Este documento constitui um instrumento de documentação e não vincula as instituições

►**B** **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

(JO L 311 de 28.11.2001, p. 1)

Alterada por:

		Jornal Oficial		
		n.°	página	data
►**M1**	Directiva 2004/28/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 31 de Março de 2004	L 136	58	30.4.2004
►**M2**	Directiva 2009/9/CE da Comissão de 10 de Fevereiro de 2009	L 44	10	14.2.2009
►**M3**	Regulamento (CE) n.º 470/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de Maio de 2009	L 152	11	16.6.2009
►**M4**	Directiva 2009/53/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de Junho de 2009	L 168	33	30.6.2009
►**M5**	Regulamento (CE) n.º 596/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 18 de Junho de 2009	L 188	14	18.7.2009

Rectificado por:

►**C1** Rectificação, JO L 86 de 24.3.2012, p. 25 (596/2009)

▼B

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

O PARLAMENTO EUROPEU E O CONSELHO DA UNIÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 95.º,

Tendo em conta a proposta da Comissão,

Tendo em conta o parecer do Comité Económico e Social ([1]),

Deliberando nos termos do artigo 251.º do Tratado ([2]),

Considerando o seguinte:

(1) A Directiva 81/851/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos medicamentos veterinários ([3]), a Directiva 81/852/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários ([4]), a Directiva 90/677/CEE do Conselho, de 13 de Dezembro de 1990, que alarga o âmbito de aplicação da Directiva 81/851/CEE, relativa à aproximação das legislações dos Estados-Membros respeitantes aos medicamentos veterinários e que estabelece normas adicionais para medicamentos imunológicos veterinários ([5]), a Directiva 92/74/CEE do Conselho, de 22 de Setembro de 1992, que alarga o âmbito de aplicação da Directiva 81/851/CEE, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos veterinários e que estabelece disposições complementares para os medicamentos homeopáticos veterinários ([6]), foram por diversas vezes alteradas de modo substancial. É conveniente, por uma questão de lógica e clareza, proceder à codificação das referidas directivas num único texto.

(2) Qualquer regulamentação em matéria de produção e de distribuição dos medicamentos veterinários deve ter como objectivo principal a protecção da saúde pública.

(3) Porém, este objectivo deve ser conseguido através de meios que não prejudiquem o desenvolvimento da indústria e o comércio de medicamentos na Comunidade.

([1]) JO C 75 de 15.3.2000, p. 11.
([2]) Parecer do Parlamento Europeu de 3 de Julho de 2001 (ainda não publicado no Jornal Oficial) e decisão do Conselho de 27 de Setembro de 2001.
([3]) JO L 317 de 6.11.1981, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 2000/37/CE da Comissão (JO L 139 de 10.6.2000, p. 25).
([4]) JO L 317 de 6.11.1981, p. 16. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 1999/104/CE da Comissão (JO L 3 de 6.1.2000, p. 18).
([5]) JO L 373 de 31.12.1990, p. 26.
([6]) JO L 297 de 13.10.1992, p. 12.

▼B

(4) Os Estados-Membros têm já determinadas disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes aos medicamentos veterinários. Estas divergem em princípios essenciais, criando assim obstáculos ao comércio de medicamentos na Comunidade e prejudicando, portanto, o funcionamento do mercado interno.

(5) É importante, por consequência, eliminar estes obstáculos e, para atingir este objectivo, é necessária uma aproximação das disposições em questão.

(6) Do ponto de vista da saúde publica e da livre circulação dos medicamentos veterinários, é necessário que as autoridades competentes disponham de todas as informações úteis relativas a medicamentos veterinários autorizados sob forma de resumos aprovados das características dos produtos.

(7) Excepto no que respeita aos medicamentos sujeitos ao processo comunitário centralizado de autorização previsto no Regulamento (CEE) n.º 2309/93 do Conselho, de 22 de Julho de 1993, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e fiscalização dos medicamentos de uso humano e veterinário e institui uma Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos ([1]), a autorização de introdução de um medicamento veterinário no mercado dada pela autoridade competente de um Estado-Membro deve ser reconhecida pelas autoridades competentes dos restantes Estados-Membros, a menos que haja fortes indícios para pressupor que a autorização do medicamento veterinário em questão pode constituir um risco para a saúde humana ou animal, ou para o ambiente. Em caso de divergência entre os Estados-Membros relativamente à eficácia, qualidade ou segurança de um medicamento, deve ser realizada a nível comunitário, uma análise científica da questão que resulte numa decisão inequívoca nessa matéria e vinculativa dos Estados-Membros em questão. A referida decisão deve ser adoptada na sequência de um procedimento rápido que assegure a cooperação estreita entre a Comissão e os Estados-Membros.

