necessárias para garantir que os documentos originais em que assentam os dados fornecidos sejam conservados durante pelo menos cinco anos após o fim da autorização do medicamento.

Para cada ensaio clínico, dever-se-á elaborar uma sinopse das observações clínicas que resuma os ensaios e os respectivos resultados e especifique designadamente:

- a) O número de controlos e de animais tratados individual ou colectivamente, discriminados em termos de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;
- b) O número de animais retirados prematuramente dos ensaios e os respectivos motivos;
- c) No que respeita aos animais de controlo, uma indicação sobre se:
 - não receberam tratamento, ou
 - receberam um placebo, ou
 - receberam outro medicamento veterinário autorizado na Comunidade para a mesma indicação e a mesma espécie-alvo, ou
 - receberam a substância activa objecto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;
- d) A frequência das reacções adversas observadas;
- e) Observações sobre as consequências em termos de rendimento, se adequado;
- f) Informações sobre os animais submetidos ao ensaio que possam estar sujeitos a um risco acrescido em virtude da idade, do modo como foram criados ou alimentados e do objectivo a que se destinam ou sobre animais cujas condições fisiológicas ou patológicas mereçam especial atenção;
- g) Uma avaliação estatística dos resultados.

Por último, o investigador deve formular conclusões de carácter geral sobre a eficácia e segurança do medicamento veterinário nas condições de utilização propostas e, em especial, apontar quaisquer informações respeitantes às indicações e contra-indicações, posologia, duração média de tratamento e eventuais interacções observadas com outros medicamentos ou aditivos alimentares, bem como quaisquer precauções especiais a tomar no decurso do tratamento e os sintomas clínicos de sobredosagem, se observados.

No que respeita às associações fixas de medicamentos, o investigador deve igualmente formular conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento e compará-las com a administração isolada das substâncias activas em questão.

TÍTULO II

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

Sem prejuízo das disposições específicas da legislação comunitária sobre o controlo e erradicação de certas doenças infecciosas dos animais, são aplicáveis aos medicamentos veterinários imunológicos os seguintes requisitos, salvo se estes medicamentos se destinarem a ser utilizados em determinadas espécies ou com indicações específicas, tal como definido no título III e nas directrizes aplicáveis.

PARTE 1: RESUMO DO PROCESSO

A. INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

O medicamento veterinário imunológico objecto do pedido deve ser identificado através do respectivo nome e da designação da(s) substância(s) activa(s), bem como da actividade biológica, titulação ou potência, forma farmacêutica, via e (se for o caso) modo de administração e da descrição da apresentação final do produto para venda, incluindo a embalagem, rotulagem e folheto informativo. Os diluentes podem ser embalados juntamente com o recipiente da vacina ou separadamente.

O processo deve conter informação sobre os diluentes necessários para a preparação final da vacina. Um medicamento veterinário imunológico é considerado um só produto mesmo quando seja necessário mais de um diluente a fim de obter preparações diferentes do produto final, que podem destinar-se a vias ou modos de administração diferentes.

Deve indicar-se o nome e morada do requerente, bem como do fabricante e das instalações envolvidas nas várias fases de fabrico e controlo [incluindo o fabricante do produto acabado e o(s) fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s)] e, se aplicável, o nome e morada do importador.

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

Deve anexar-se às informações administrativas uma cópia do documento comprovativo de que o fabricante está autorizado a fabricar os medicamentos veterinários imunológicos, tal como disposto no artigo 44.º. Deve ser igualmente especificada a lista dos organismos manipulados no local de produção.

O requerente deve apresentar uma lista dos países em que foi concedida a autorização, bem como uma lista dos países em que foi apresentado, ou recusado, um pedido.

B. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO, ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento em conformidade com o artigo 14.º

Deve ser fornecida uma proposta de texto de rotulagem para o acondicionamento primário e a embalagem exterior, em conformidade com o título V da presente directiva, bem como um folheto informativo, sempre que este for exigido nos termos do artigo 61.º. Além disso, o requerente deve fornecer uma ou mais amostras ou reproduções da apresentação ou apresentações finais do medicamento veterinário em pelo menos uma língua oficial da União Europeia; as reproduções podem ser fornecidas a preto e branco e por via electrónica, caso tenha sido obtido o acordo prévio da autoridade competente.

C. RESUMOS PORMENORIZADOS E CRÍTICOS

Os resumos pormenorizados e críticos referidos no n.º 3, segundo parágrafo, do artigo 12.º devem ser elaborados tomando em conta o estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido. Devem conter uma avaliação dos vários testes e ensaios que constituem o processo de autorização de introdução no mercado e abordar todos os aspectos pertinentes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário imunológico. Devem também expor circunstanciadamente os resultados dos testes e ensaios apresentados, bem como referências bibliográficas precisas.

Todos os dados importantes devem ser resumidos num apêndice aos resumos pormenorizados e críticos, tanto quanto possível sob a forma de tabelas ou gráficos. Estes resumos devem conter referências precisas à informação incluída na documentação de base.

Os resumos devem ser assinados e datados e conter em anexo informação sobre as habilitações, formação e experiência profissional do autor. Deve ser declarada a relação profissional entre o autor e o requerente.

PARTE 2: INFORMAÇÕES QUÍMICAS, FARMACÊUTICAS E BIOLÓGICAS/MICROBIOLÓGICAS (QUALIDADE)

Todos os procedimentos de ensaio devem respeitar os critérios aplicáveis em matéria de análise e controlo da qualidade dos materiais de base e do produto acabado e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. Quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais 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 fabrico.

No que respeita aos procedimentos de ensaio constantes da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um Estado-Membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

Quando disponível, deve ser utilizado material de referência químico e biológico da *Farmacopeia Europeia*. Se forem utilizadas outras preparações e substâncias de referência, estas devem ser identificadas e descritas em pormenor.

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

1. Composição qualitativa

Entende-se por “composição qualitativa”, no que respeita aos componentes do medicamento veterinário imunológico, a designação ou descrição de:

- substância(s) activa(s),
- componentes dos adjuvantes,
- componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os conservantes, estabilizantes, emulsionantes, corantes, correctivos do paladar, aromatizantes, marcadores, etc.,
- componentes da forma farmacêutica administrada aos animais.

Estas informações devem ser completadas por quaisquer dados pertinentes relativos ao recipiente e, caso aplicável, ao respectivo modo de fecho, bem como por elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento veterinário imunológico irá ser utilizado ou administrado e que serão fornecidos com o medicamento. Se os dispositivos não forem fornecidos com o medicamento veterinário imunológico, devem ser dadas informações pertinentes sobre os mesmos, sempre que necessário para efeitos de avaliação do medicamento.

2. “Terminologia habitual”

Entende-se por “terminologia habitual”, a utilizar na descrição dos componentes dos medicamentos veterinários imunológicos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do n.º 3, alínea c), do artigo 12.º:

- no que respeita às substâncias constantes da *Farmacopeia Europeia*, ou, caso dela não constem, da farmacopeia de um dos Estados-Membros, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, que será obrigatória para todas estas substâncias, com indicação da farmacopeia em questão,
- no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, pela 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 e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes,
- no que respeita às matérias corantes, a designação através do código “E” que lhes foi atribuído pela Directiva 78/25/CEE.

3. Composição quantitativa

Por forma a especificar a “composição quantitativa” das substâncias activas de um medicamento veterinário imunológico, importa sempre que possível especificar o número de organismos, o teor específico de proteínas, a massa, o número de unidades internacionais (UI) ou de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de volume, e, no que respeita ao adjuvante ou aos constituintes dos excipientes, a massa ou volume de cada um, tomando em devida consideração os elementos constantes da secção B.

Caso se encontre definida, deve ser utilizada a unidade internacional de actividade biológica.

As unidades de actividade biológica relativamente às quais não haja dados publicados devem ser expressas por forma a que exprimam inequivocamente a actividade dos ingredientes, por exemplo através da referência ao efeito imunológico em que assenta o método de determinação da dose.

4. Desenvolvimento de medicamentos

A escolha da composição, dos componentes e dos recipientes deve ser justificada e apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico.

B. DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE FABRICO

A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alínea d), do artigo 12.º, deve ser redigida por forma a que constitua uma descrição adequada da natureza das operações efectuadas.

Para este efeito, a descrição deve incluir, no mínimo:

- a menção das diversas fases de fabrico (incluindo a produção do antígeno e os processos de purificação), por forma a que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos adversos nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica; deve demonstrar-se a validação das etapas principais do processo de produção, bem como a validação do processo de produção na sua globalidade, com indicação dos resultados obtidos em 3 lotes consecutivos produzidos pelo método descrito,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adoptadas para garantir a homogeneidade e uniformidade de cada lote do produto acabado,
- a lista de todas as substâncias nas diversas fases em que são utilizadas, incluindo as que não possam ser recuperadas no decurso do fabrico,
- informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas,
- a indicação das fases de fabrico em que se procede à colheita de amostras para testes de controlo durante o fabrico.

C. PRODUÇÃO E CONTROLO DOS MATERIAIS DE BASE

Para efeitos da presente secção, entende-se por “materiais de base” o conjunto de componentes utilizados na produção do medicamento veterinário imunológico. Os meios de cultura constituídos por vários componentes utilizados para a produção da substância activa são considerados um só material de base. No entanto, se as autoridades considerarem que tal informação é importante para determinar a qualidade do produto acabado e eventuais riscos que possam surgir, deve indicar-se a composição qualitativa e quantitativa dos meios de cultura. Se na preparação destes meios de cultura forem utilizadas matérias de origem animal, deve indicar-se a espécie animal e o tecido em causa.

O processo deve incluir as especificações, informações sobre os testes a efectuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes de materiais de base e os resultados obtidos num lote relativamente a todos os constituintes utilizados, e deve ser apresentado em conformidade com as disposições que se seguem.

1. Materiais de base constantes das farmacopeias

As monografias da *Farmacopeia Europeia* são aplicáveis a todos os materiais de base que dela constem.

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

Considera-se satisfeito o n.º 3, alínea i), do artigo 12.º caso os componentes preencham os requisitos da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-Membros. Em tal caso, a descrição dos métodos de análise pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

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

Os testes de rotina a efectuar em cada lote de materiais de base devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado. Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, deve comprovar-se que os materiais de base observam os critérios de qualidade da mesma.

Caso a especificação ou outras disposições constantes de uma monografia da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um Estado-Membro não sejam suficientes para garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao requerente da autorização de introdução do medicamento no mercado. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa da alegada insuficiência.

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

Se forem utilizados materiais de base de origem animal, estes devem estar em conformidade com as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da *Farmacopeia Europeia*. Os testes e controlos efectuados devem ser adequados aos materiais de base em questão.

O requerente deve fornecer documentação que demonstre que os materiais de base e o fabrico do medicamento veterinário cumprem o disposto na Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como na monografia correspondente da *Farmacopeia Europeia*. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.

2. Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia

2.1. Materiais de base de origem biológica

A descrição deve assumir a forma de monografia.

Sempre que possível, a produção de vacinas deve assentar num sistema de lote semente e em células semente estabelecidas. No que respeita à produção de medicamentos veterinários imunológicos que consistam em soros, deve indicar-se a origem, estado de saúde e estado imunológico dos animais de que provêm; devem ser utilizados agregados bem definidos de material de origem.

A origem, incluindo região geográfica, e o historial dos materiais de base devem ser descritos e documentados. No que respeita aos materiais de base geneticamente modificados, esta informação deve abranger determinados elementos, como a descrição das células ou estirpes de origem, a elaboração do vector de expressão (nome, origem, função do replicão, facilitador do promotor e outros elementos de regulação), o controlo da sequência de ADN ou ARN efectivamente inserida, as sequências oligonucleotídicas do vector plasmídeo presente nas células, o plasmídeo utilizado na co-transfecção, os genes acrescentados ou suprimidos, as propriedades biológicas da estrutura final e os genes expressos, o seu número de cópias e estabilidade genética.

Devem testar-se os materiais para semente, incluindo as células semente e o soro não tratado para a produção de anti-soros, por forma a determinar a sua identidade e a presença de agentes estranhos.

Devem ser apresentadas informações sobre todas as substâncias de origem biológica utilizadas em qualquer fase do processo de fabrico. A informação deve incluir:

- a descrição detalhada da origem dos materiais,
- informações sobre qualquer processamento, purificação e inactivação utilizados, incluindo dados sobre a validação destes processos e dos controlos durante a produção,
- informações sobre os eventuais testes de contaminação efectuados em cada lote da substância.

Caso se detecte ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser rejeitados ou apenas utilizados em circunstâncias muito excepcionais, caso o tratamento ulterior do produto assegure a sua eliminação e/ou inactivação; dever-se-á comprovar a eliminação e/ou inactivação dos referidos agentes estranhos.

Caso se utilizem células semente, deve demonstrar-se que as características celulares permanecem inalteradas até ao nível de passagem mais elevado utilizado na produção.

No que respeita às vacinas vivas atenuadas, deve comprovar-se a estabilidade das características de atenuação da semente.