(8) Para este fim, é conveniente criar o Comité dos Medicamentos Veterinários no âmbito da Agência Europeia de Avaliação dos Medicamentos, instituída pelo referido Regulamento (CEE) n.º 2309/93.

(9) A presente directiva apenas constitui uma fase na realização do objectivo da livre circulação dos medicamentos veterinários. Para este efeito serão necessárias novas medidas, tendo em conta a experiência adquirida, nomeadamente no seio do Comité dos Medicamentos Veterinários, a fim de eliminar os obstáculos à livre circulação que ainda subsistem.

(10) Os alimentos medicamentosos não estão abrangidos pela presente directiva, mas é necessário, tanto por razões de saúde pública como económicas, proibir a utilização de medicamentos não autorizados para o fabrico de alimentos medicamentosos.

([1]) JO L 214 de 24.8.1993, p. 1. Regulamento com a redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 649/98 da Comissão (JO L 88 de 24.3.1998, p. 7).

▼B

(11) As noções de nocividade e de efeito terapêutico só podem ser examinadas em relação recíproca e apenas têm um significado relativo, que varia de acordo com o progresso do conhecimento científico e com o fim a que se destina o medicamento. Os documentos e informações que devem ser juntos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem demonstrar que o benefício conjuntamente com a eficácia do medicamento se sobrepõem aos riscos potenciais. Se tal não for demonstrado, o pedido deve ser rejeitado.

(12) A autorização de introdução no mercado deve ser recusada quando o efeito terapêutico não existe ou não está suficientemente provado. A noção de efeito terapêutico deve entender-se como o efeito prometido pelos fabricantes.

(13) A autorização de introdução no mercado deve ser também recusada quando o período de espera indicado é insuficiente para eliminar os perigos que os resíduos apresentam para a saúde.

(14) Antes da concessão de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento imunológico veterinário, o fabricante deve comprovar a sua capacidade de garantir de modo contínuo a conformidade dos lotes.

(15) As autoridades competentes devem também poder proibir a utilização de um medicamento imunológico veterinário caso a resposta imunológica dos animais tratados interfira com o funcionamento de um programa nacional ou comunitário de diagnóstico, erradicação ou controlo de uma dada doença veterinária.

(16) Relativamente aos medicamentos homeopáticos, importa fornecer prioritariamente aos seus utilizadores indicações muito claras quanto ao seu carácter homeopático e garantias bastantes quanto à sua qualidade e inocuidade.

(17) As regras relativas ao fabrico, controlo e inspecções dos medicamentos homeopáticos veterinários devem ser harmonizadas, por forma a permitir a circulação de medicamentos seguros e de boa qualidade em toda a Comunidade.

(18) Dadas as características especificas dos medicamentos homeopáticos veterinários, como o seu reduzidíssimo teor de princípios activos e a dificuldade de se lhes aplicar a metodologia estatística convencional dos ensaios clínicos, se afigura aconselhável prever um processo de registo simplificado especial dos medicamentos homeopáticos veterinários tradicionais colocados no mercado sem indicações terapêuticas e sob uma forma terapêutica e uma dosagem que não apresentem riscos para o animal.

(19) No que respeita aos medicamentos homeopáticos veterinários comercializados com indicações terapêuticas ou com uma apresentação susceptível de acarretar riscos, a ponderar em função do efeito terapêutico pretendido, devem ser aplicadas as regras habituais de autorização de introdução dos medicamentos veterinários no mercado. No entanto, os Estados-Membros devem poder aplicar regras específicas na avaliação dos resultados dos ensaios destinados a determinar a segurança e a eficácia destes medicamentos destinados a animais de companhia e às espécies exóticas, desde que as notifiquem à Comissão.

▼B

(20) Por forma a proteger melhor a saúde humana e animal e a evitar duplicações desnecessárias de esforços ao analisar os pedidos de autorização de introdução de medicamentos veterinários no mercado, os Estados-Membros devem elaborar sistematicamente relatórios de avaliação para cada medicamento veterinário que autorizem, bem como proceder ao intercâmbio de relatórios, mediante pedido. Além disso, os Estados-Membros devem poder suspender a análise de um pedido de autorização de introdução de medicamentos veterinários no mercado que já esteja em estudo noutro Estado-Membro, com vista a reconhecerem a decisão tomada por este último.