Deve ser fornecida documentação que demonstre que os materiais para semente, as células semente, os lotes de soro e outras matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de EET cumprem o disposto na Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como na monografia correspondente da *Farmacopeia Europeia*. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.

Se requerido, fornecer-se-ão amostras dos materiais de base ou reagentes biológicos utilizados nos procedimentos de ensaio, a fim de que as autoridades competentes possam diligenciar no sentido de que se efectuem testes de verificação.

2.2. Materiais de base de origem não biológica

A descrição deve assumir a forma de monografia e abranger os seguintes pontos:

- a denominação do material de base, em conformidade com o ponto 2 da secção A e eventuais sinónimos comerciais ou científicos,
- a descrição do material de base, em forma análoga à utilizada no elemento descritivo da *Farmacopeia Europeia*,
- a função do material de base,
- métodos de identificação,
- devem especificar-se quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento dos materiais de base, bem como, se necessário, o prazo de validade.

D. TESTES DE CONTROLO NO DECURSO DO PROCESSO DE FABRICO

1. O processo deve incluir elementos relativos aos testes de controlo efectuados nos produtos intermédios a fim de assegurar a uniformidade do processo de fabrico e do produto final.
2. No que respeita às vacinas que envolvam inactivação ou purificação, estes processos devem ser testados em cada ciclo de produção, assim que possível após a conclusão da inactivação ou purificação e após a neutralização, se for o caso, mas antes da fase de produção seguinte.

E. TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

Relativamente a cada teste, as técnicas de análise do produto acabado devem ser descritas de modo suficientemente pormenorizado por forma a permitir uma avaliação da qualidade.

O processo deve incluir elementos relativos aos testes de controlo do produto acabado. Caso existam monografias adequadas e se recorra a procedimentos de ensaio e limites não referidos nas monografias da *Farmacopeia Europeia*, ou, caso dela não constem, da farmacopeia de um Estado-Membro, deve comprovar-se que o produto acabado, caso fosse testado em conformidade com as referidas monografias, satisfaria os requisitos de qualidade da referida farmacopeia para a forma farmacêutica em questão. O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os testes efectuados em amostras representativas de cada lote de produto acabado e indicar a frequência dos testes não efectuados em cada lote. Devem indicar-se também os limites para a aprovação.

Quando disponível, deve ser utilizado material de referência químico e biológico da *Farmacopeia Europeia*. Se forem utilizadas outras preparações e substâncias de referência, estas devem ser identificadas e descritas em pormenor.

1. Características gerais do produto acabado

Os testes das características gerais abrangem, caso aplicável, a verificação das massas médias e dos desvios máximos, testes mecânicos, físicos ou químicos e características físicas como a densidade, pH, viscosidade, etc. Em cada caso específico, o requerente deve estabelecer, para cada uma destas características, especificações e limites de tolerância adequados.

2. Identificação da(s) substância(s) activa(s)

Sempre que necessário, efectuar-se-á um teste específico de identificação.

3. Titulação ou potência dos lotes

Deve proceder-se a uma quantificação da substância activa em cada lote, a fim de demonstrar que a respectiva potência ou titulação permitem garantir a sua segurança e eficácia.

4. Identificação e doseamento de adjuvantes

Caso existam procedimentos de ensaio, dever-se-á verificar no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus componentes.

5. Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)

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

Devem ser obrigatoriamente testados os limites superior e inferior dos agentes conservantes. Será obrigatório testar o limite superior de qualquer outro componente do(s) excipiente(s) susceptível de conduzir a reacções adversas.

6. Ensaio de segurança

Para além dos resultados apresentados em conformidade com a parte 3 do presente título (Ensaio de segurança), devem ser apresentadas informações sobre os ensaios de segurança dos lotes. Estes ensaios devem constituir preferencialmente estudos de sobredosagem executados em pelo menos uma das espécies-alvo mais sensíveis e utilizando pelo menos a via de administração recomendada que represente o maior risco. A realização de testes de rotina para verificação da segurança dos lotes pode não ser exigida, no interesse do bem-estar animal, desde que tenha sido fabricado um número suficiente de lotes de produção consecutivos cuja conformidade com os testes tenha sido confirmada.

7. Testes de esterilidade e pureza

Efectuar-se-ão testes adequados para demonstrar a ausência de contaminação por agentes estranhos ou outras substâncias, consoante a natureza do medicamento veterinário imunológico, o método e as condições de fabrico. Se forem efectuados por rotina menos testes do que os previstos na monografia pertinente da *Farmacopeia Europeia*, os testes realizados serão fundamentais para comprovar a conformidade com a monografia. Deve ser fornecida prova de que o medicamento veterinário imunológico cumpria os requisitos se fosse submetido a todos os testes previstos na monografia.

8. Humidade residual

Testar-se-á a humidade residual em cada lote de produto liofilizado.

9. Inactivação

No que respeita às vacinas inactivadas, deve efectuar-se um teste de verificação da inactivação no produto presente no recipiente final, salvo quando este teste tenha sido realizado numa fase tardia do processo de fabrico.

F. UNIFORMIDADE DOS LOTES

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade e para demonstrar a conformidade com as especificações, deve ser fornecido um protocolo completo de três lotes consecutivos, com os resultados de todos os testes realizados durante a produção e no produto acabado.

G. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força do n.º 3, alíneas f) e i), do artigo 12.º, 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. Estes ensaios devem ser sempre em tempo real; efectuar-se-ão num número suficiente de lotes produzidos em conformidade com o processo de produção descrito e em produtos conservados no recipiente final; estes ensaios incluirão testes de estabilidade biológica e físico-química.

As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de armazenagem recomendadas.

No que respeita aos produtos administrados nos alimentos para animais, deve igualmente especificar-se o prazo de validade do produto para as várias fases de mistura, caso esta se efectue em conformidade com as instruções recomendadas.

Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da administração ou administrado na água de abeberação, deve especificar-se o prazo de validade proposto para o produto reconstituído tal como recomendado. Devem ser apresentados dados que fundamentem o prazo de validade proposto para o produto reconstituído.

Os dados de estabilidade obtidos com associações de produtos podem ser utilizados enquanto dados preliminares para os produtos derivados que contenham um ou mais componentes idênticos.

O prazo de validade após a abertura proposto deve ser fundamentado.

Deve comprovar-se a eficácia de quaisquer sistemas de conservação.

Poderá ser suficiente fornecer informação sobre a eficácia de conservantes utilizados noutros medicamentos veterinários imunológicos semelhantes do mesmo fabricante.

H. OUTRAS INFORMAÇÕES

Podem ser incluídas no processo informações relacionadas com a qualidade do medicamento veterinário imunológico não abrangidas nas secções anteriores.

PARTE 3: ENSAIOS DE SEGURANÇA

A. INTRODUÇÃO E REQUISITOS GERAIS

Os ensaios de segurança devem pôr em evidência os riscos potenciais do medicamento veterinário imunológico susceptíveis de ocorrer nas condições propostas de utilização nos animais; os riscos devem ser confrontados com as vantagens potenciais do medicamento.

Caso os medicamentos veterinários imunológicos envolvam organismos vivos, especialmente os susceptíveis de serem transmitidos por animais vacinados, deve avaliar-se o risco potencial para animais não vacinados potencialmente expostos, quer da mesma quer de outras espécies.

Os estudos de segurança devem ser efectuados nas espécies-alvo. A dose a utilizar deve corresponder à quantidade de produto recomendada para utilização e o lote utilizado nos ensaios de segurança deve ser retirado dos lotes produzidos em conformidade com o processo de fabrico descrito na parte 2 do pedido.

Caso os medicamentos veterinários imunológicos contenham um organismo vivo, a dose a utilizar nos ensaios laboratoriais descritos nos pontos 1 e 2 da secção B deve corresponder à quantidade do produto com a titulação máxima. Se necessário, a concentração do antigénio pode ser ajustada a fim de atingir a dose requerida. No caso de vacinas inactivadas, a dose a utilizar deve corresponder à quantidade recomendada para utilização que contenha o teor máximo do antigénio, salvo justificação em contrário.

A documentação relativa à segurança servirá de base à avaliação dos riscos potenciais decorrentes da exposição do homem ao medicamento veterinário, por exemplo aquando da sua administração aos animais.

B. ENSAIOS LABORATORIAIS

1. Segurança da administração de uma dose

O medicamento veterinário imunológico deve ser administrado na dose e através de todas as vias de administração recomendadas a animais de todas as espécies e categorias a que se destina, incluindo animais com a idade mínima para a administração. Os animais devem ser observados e examinados no que respeita a sinais de reacções sistémicas e locais. Se adequado, estes estudos devem abranger exames necrópsicos macroscópicos e microscópicos pormenorizados do local de injeção. Registar-se-ão dados relativos a outros critérios objectivos, como medições da temperatura rectal e do rendimento.

Os animais devem ser observados e analisados até que não sejam previsíveis reacções; em qualquer caso, o período de observação e exame nunca será inferior a 14 dias após a administração.

Este estudo pode fazer parte do estudo por dose repetida previsto no ponto 3, ou ser omitido caso os resultados do estudo de sobredosagem previsto no ponto 2 não revelem quaisquer sinais de reacções sistémicas ou locais.

2. Segurança da administração única de uma sobredosagem

O estudo de sobredosagem é obrigatório apenas para os medicamentos veterinários imunológicos vivos.

Deve ser administrada uma sobredosagem do medicamento veterinário imunológico aos animais das categorias mais sensíveis das espécies-alvo através de cada uma das vias de administração recomendadas, a menos que se justifique seleccionar a mais sensível de várias vias idênticas. No caso de medicamentos veterinários imunológicos injectáveis, as doses e via(s) de administração devem ser escolhidas de modo a ter em conta o volume máximo que pode ser administrado num único local de injeção. Os animais devem ser observados e examinados durante, no mínimo, 14 dias após a administração no que respeita a sinais de reacções sistémicas e locais. Registar-se-ão dados relativos a outros critérios, como medições da temperatura rectal e do rendimento.

Se adequado, estes estudos devem abranger exames necrópsicos macroscópicos e microscópicos pormenorizados do local de injeção, caso não tenham sido efectuados ao abrigo do ponto 1.

3. Segurança da administração repetida de uma dose

No caso de medicamentos veterinários imunológicos que devam ser administrados mais de uma vez, no âmbito do esquema de vacinação, é necessário efectuar um estudo da administração repetida de uma dose para revelar quaisquer reacções adversas induzidas pela referida administração. Estes ensaios devem efectuar-se nas categorias mais sensíveis das espécies-alvo (determinadas raças ou idades, por exemplo), através de cada via de administração recomendada.

Os animais devem ser observados e examinados durante, no mínimo 14, dias após a última administração no que respeita a sinais de reacções sistémicas e locais. Registar-se-ão dados relativos a outros critérios objectivos, como medições da temperatura rectal e do rendimento.

4. Exame da função reprodutora

Ponderar-se-á o exame da função reprodutora caso haja dados sugestivos de que os materiais de base de que o produto provém possam constituir um factor de risco potencial. A função reprodutora dos machos e das fêmeas grávidas e não grávidas será investigada com a dose recomendada e pela via de administração mais sensível. Além disso, investigar-se-ão os efeitos nocivos na descendência, bem como os efeitos teratogénicos e abortivos.

Estes estudos podem fazer parte integrante dos estudos de segurança descritos nos pontos 1, 2 e 3 ou dos estudos de campo previstos na secção C.

5. Exame de funções imunológicas

Caso o medicamento veterinário imunológico possa afectar a resposta imunológica do animal vacinado ou da sua descendência, devem efectuar-se testes adequados das funções imunológicas.

6. Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas

6.1. *Disseminação da estirpe utilizada na vacina*

Deve investigar-se a transmissão da estirpe utilizada na vacina dos animais-alvo vacinados para os não vacinados recorrendo à via de administração recomendada mais susceptível de a ela conduzir. Além disso, pode ser necessário investigar a transmissão para espécies não visadas potencialmente muito sensíveis à estirpe utilizada na vacina viva.

6.2. *Disseminação no animal vacinado*

Deve verificar-se a presença do organismo nas fezes, urinas, leite, ovos e secreções orais, nasais ou outras, conforme adequado. Além disso, podem ser necessários estudos sobre a disseminação da estirpe utilizada na vacina no corpo do animal, com especial destaque para os locais de eleição da replicação do organismo. No caso de vacinas vivas contra zoonoses, na acepção da Directiva 2003/99/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾, destinadas a animais utilizados na alimentação humana, estes estudos devem ter em conta, em especial, a persistência do organismo no local de injeção.

6.3. *Reversão da virulência nas vacinas atenuadas*

A reversão da virulência deve ser investigada na semente primária. Se esta não estiver disponível em quantidade suficiente, deve examinar-se a semente do nível de passagem menos atenuado utilizado para a produção. A utilização de outra opção de passagem deve ser fundamentada. A primeira vacinação deve ser efectuada pela via de administração que mais provavelmente conduza à reversão da virulência. Devem efectuar-se passagens em série através de cinco grupos de animais das espécies-alvo, excepto se se justificar um maior número de passagens ou se o organismo desaparecer mais cedo dos animais testados. Se o organismo não se replicar de modo adequado, devem efectuar-se nas espécies-alvo tantas passagens quanto possível.