(21) A fim de facilitar a circulação dos medicamentos veterinários e de evitar que os controlos realizados num Estado-Membro sejam feitos de novo noutro Estado-Membro, é necessário aplicar aos medicamentos veterinários requisitos mínimos de fabrico e de importação de países terceiros e requisitos mínimos para a concessão das autorizações correspondentes.

(22) Deve-se garantir a qualidade dos medicamentos veterinários fabricados na Comunidade, mediante a exigência de observância dos princípios de boa prática de fabrico de medicamentos, independentemente do seu destino final.

(23) Devem igualmente ser tomadas medidas para que os distribuidores de medicamentos veterinários sejam autorizados pelos Estados-Membros e conservem registos adequados.

(24) As normas e protocolos para a execução dos ensaios dos medicamentos veterinários são um meio eficaz para o controlo desses medicamentos e, por conseguinte, para a protecção da saúde pública, podendo igualmente facilitar a circulação dos medicamentos veterinários ao fixarem normas comuns para a condução dos ensaios e a constituição dos processos e permitem que as autoridades competentes se pronunciem com base em ensaios uniformizados e em função de critérios comuns, contribuindo assim para evitar as divergências de apreciação.

(25) É desejável definir de modo mais preciso os casos em que não é necessário fornecer os resultados dos testes farmacológicos, toxicológicos, ou dos ensaios clínicos para obter autorização para a introdução no mercado de um medicamento veterinário análogo a um produto inovador, garantido simultaneamente que as firmas inovadoras não sejam prejudicadas. Convém, contudo, por razões de interesse público, não repetir, sem que haja absoluta necessidade, os testes efectuados com animais.

(26) Após a realização do mercado interno, os controlos específicos tendentes a garantir a qualidade dos medicamentos veterinários de Estados terceiros apenas poderão cessar se a Comunidade tiver adoptado medidas adequadas para garantir a realização dos controlos necessários no país exportador.

(27) Para continuar a garantir a segurança dos medicamentos veterinários disponíveis, é necessário que os sistemas de farmacovigilância da Comunidade sejam continuamente adaptados ao progresso científico e técnico.

(28) Por razões de protecção da saúde pública, devem ser recolhidos e analisados dados relevantes sobre reacções adversas no ser humano associadas à utilização dos medicamentos veterinários.

▼B

(29) Os sistemas de farmacovigilância devem atender aos dados disponíveis sobre ineficácia.

(30) Por outro lado, a recolha de dados sobre reacções adversas em caso de utilização não contemplada na rotulagem, sobre os estudos feitos para determinar a validade do período de espera e sobre os riscos potenciais ambientais pode contribuir para a melhor vigilância regular da boa utilização dos medicamentos veterinários.

(31) É necessário tomar em consideração as mudanças decorrentes quer da harmonização internacional das definições e da terminologia, quer da evolução tecnológica no domínio da farmacovigilância.

(32) A utilização crescente de meios electrónicos de transmissão de informação sobre reacções adversas aos medicamentos veterinários introduzidos no mercado comunitário destina-se a contribuir para a criação de um ponto único de comunicação das referidas reacções que permita, além do mais, a utilização dessa informação pelas autoridades competentes de todos os Estados-Membros.

(33) A Comunidade está interessada em assegurar a coerência dos sistemas de farmacovigilância veterinária, abrangendo, por um lado os medicamentos objecto de um processo de autorização centralizada e, por outro, os medicamentos objecto de processos de outro tipo.

(34) É também necessário que os titulares de autorizações de introdução no mercado assumam a responsabilidade de uma farmacovigilância contínua, centrada sobre a prevenção, no que respeita aos medicamentos veterinários que introduzam no mercado.

(35) As medidas necessárias à execução da presente directiva serão aprovadas nos termos da Decisão 1999/468/CE do Conselho, de 28 de Junho de 1999, que fixa as regras de exercício das competências de execução atribuídas à Comissão ([1]).

(36) A fim de aumentar a protecção da saúde pública, importa especificar que os alimentos para consumo humano não podem provir de animais utilizados em ensaios clínicos de medicamentos veterinários a menos que tenha sido fixado um limite máximo de resíduos do medicamento veterinário em questão, em conformidade com o disposto no Regulamento (CEE) n.º 2377/90 do Conselho, de 26 de Junho de 1990, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal ([2]).

(37) Deve ser conferida à Comissão competência para adoptar quaisquer modificações ao anexo I necessárias à sua adaptação ao progresso científico e técnico.

(38) A presente directiva não deve pôr em causa as obrigações dos Estados-Membros no que concerne aos prazos de transposição indicados na parte B do anexo II.

([1]) JO L 184 de 17.7.1999, p. 23 (rectificação no JO L 269 de 19.10.1999, p. 45).

([2]) JO L 224 de 18.8.1990, p. 1. Regulamento com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1274/2001 da Comissão (JO L 175 de 28.6.2001, p. 14).

▼B

ADOPTARAM A PRESENTE DIRECTIVA:

TÍTULO I

DEFINIÇÕES

Artigo 1.º

Para efeitos da presente directiva, entende-se por:

▼M1

_____

2) *Medicamento veterinário:*

a) Toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas relativas a doenças em animais; ou

b) Toda a substância ou associação de substâncias que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, ou a estabelecer um diagnóstico médico.

_____

▼B

4) *Substância:*

toda a matéria, seja qual for a sua origem, podendo esta ser:

— humana, tal como

o sangue humano e os produtos derivados do sangue humano;

— animal, tal como

os microrganismos, animais inteiros, partes de órgãos, secreções animais, toxinas, substâncias obtidas por extracção, produtos derivados do sangue;

— vegetal, tal como

os microorganismos, plantas, partes de plantas, secreções vegetais, substâncias obtidas por extracção,

— química, tal como

os elementos, matérias químicas naturais e os produtos químicos de transformação e de síntese.

5) *Mistura prévia para alimentos medicamentosos:*

qualquer medicamento veterinário preparado antecipadamente, tendo em vista o fabrico posterior de alimentos medicamentosos.

6) *Alimentos medicamentosos:*

qualquer mistura de medicamento(s) veterinário(s) e de alimento(s) preparada antes da sua introdução no mercado e destinada a ser administrada aos animais sem transformação, devido às propriedades curativas ou preventivas ou outras propriedades do medicamento referidas no ponto 2.

7) *Medicamento imunológico veterinário:*

um medicamento veterinário, administrado aos animais a fim de provocar uma imunidade activa ou passiva ou diagnosticar o estado imunológico.

▼M1

8) *Medicamento veterinário homeopático:*

Qualquer medicamento veterinário obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* homeopáticos, em conformidade com um processo de fabrico homeopático descrito na Farmacopeia Europeia ou, na falta de tal descrição, nas farmacopeias actualmente utilizadas de modo oficial nos Estados-Membros. Os medicamentos veterinários homeopáticos podem conter vários princípios.

9) *Intervalo de segurança:*

Período de tempo necessário entre a última administração do medicamento veterinário aos animais, em condições normais de utilização e de acordo com o disposto na presente directiva, e a produção de géneros alimentícios derivados desse animal, a fim de proteger a saúde pública, garantindo que os referidos géneros alimentícios não contêm resíduos em quantidades superiores aos limites máximos de resíduos de substâncias activas estabelecidos nos termos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90.

10) *Reacção adversa:*

Qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento veterinário que ocorra com doses geralmente utilizadas no animal na profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou no restauro, na correcção ou na modificação de funções fisiológicas.

▼B

11) *Reacção adversa em seres humanos:*

qualquer reacção nociva e involuntária num ser humano após exposição a um medicamento veterinário.

12) *Reacção adversa grave:*

qualquer reacção adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, conduza a incapacidade persistente ou significativa, envolva uma anomalia congénita ou conduza a sinais permanentes ou prolongados nos animais tratados.

13) *Reacção adversa inesperada:*

qualquer reacção adversa cuja natureza, gravidade ou consequências não sejam compatíveis com o resumo das características do produto.

14) *Relatório periódico actualizado de segurança:*

o registo periódico de informações nos termos do artigo 75.º

15) *Estudo de segurança pós-autorização:*

um estudo farmacoepidemiológico ou um ensaio clínico efectuado em conformidade com a autorização de comercialização, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança relativo a um medicamento veterinário autorizado.

16) *Utilização não contemplada no resumo:*

qualquer utilização que não esteja em conformidade com o resumo das características do produto, nomeadamente o uso incorrecto ou o abuso grave do medicamento.

▼B

17) *Comércio por grosso de medicamentos veterinários:*

qualquer actividade que compreenda a compra, venda, importação, exportação ou qualquer outra transacção comercial de medicamentos veterinários, com fins lucrativos ou não, com excepção de:

— fornecimento, por um fabricante, de medicamentos veterinários fabricados por si próprio,

— comércio a retalho de medicamentos veterinários por parte de pessoas que podem realizar essa actividade nos termos do artigo 66.º

▼M1

17-A) *Representante do titular da autorização de introdução no mercado:*

A pessoa, normalmente denominada representante local, designada pelo titular da autorização de introdução no mercado para o representar no Estado-Membro em questão.