6.4. *Propriedades biológicas da estirpe utilizada na vacina*

Poderão ser necessários mais testes, por forma a determinar tão precisamente quanto possível as propriedades biológicas intrínsecas da estirpe utilizada na vacina (por exemplo, neurotropismo).

6.5. *Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes*

Deve ser analisada a probabilidade de recombinação ou rearranjo genómico com as estirpes de campo ou outras.

7. Segurança do utilizador

Esta secção deve incluir uma análise dos efeitos apontados nas secções precedentes, estabelecendo uma correlação entres esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao produto, tendo em vista a formulação de advertências adequadas ao utilizador e outras medidas de gestão dos riscos.

⁽¹⁾ JO L 325 de 12.12.2003, p. 31.

8. Estudos de resíduos

No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos, é geralmente desnecessário proceder a estudos de resíduos. Todavia, caso o fabrico dos medicamentos veterinários imunológicos envolva a utilização de adjuvantes e/ou conservantes, dever-se-á atender à possível persistência de resíduos nos géneros alimentícios. Se necessário, devem investigar-se os efeitos dos referidos resíduos.

Deve ser apresentada uma proposta de intervalo de segurança, cuja adequação deve ser exposta com base nos estudos de resíduos eventualmente efectuados.

9. Interações

Se o resumo das características do medicamento incluir uma declaração de compatibilidade com outros produtos veterinários imunológicos, deve investigar-se a segurança da associação. Devem descrever-se quaisquer outras interações conhecidas com medicamentos veterinários.

C. ESTUDOS DE CAMPO

Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos laboratoriais devem ser complementados por dados provenientes de estudos de campo, utilizando lotes em conformidade com o processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado. A segurança e a eficácia podem ser investigadas no mesmo estudo de campo.

D. AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL

A avaliação do risco ambiental destina-se a identificar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento e a determinar quaisquer medidas preventivas eventualmente necessárias para a redução dos referidos riscos.

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. A primeira fase de avaliação é sempre efectuada. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as directrizes estabelecidas. Devem indicar, nomeadamente, a exposição potencial do ambiente ao produto e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em consideração, em especial, o seguinte:

- espécies-alvo e tipo de utilização proposto,
- método de administração, nomeadamente o provável grau de penetração directa do produto no sistema ambiental,
- possível excreção do produto e das suas substâncias activas para o ambiente pelos animais tratados; persistência do produto em tais excreções,
- eliminação do produto não utilizado ou dos seus resíduos.

No caso de estirpes de vacinas vivas que possam ser zoonóticas, deve avaliar-se o risco para o ser humano.

Caso as conclusões da primeira fase sugiram a possível exposição do ambiente ao produto, o requerente deve passar à segunda fase e avaliar os riscos potenciais do medicamento veterinário para o ambiente. Se necessário, efectuar-se-ão investigações adicionais sobre o impacto do produto (solo, água, ar, sistemas aquáticos e organismos não visados).

E. AVALIAÇÃO NECESSÁRIA NO CASO DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE CONTENHAM OU SEJAM CONSTITUÍDOS POR ORGANISMOS GENETICAMENTE MODIFICADOS

Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no artigo 2.º e na parte C da Directiva 2001/18/CE.

PARTE 4: ENSAIOS DE EFICÁCIA

CAPÍTULO I

1. Princípios gerais

O objectivo dos ensaios descritos na presente parte é demonstrar ou confirmar a eficácia do medicamento veterinário imunológico. Todas as afirmações do requerente respeitantes às propriedades, efeitos e utilização do medicamento devem ser integralmente fundamentadas através dos resultados de ensaios específicos incluídos no pedido de autorização de introdução no mercado.

2. Execução dos ensaios

Todos os ensaios de eficácia devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado devidamente analisado, estabelecido por escrito antes do início do ensaio. O bem-estar dos animais submetidos ao ensaio deve ser objecto de controlo veterinário e inteiramente analisado aquando da elaboração do protocolo de ensaio e durante todo o período de duração do ensaio.

Requerer-se-ão procedimentos escritos sistemáticos e pré-estabelecidos nos domínios da organização, execução, recolha de dados, documentação e verificação dos ensaios de eficácia.

Salvo justificação em contrário, os ensaios de campo devem ser realizados em conformidade com princípios de boa prática clínica estabelecidos.

Antes do início de um ensaio de campo, é necessário obter e documentar o consentimento informado do proprietário dos animais. Em especial, este deve ser informado por escrito sobre as consequências da participação no ensaio no que respeita ao destino subsequente dos animais tratados, ou à obtenção de géneros alimentícios a partir desses animais. A documentação do ensaio deve incluir uma cópia desta notificação, assinada e datada pelo proprietário dos animais.

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos artigos 55.º, 56.º e 57.º aplica-se por analogia à rotulagem de formulações destinadas a ensaios veterinários de campo. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção "Destinado apenas a ensaios veterinários de campo", bem visível e indelével.

CAPÍTULO II

A. Requisitos de carácter geral

1. A escolha dos antígenos ou das estirpes utilizadas na vacina deve ser fundamentada com base em dados epizootológicos.
2. Os ensaios de eficácia efectuados em laboratório devem ser ensaios controlados que envolvam animais de controlo não tratados, a menos que tal não se justifique por motivos de bem-estar animal e seja possível demonstrar a eficácia por outros meios.

Em geral, estes ensaios laboratoriais devem ser confirmados por ensaios de campo que envolvam animais de controlo não tratados.

Todos os ensaios devem ser descritos de modo suficientemente pormenorizado para que sejam reprodutíveis em ensaios controlados efectuados a pedido das autoridades competentes. O investigador deve demonstrar a validade de todas as técnicas utilizadas.