18) *Agência:*

A Agência Europeia de Medicamentos, criada pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 ([1]).

19) *Risco associado ao uso do medicamento:*

— Qualquer risco para a saúde dos animais ou das pessoas relacionado com a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento veterinário;

— Qualquer risco de efeitos indesejáveis para o ambiente.

20) *Relação risco-benefício:*

Uma avaliação dos efeitos terapêuticos positivos do medicamento veterinário em relação aos riscos acima definidos.

21) *Receita médico-veterinária:*

Qualquer receita de um medicamento veterinário prescrita por um profissional habilitado para esse efeito nos termos da legislação nacional aplicável.

22) *Nome do medicamento veterinário:*

O nome, que pode ser um nome de fantasia que não possa confundir-se com a denominação comum, ou uma denominação comum ou científica acompanhada de uma marca ou do nome do titular da autorização de introdução no mercado.

23) *Denominação comum:*

A designação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde ou, na falta desta, a designação comum habitual.

24) *Dosagem do medicamento:*

O teor de substâncias activas, expresso em quantidade por unidade de dose ou por unidade de volume ou de massa, segundo a sua apresentação.

25) *Acondicionamento primário:*

O recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto directo com o medicamento.

26) *Embalagem exterior:*

A embalagem em que o acondicionamento primário é introduzido.

([1]) JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.;

▼M1

27) *Rotulagem:*

As menções constantes da embalagem exterior ou do acondicionamento primário.

28) *Folheto informativo:*

A literatura com informações destinadas ao utilizador, que acompanha o medicamento.

▼B

TÍTULO II

ÂMBITO DE APLICAÇÃO

▼M1

Artigo 2.º

1. A presente directiva aplica-se aos medicamentos veterinários, incluindo as pré-misturas medicamentosas para alimentos medicamentosos, destinados a serem colocados no mercado dos Estados-Membros e preparados industrialmente ou em cujo fabrico intervenha um processo industrial.

2. Em caso de dúvida, se, tomando em consideração todas as suas características, um produto corresponder à definição de «medicamento veterinário» e à definição de um produto coberto por outra legislação comunitária, aplicam-se as disposições da presente directiva.

3. Sem prejuízo do disposto no n.º 1, a presente directiva é também aplicável às substâncias activas utilizadas como matérias-primas nas condições estabelecidas nos artigos 50.º, 50.º-A, 51.º e 80.º e ainda a determinadas substâncias susceptíveis de ser utilizadas, nas condições estabelecidas no artigo 68.º, como medicamentos veterinários que possuam propriedades anabolizantes, anti-infecciosas, antiparasitárias, anti-inflamatórias, hormonais ou psicotrópicas.

Artigo 3.º

1. A presente directiva não se aplica:

a) Aos alimentos medicamentosos, tal como definidos na Directiva 90/167/CEE do Conselho, de 26 de Março de 1990, que estabelece as condições de preparação, colocação no mercado e utilização dos alimentos medicamentosos para animais na Comunidade ([1]);

b) Aos medicamentos imunológicos veterinários inactivados fabricados a partir de microorganismos patogénicos e de antigénios provenientes de um animal ou de animais de uma mesma exploração e empregues no tratamento desse animal ou dos animais dessa exploração na mesma localidade;

c) Aos medicamentos veterinários à base de isótopos radioactivos;

d) Aos aditivos referidos na Directiva 70/524/CEE do Conselho, de 23 de Novembro de 1970, relativa aos aditivos na alimentação para animais ([2]), e incorporados nos alimentos para animais, e aos suplementos alimentares para animais nas condições previstas na referida directiva; e,

e) Sem prejuízo do artigo 95.º, aos medicamentos para uso veterinário destinados a experiências de investigação e de desenvolvimento.

Contudo, os alimentos medicamentosos referidos na alínea a) só podem ser preparados a partir de pré-misturas medicamentosas para alimentos medicamentosos que tenham sido autorizados em conformidade com a presente directiva.

([1]) JO L 92 de 7.4.1990, p. 42.
([2]) JO L 270 de 14.12.1970, p. 1. Directiva com a última redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 1756/2002 (JO L 265 de 3.10.2002, p. 1).

▼M1

2. Excepto no caso das disposições relativas à posse, prescrição, dispensa e administração de medicamentos veterinários, a presente directiva não se aplica:

a) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo uma receita veterinária destinada a um animal específico ou a um pequeno grupo de animais, usualmente denominados fórmula magistral;

b) Aos medicamentos preparados numa farmácia segundo as indicações de uma farmacopeia e destinados a ser directamente entregues ao utilizador final, usualmente denominados fórmula oficinal.

▼B

Artigo 4.º

1. Os Estados-Membros podem prever não aplicar a presente directiva aos medicamentos imunológicos veterinários inactivados fabricados a partir de organismos patogénicos e antigenes provenientes de um animal ou de uma exploração e empregues no tratamento desse animal ou dessa exploração na mesma localidade.

▼M1

2. Os Estados-Membros podem consentir, nos territórios respectivos, no caso de medicamentos veterinários que se destinem exclusivamente a ser utilizados em peixes de aquário, aves de gaiola, pombos-correio, animais de viveiro, pequenos roedores, furões e coelhos de companhia, derrogações dos artigos 5.º a 8.º, desde que estes medicamentos não contenham substâncias cuja utilização necessite de um controlo veterinário e que tenham sido tomadas todas as medidas para evitar uma utilização abusiva destes medicamentos noutros animais.

▼B

TÍTULO III

INTRODUÇÃO NO MERCADO

CAPÍTULO 1

Autorização de introdução no mercado

▼M1

Artigo 5.º

1. Nenhum medicamento veterinário pode ser introduzido no mercado de um Estado-Membro sem que tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado pela autoridade competente desse Estado-Membro, nos termos da presente directiva, ou sem que tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Sempre que um medicamento veterinário tiver obtido uma autorização inicial nos termos do primeiro parágrafo, quaisquer espécies, dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações adicionais, bem como quaisquer alterações e extensões, devem também receber uma autorização nos termos do primeiro parágrafo ou ser incluídas na autorização inicial de introdução no mercado. Considera-se que todas estas autorizações de introdução no mercado fazem parte da mesma autorização de introdução no mercado global, nomeadamente para efeitos da aplicação do n.º 1 do artigo 13.º

2. O titular da autorização de introdução no mercado é responsável pela introdução do medicamento no mercado. A designação de um representante não exonera o titular da autorização de introdução no mercado da sua responsabilidade jurídica.

▼M1

Artigo 6.º

1. Para que um medicamento veterinário possa ser objecto de uma autorização de introdução no mercado, para utilização numa ou mais espécies produtoras de géneros alimentícios, as substâncias farmacologicamente activas que contém devem constar dos Anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90.

2. Caso uma modificação dos Anexos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 o justifique, o titular de uma autorização de introdução no mercado ou, quando aplicável, as autoridades competentes, adoptam todas as medidas necessárias com vista à modificação da autorização de introdução no mercado ou à sua revogação, no prazo de 60 dias após a publicação da modificação dos Anexos daquele regulamento no *Jornal Oficial da União Europeia*.

3. Em derrogação do n.º 1, um medicamento veterinário que contenha substâncias farmacologicamente activas não incluídas nos Anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 poderá ser autorizado no que respeita a certos animais pertencentes à família dos equídeos desde que os referidos animais tenham sido declarados, por força da Decisão 93/623/CEE da Comissão, de 20 de Outubro de 1993, que estabelece o documento de identificação (passaporte) que acompanha os equídeos registados ([1]) e da Decisão 2000/68/CE da Comissão, de 22 de Dezembro de 1999, que altera a Decisão 93/623/CEE e estabelece a identificação dos equídeos de criação e de rendimento ([2]), como não sendo destinados à produção de alimentos. Esses medicamentos veterinários não devem incluir nenhuma das substâncias activas constantes do Anexo IV do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 nem ser destinados ao tratamento de doenças mencionadas no resumo das características do medicamento autorizado para as quais exista um medicamento veterinário autorizado para a família dos equídeos.

▼B

Artigo 7.º

Sempre que a situação sanitária o exija, os Estados-Membros podem autorizar a introdução no mercado ou a administração a animais de medicamentos veterinários autorizados por outro Estado-Membro em conformidade com a presente directiva.

▼M1

Artigo 8.º

Em caso de doenças epizoóticas graves e na falta de medicamentos adequados, os Estados-Membros podem permitir provisoriamente a utilização de medicamentos veterinários imunológicos sem autorização de introdução no mercado, depois de informarem a Comissão das condições circunstanciadas de utilização.

A Comissão pode recorrer à possibilidade referida no primeiro parágrafo, caso esta esteja explicitamente prevista em virtude das disposições comunitárias relativas a certas doenças epizoóticas graves.