Devem ser especificados todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

3. Deve demonstrar-se a eficácia de um medicamento veterinário imunológico em cada categoria de cada espécie-alvo no que respeita a cada via de administração recomendada e com o calendário de administração proposto. Deve avaliar-se adequadamente a influência de anticorpos adquiridos passivamente ou através da mãe na eficácia da vacina, se for o caso. Salvo justificação em contrário, deve determinar-se o início e a duração da protecção, e esta informação deve ser apoiada por dados gerados em ensaios.
4. Deve demonstrar-se a eficácia de todos os componentes de medicamentos veterinários imunológicos multivalentes ou combinados. Caso se recomende a administração combinada ou simultânea do medicamento com outro medicamento veterinário, deve demonstrar-se a compatibilidade entre ambos.
5. Sempre que um produto se integre num esquema de vacinação recomendado pelo requerente, deve comprovar-se o efeito de iniciação ou potenciação ou o contributo do medicamento veterinário imunológico para a eficácia do esquema global.
6. A dose a utilizar deve corresponder à quantidade de produto recomendada para utilização e o lote utilizado nos ensaios de eficácia deve ser retirado dos lotes produzidos em conformidade com o processo de fabrico descrito na parte 2 do pedido.
7. Se o resumo das características do medicamento incluir uma declaração de compatibilidade com outros produtos imunológicos, deve investigar-se a eficácia da associação. Devem descrever-se quaisquer outras interacções conhecidas com outros medicamentos veterinários. A utilização concomitante ou simultânea pode ser autorizada se for apoiada por estudos adequados.
8. No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos utilizados para fins de diagnóstico, o requerente deve especificar o modo como devem ser interpretadas as reacções ao produto.
9. No que respeita às vacinas que permitem distinguir os animais vacinados dos animais infectados (vacinas marcadoras), para as quais a alegação de eficácia se baseia em testes de diagnóstico *in vitro*, devem ser fornecidos dados suficientes sobre os testes de diagnóstico para permitir uma avaliação adequada das alegações respeitantes às propriedades de marcação.

B. Ensaios laboratoriais

1. Em princípio, a demonstração da eficácia deve envolver um teste de provocação em condições laboratoriais bem controladas através da administração do medicamento veterinário imunológico ao animal-alvo nas condições de utilização recomendadas. As condições em que o teste de provocação decorrerá devem ser tanto quanto possível idênticas às condições naturais de infecção. Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre a estirpe utilizada neste teste, especificando a sua relevância.

No caso das vacinas vivas, devem utilizar-se lotes com a titulação ou potência mínima, salvo justificação em contrário. Para os outros produtos devem utilizar-se lotes com o teor activo mínimo, salvo justificação em contrário.

2. Se possível, deve especificar-se e documentar o mecanismo imunológico (celular/humoral, classes locais/gerais de imunoglobulinas) desencadeado pela administração do medicamento imunológico veterinário aos animais-alvo através da via de administração recomendada.

C. Ensaios de campo

1. Salvo justificação em contrário, os resultados dos ensaios laboratoriais devem ser complementados por dados provenientes de ensaios de campo, utilizando lotes representativos do processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado. A segurança e a eficácia podem ser investigadas no mesmo estudo de campo.
2. Caso os ensaios laboratoriais não comprovem eficácia, podem ser eventualmente aceitáveis apenas resultados de campo.

PARTE 5: ELEMENTOS E DOCUMENTOS

A. INTRODUÇÃO

O processo respeitante aos estudos de segurança e eficácia deve conter uma introdução que defina o assunto e especifique os testes efectuados nos termos do disposto nas partes 3 e 4, bem como um resumo e referências bibliográficas pormenorizadas. O resumo deve incluir uma análise objectiva de todos os resultados obtidos e conduzir a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento veterinário imunológico em questão. Deve ser indicada e justificada a omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados.

B. ESTUDOS LABORATORIAIS

Para cada estudo, devem apresentar-se os elementos que se seguem:

1. Resumo;
2. Denominação do organismo que efectuou os estudos;
3. Protocolo experimental pormenorizado, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados, e informações como a espécie ou raça dos animais, categorias de animais, origem dos mesmos, sua identificação e número, condições em que foram instalados e alimentados (referindo designadamente a ausência de quaisquer microrganismos patogénicos e/ou anticorpos específicos e a natureza e quantidade dos aditivos eventualmente presentes na sua alimentação), a dose, via, calendário e datas de administração, bem como a descrição e justificação dos métodos estatísticos utilizados;
4. No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;
5. No que respeita aos animais tratados, se for o caso, indicação sobre se receberam o produto ensaiado ou outro produto autorizado na Comunidade;
6. Todas as observações e resultados gerais e individuais obtidos (bem como médias e desvios-padrão), favoráveis ou desfavoráveis. Os dados devem ser apresentados com o pormenor suficiente para que possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. Os dados brutos devem ser apresentados em tabelas. A título explicativo ou ilustrativo, os resultados podem ser acompanhados de reproduções de registos, fotomicrografias, etc.;
7. Natureza, frequência e duração das reacções adversas observadas;
8. Número de animais retirados prematuramente dos estudos e respectivos motivos;
9. Análise estatística dos resultados, caso tal seja necessário para o programa de ensaios, e a variância dos dados;
10. Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;
11. Todas as informações relativas aos medicamentos veterinários (para além do medicamento estudado) cuja administração foi necessária no decurso do estudo;
12. Uma análise objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento.

C. ESTUDOS DE CAMPO

As informações sobre os estudos de campo devem ser suficientemente pormenorizadas para que permitam uma apreciação objectiva. Devem incluir o seguinte:

1. Resumo;
2. Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
3. Local e data de administração, código de identificação associado ao nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);
4. Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados e informações como a via e o calendário da administração, a dose, as categorias de animais, a duração da observação, a resposta serológica e outras investigações efectuadas nos animais após a administração;
5. No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;
6. Identificação dos animais tratados e de controlo (colectiva ou individual, conforme adequado), designadamente: espécies, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;
7. Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;
8. Todos os elementos relativos às observações, rendimentos e resultados (incluindo médias e desvios-padrão); caso se tenha procedido a testes e medições individuais, devem apresentar-se os dados individuais;
9. Todas as observações e resultados dos estudos, favoráveis ou desfavoráveis, com indicação de todas as observações e resultados dos testes objectivos de actividade necessários para a avaliação do medicamento; devem especificar-se as técnicas utilizadas e a importância de eventuais variações nos resultados deve ser explicada;
10. Efeitos no rendimento dos animais;
11. Número de animais retirados prematuramente dos estudos e respectivos motivos;
12. Natureza, frequência e duração das reacções adversas observadas;
13. Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;
14. Informações completas sobre os medicamentos (excepto o objecto de estudo) administrados prévia ou concomitantemente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interacções observadas;
15. Uma análise objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

PARTE 6: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas citadas no resumo referido na parte 1 devem ser enumeradas circunstanciadamente, anexoando-se cópias das mesmas.