([1]) JO L 298 de 3.12.1993, p. 45. Decisão com a redacção que lhe foi dada pela Decisão 2000/68/CE da Comissão (JO L 23 de 28.1.2000, p. 72).
([2]) JO L 23 de 28.1.2000, p. 72.

▼**M1**

Nos casos em que um animal seja objecto de importação ou exportação, de ou para um país terceiro, estando assim sujeito a disposições sanitárias específicas obrigatórias, um Estado-Membro pode permitir a utilização, no animal em questão, de um medicamento imunológico veterinário que não disponha de autorização de introdução no mercado no referido Estado-Membro, mas autorizado por força da legislação do país terceiro em causa. Os Estados-Membros adoptam todas as disposições pertinentes relativas ao controlo da importação e da utilização do medicamento imunológico em questão.

▼**B**

Artigo 9.º

Nenhum medicamento veterinário pode ser ministrado a animais sem que tenha sido emitida a autorização de introdução no mercado, excepto quando se trate dos ensaios de medicamentos veterinários mencionados no n.º 3, alínea j), do artigo 12.º que tenham sido aceites pelas autoridades nacionais competentes, após comunicação ou autorização, em conformidade com a legislação nacional em vigor.

▼**M1**

Artigo 10.º

1. Os Estados-Membros tomam as medidas necessárias para assegurar que, a título excepcional, caso não exista num Estado-Membro nenhum medicamento veterinário autorizado para uma doença que afecte uma espécie não produtora de géneros alimentícios, o veterinário responsável possa, sob a sua responsabilidade pessoal directa e nomeadamente para evitar um sofrimento inaceitável, tratar o animal em questão com:

a) Um medicamento veterinário autorizado no Estado-Membro em causa, por força da presente directiva ou do Regulamento (CE) n.º 726/2004, para utilização noutras espécies animais, ou para outras doenças na mesma espécie; ou

b) Se não existir o medicamento referido na alínea a):

   i) quer um medicamento autorizado para uso humano no Estado-Membro em causa, por força da Directiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ou do Regulamento (CE) n.º 726/2004,

   ii) quer, em conformidade com medidas nacionais específicas, um medicamento veterinário autorizado noutro Estado-Membro em virtude da presente directiva para a mesma ou outra espécie, para a doença em questão ou para uma doença diferente; ou

c) Se não existir o medicamento referido na alínea b), e dentro dos limites resultantes da legislação do Estado-Membro interessado, um medicamento veterinário preparado extemporaneamente segundo receita veterinária por uma pessoa para tal autorizada pela legislação nacional.

O médico veterinário pode administrar ele próprio o medicamento ou permitir que outra pessoa o faça sob a responsabilidade do médico veterinário.

▼M1

2. Em derrogação do artigo 11.º, o disposto no n.º 1 do presente artigo aplica-se igualmente ao tratamento de equídeos, por um veterinário, desde que o referido animal tenha sido declarado, por força das Decisões 93/623/CEE e 2000/68/CE da Comissão, como não destinado à produção de géneros alimentícios.

▼M3

3. Em derrogação do artigo 11.º, a Comissão estabelece uma lista de substâncias:

— indispensáveis para o tratamento de equídeos, ou

— que oferecem um benefício clínico acrescentado em relação a outras opções de tratamento disponíveis para os equídeos,

e cujo intervalo de segurança seja pelo menos de seis meses, de acordo com os mecanismos de controlo previstos nas Decisões 93/623/CEE e 2000/68/CE.

Essas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, completando-a, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼M1

Artigo 11.º

1. Os Estados-Membros tomam as medidas necessárias para assegurar que, a título excepcional, caso não exista num Estado-Membro nenhum medicamento veterinário autorizado para uma doença que afecte uma espécie produtora de géneros alimentícios, o médico veterinário responsável possa, sob a sua responsabilidade pessoal directa e, nomeadamente, para evitar um sofrimento inaceitável, tratar os animais em causa de uma determinada exploração agrícola com:

a) Um medicamento veterinário autorizado no Estado-Membro em causa, por força da presente directiva ou do Regulamento (CE) n.º 726/2004, para utilização noutras espécies animais, ou para outras doenças na mesma espécie; ou

b) Se não existir o medicamento referido na alínea a):

   i) quer um medicamento para uso humano autorizado no Estado-Membro em causa, ao abrigo da Directiva 2001/83/CE ou do Regulamento (CE) n.º 726/2004;

   ii) quer um medicamento veterinário autorizado noutro Estado-Membro, ao abrigo da presente directiva, para utilização na mesma espécie ou noutra espécie produtora de géneros alimentícios para a mesma doença ou para doenças diferentes; ou

c) Se não existir o medicamento referido na alínea b), e dentro dos limites resultantes da legislação do Estado-Membro interessado, um medicamento veterinário preparado extemporaneamente segundo receita veterinária por uma pessoa para tal autorizada pela legislação nacional.