TÍTULO III**REQUISITOS APLICÁVEIS A PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO ESPECÍFICOS****1. Medicamentos veterinários genéricos**

Os pedidos apresentados com base no artigo 13.º (medicamentos veterinários genéricos) devem conter os dados referidos nas partes 1 e 2 do título I do presente anexo, bem como uma avaliação do risco ambiental e dados que demonstrem que o medicamento tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, além de dados comprovativos da bioequivalência com este último. Se o medicamento veterinário de referência for um medicamento biológico, devem ser cumpridas as exigências de documentação estabelecidas no ponto 2 para medicamentos veterinários biológicos similares.

Os resumos pormenorizados e críticos relativos à segurança e eficácia dos medicamentos veterinários genéricos devem focar, em especial, os seguintes elementos:

- os motivos por que se evoca uma semelhança essencial,
- um resumo das impurezas presentes nos lotes da(s) substância(s) activa(s), bem como no medicamento acabado (e, quando aplicável, os produtos de degradação que surgem durante o armazenamento), tal como proposta(s) para utilização no medicamento a introduzir no mercado, juntamente com uma avaliação dessas impurezas,
- uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou uma justificação para os estudos não terem sido realizados, com referência a directrizes estabelecidas,
- se aplicável, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância activa autorizada; esses dados devem incluir provas de que não existe qualquer alteração das propriedades farmacocinéticas ou farmacodinâmicas da fracção terapêutica e/ou da toxicidade que possa afectar o perfil de segurança/eficácia.

Todas as características evocadas no resumo das características do medicamento que não sejam conhecidas ou não se possam deduzir a partir das propriedades do medicamento e/ou do seu grupo terapêutico devem ser analisadas nos resumos não clínicos e clínicos e fundamentadas por literatura publicada e/ou estudos suplementares.

No que respeita aos medicamentos veterinários genéricos destinados a administração por via intramuscular, subcutânea ou transdérmica, devem ser fornecidos os seguintes dados suplementares:

- demonstração da equivalência, ou não, da depleção de resíduos a partir do local de administração, eventualmente fundamentada por estudos adequados da depleção de resíduos,
- demonstração da tolerância dos animais-alvo no local de administração, eventualmente fundamentada por estudos adequados de tolerância nos animais-alvo.

2. Medicamentos veterinários biológicos similares

Em conformidade com o n.º 4 do artigo 13.º, caso um medicamento veterinário biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, a informação a fornecer não se deve limitar à prevista nas partes 1 e 2 (dados farmacêuticos, químicos e biológicos), completada por dados de bioequivalência e biodisponibilidade. Em tais casos, é necessário fornecer dados adicionais relativos, em especial, à segurança e à eficácia do produto.

- O tipo e a quantidade de dados adicionais (ou seja, estudos toxicológicos e outros estudos de segurança, bem como estudos clínicos apropriados) serão determinados caso a caso, de acordo com directrizes científicas relevantes.
- Devido à diversidade dos medicamentos veterinários biológicos, a autoridade competente deve determinar os estudos necessários, previstos nas partes 3 e 4, atendendo às características específicas de cada medicamento veterinário biológico.

Os princípios gerais a aplicar serão abordados em normas orientadoras a adoptar pela Agência, tendo em conta as características do medicamento veterinário biológico em questão. Caso o medicamento veterinário biológico de referência tenha mais do que uma indicação, a eficácia e a segurança do medicamento veterinário biológico que se evoca como similar devem ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.

3. Uso veterinário bem estabelecido

Para medicamentos veterinários cuja(s) substância(s) activa(s) tenha(m) tido um “uso veterinário bem estabelecido”, como referido no artigo 13.º-A, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, devem aplicar-se as seguintes regras específicas.

O requerente deve apresentar as partes 1 e 2 de acordo com o título I do presente anexo.

No que respeita às partes 3 e 4, uma bibliografia científica detalhada abordará todos os aspectos de segurança e eficácia.

Aplicam-se as seguintes regras específicas de forma a demonstrar o uso veterinário bem estabelecido:

3.1. A fim de demonstrar o uso veterinário bem estabelecido dos componentes dos medicamentos veterinários, há que atender aos seguintes factores:

- a) Período de tempo durante o qual a substância activa foi utilizada;
- b) Aspectos quantitativos da utilização da substância activa;
- c) Grau de interesse científico na utilização da substância activa (reflectido na literatura científica publicada);
- d) Coerência das avaliações científicas.

Podem ser necessários períodos de tempo diferentes para demonstrar o uso bem estabelecido de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para demonstrar o uso veterinário bem estabelecido de um componente de um medicamento veterinário não deve ser inferior a dez anos após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento veterinário na Comunidade.

3.2. A documentação apresentada pelo requerente deve abranger todos os aspectos da avaliação da eficácia e/ou da segurança do produto para a indicação proposta nas espécies-alvo, utilizando a via de administração e o regime de dose propostos. Deve incluir ou fazer referência a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos anteriores e posteriores à introdução no mercado 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. No que respeita às disposições relativas ao “uso veterinário bem estabelecido”, é particularmente necessário esclarecer que a referência bibliográfica a outras fontes de dados (estudos posteriores à introdução no mercado, estudos epidemiológicos, etc.), e não apenas os dados relacionados com estudos e ensaios, pode constituir uma prova válida de segurança e eficácia de um medicamento, se o requerente explicar e fundamentar a utilização de tais fontes de informação de forma satisfatória.

- 3.3. Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode demonstrar um nível de segurança e/ou eficácia aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.
- 3.4. Os resumos pormenorizados e críticos respeitantes à segurança e eficácia devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado. Há que decidir se o medicamento estudado pode ser considerado similar ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.
- 3.5. A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

4. Medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias

No caso de pedidos fundamentados no artigo 13.º-B, os processos respeitantes a medicamentos veterinários que contêm uma associação de substâncias devem incluir as partes 1, 2, 3 e 4. Não será necessário fornecer estudos da segurança e eficácia de cada substância activa. Será, no entanto, possível incluir informação sobre as substâncias individuais nos pedidos relativos a uma associação fixa. A apresentação de dados sobre cada substância activa, acompanhados dos necessários estudos da segurança do utilizador, estudos de depleção de resíduos e estudos clínicos relativos à associação fixa, pode ser considerada justificação adequada para a omissão de dados respeitantes à mesma, por razões de bem-estar animal e para evitar ensaios desnecessários, a menos que se suspeite de uma interacção que origine toxicidade acrescida. Se aplicável, devem ser fornecidas informações relativas aos locais de fabrico e à avaliação da segurança dos agentes adjuvantes.

5. Pedidos com base em consentimento informado

Os pedidos apresentados com base no artigo 13.º-C devem conter os dados descritos na parte 1 do título 1 do presente anexo, desde que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário original tenha dado consentimento ao requerente para se referir ao conteúdo das partes 2, 3 e 4 do processo desse medicamento. Neste caso, não é necessário apresentar resumos pormenorizados e críticos relativos à qualidade, segurança e eficácia.

6. Documentação para pedidos em circunstâncias excepcionais

Conforme disposto no n.º 3 do artigo 26.º da presente directiva, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado, sujeita à obrigação de o requerente instaurar procedimentos específicos, designadamente relativos à segurança e eficácia do medicamento veterinário, quando o requerente puder demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização.

A identificação das exigências essenciais aplicáveis a todos os pedidos mencionados na presente secção deve estar subordinada a directrizes a adoptar pela Agência.

7. Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado

Os pedidos mistos de autorização de introdução no mercado são os pedidos em que as partes 3 e/ou 4 consistem em estudos de segurança e eficácia realizados pelo requerente e em referências bibliográficas. Todas as outras partes estão em conformidade com a estrutura descrita na parte I do título I do presente anexo. A autoridade competente aceitará caso a caso o formato proposto que o requerente apresentar.

TÍTULO IV

REQUISITOS PARA PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS ESPECÍFICOS

A presente parte estabelece os requisitos específicos para determinados medicamentos veterinários relacionados com a natureza das substâncias activas neles contidas.

1. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

A. DOSSIER PRINCIPAL DO ANTIGÉNIO DA VACINA

No que respeita a medicamentos veterinários imunológicos específicos, e em derrogação ao disposto no título II, parte 2, secção C relativamente às substâncias activas, é introduzido o conceito de dossier principal do antigénio da vacina (*Vaccine Antigen Master File*).

Para efeitos do presente anexo, o dossier principal do antigénio da vacina é um documento autónomo que faz parte do processo de pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina e que contém todas as informações relevantes em matéria de qualidade relativas a cada uma das substâncias activas que fazem parte deste medicamento veterinário. Esse documento pode ser comum a uma ou mais vacinas monovalentes e/ou combinadas apresentadas pelo mesmo requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado.

A Agência adoptará directrizes científicas para a apresentação e avaliação de um dossier principal do antigénio da vacina. O procedimento de apresentação e avaliação destes dossiers deve atender às directrizes publicadas pela Comissão nas *Regras que regem os produtos farmacêuticos na União Europeia*, Volume 6B, Informações aos requerentes.

B. DOSSIER MULTI-ESTIRPES

No que respeita a determinados medicamentos veterinários imunológicos (febre aftosa, gripe aviária e febre catarral ovina), e em derrogação ao disposto no título II, parte 2, secção C relativamente às substâncias activas, é introduzido o conceito de dossier multi-estirpes.

O dossier multi-estirpes é um dossier único que contém os dados relevantes para uma avaliação científica única e exaustiva das diferentes opções no que respeita às estirpes/combinações de estirpes, tendo em vista a autorização de vacinas contra vírus com variabilidade antigénica.

A Agência adoptará directrizes científicas para a apresentação e avaliação dos dossiers multi-estirpes. O procedimento de apresentação e avaliação de um dossier multi-estirpes deve atender às directrizes publicadas pela Comissão nas *Regras que regem os produtos farmacêuticos na União Europeia*, Volume 6B, Informações aos requerentes.

2. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS HOMEOPÁTICOS

Esta secção estabelece disposições específicas quanto à aplicação do título I, partes 2 e 3 aos medicamentos veterinários homeopáticos, conforme definidos no n.º 8 do artigo 1.º

Parte 2

As disposições da parte 2 aplicam-se aos documentos apresentados, em conformidade com o artigo 18.º, para o registo simplificado de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 17.º, bem como aos documentos para a autorização de outros medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 19.º, com as seguintes alterações.

a) Terminologia

A denominação latina da matéria-prima homeopática descrita no processo de pedido de autorização de introdução no mercado deve estar em conformidade com a denominação latina constante da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não conste, de uma farmacopeia oficial de um Estado-Membro. Quando pertinente, deve indicar-se a denominação ou denominações tradicionais usadas em cada Estado-Membro.

b) Controlo dos materiais de base

Os elementos e documentos relativos aos materiais de base que acompanham o pedido, ou seja, todos os materiais utilizados, incluindo matérias-primas e produtos intermédios até à diluição final a incorporar no medicamento veterinário homeopático acabado, devem ser suplementados por dados adicionais sobre a matéria-prima homeopática.

Os requisitos gerais de qualidade aplicam-se a todos os materiais de base e matérias-primas, bem como às fases intermédias do processo de fabrico até à diluição final a incorporar no medicamento homeopático acabado. Se estiver presente um componente tóxico, este deve ser controlado, se possível, na diluição final. Porém, se tal não for possível devido ao elevado grau de diluição, o componente tóxico deve ser controlado numa fase anterior. Cada fase do processo de fabrico, desde os materiais de base até à diluição final a incorporar no medicamento acabado, deve ser descrita integralmente.

Caso estejam envolvidas diluições, as fases de diluição devem decorrer de acordo com os métodos de fabrico homeopáticos estabelecidos na monografia correspondente da *Farmacopeia Europeia* ou, quando dela não constem, numa farmacopeia oficial de um Estado-Membro.

c) *Testes de controlo do medicamento acabado*

O requisitos gerais de qualidade aplicam-se aos medicamentos veterinários homeopáticos acabados, devendo qualquer excepção ser devidamente justificada pelo requerente.

Deve proceder-se à identificação e ao doseamento de todos os componentes relevantes em termos toxicológicos. Se se puder justificar o facto de não ser possível identificar e/ou dosear todos os componentes relevantes em termos toxicológicos, devido, por exemplo, à sua diluição no medicamento acabado, a qualidade deve ser demonstrada por uma validação completa do processo de fabrico e de diluição.

d) *Ensaio de estabilidade*

A estabilidade do medicamento acabado deve ser demonstrada. Os dados de estabilidade das matérias-primas homeopáticas são geralmente passíveis de transferência para as diluições/potenciações obtidas a partir delas. Se não for possível identificar ou dosear a substância activa devido ao grau de diluição, podem considerar-se os dados de estabilidade da forma farmacêutica.

Parte 3

Sem prejuízo do disposto no Regulamento (CEE) n.º 2377/90 relativamente às substâncias incluídas nas matérias-primas homeopáticas destinadas a administração a espécies animais utilizadas na alimentação humana, as disposições da parte 3 aplicam-se ao registo simplificado de medicamentos veterinários homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 17.º da presente directiva, com a seguinte especificação.

Qualquer informação inexistente deve ser justificada, ou seja, deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode demonstrar um nível de segurança aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.»