▼M1

O médico veterinário pode administrar ele próprio o medicamento ou permitir que outra pessoa o faça sob a responsabilidade do médico veterinário.

2. O disposto no n.º 1 aplica-se desde que as substâncias farmacologicamente activas do medicamento estejam incluídas nos Anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 e que o médico veterinário estabeleça um intervalo de segurança adequado.

A menos que o medicamento utilizado indique um intervalo de segurança para as espécies em causa, o intervalo de segurança especificado não pode ser inferior a:

— 7 dias: para os ovos,

— 7 dias: para o leite,

— 28 dias: para a carne de aves de capoeira e de mamíferos, incluindo gorduras e vísceras,

— 500 graus-dias: para o peixe.

▼M3

A Comissão pode alterar estes intervalos de segurança ou fixar outros intervalos de segurança. Ao fazê-lo, pode estabelecer uma distinção em função dos géneros alimentícios, das espécies, das vias de administração e dos anexos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90. Essas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼M1

3. No caso de medicamentos homeopáticos veterinários cujas substâncias activas constem do Anexo II do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, o intervalo de segurança referido no segundo parágrafo do n.º 2 será nulo.

4. Sempre que o médico veterinário aplicar o disposto nos n.º 1 e n.º 2, registará todas as informações adequadas, mencionando a data de exame dos animais, a identificação do proprietário, o número de animais tratados, o diagnóstico, os medicamentos prescritos, as doses administradas, a duração do tratamento e os intervalos de segurança recomendados. Manterá esta documentação à disposição das autoridades competentes, para fins de inspecção, durante um período de, pelo menos, cinco anos.

5. Sem prejuízo das restantes disposições da presente directiva, os Estados-Membros tomam todas as medidas adequadas relativas à importação, distribuição, comercialização e informação, que se apliquem aos medicamentos cuja administração em animais produtores de géneros alimentícios autorizaram, em conformidade com a subalínea ii) da alínea b) do n.º 1.

Artigo 12.º

1. Para efeitos de obtenção de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário que não derive do procedimento estabelecido pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, deve ser apresentado um pedido à autoridade competente do Estado-Membro em causa.

▼M1

No caso de medicamentos veterinários destinados a uma ou mais espécies animais produtoras de géneros alimentícios e cuja substância ou substâncias farmacologicamente activas ainda não foram incluídas, para utilização na espécie ou espécies consideradas, nos Anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, o pedido de autorização de introdução no mercado só pode ser apresentado após a entrega de um pedido válido relativo ao estabelecimento de limites máximos de resíduos, de acordo com as disposições do regulamento mencionado. O prazo entre o pedido válido de estabelecimento de limites máximos de resíduos e o pedido de autorização de introdução no mercado deve ser de, pelo menos, seis meses.

Todavia, no caso dos medicamentos veterinários referidos no n.º 3 do artigo 6.º, poderá ser apresentado um pedido de autorização de introdução no mercado sem a entrega de um pedido válido nos termos no Regulamento (CEE) n.º 2377/90. Deverá ser apresentada toda a documentação científica necessária para comprovar a qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário, tal como referido no n.º 3.

2. A autorização de introdução no mercado só pode ser concedida a um requerente que esteja estabelecido na Comunidade.

3. O pedido de autorização de introdução no mercado deve incluir o conjunto das informações administrativas e a documentação científica necessárias para comprovar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento veterinário. O processo deve ser apresentado em conformidade com o Anexo I e incluir, em particular, as seguintes informações:

a) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente e, se for caso disso, do fabricante ou fabricantes envolvidos e dos locais em que se processa o fabrico;

b) Nome do medicamento veterinário;

c) Composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do medicamento veterinário, incluindo a sua denominação comum internacional (DCI) recomendada pela OMS, caso exista uma DCI, ou a sua denominação química;

d) Descrição do método de fabrico;

e) Indicações terapêuticas, contra-indicações e reacções adversas;

f) Posologia para as diferentes espécies animais a que o medicamento veterinário se destina, forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade proposto;

g) Fundamentos na base de quaisquer medidas preventivas e de segurança a adoptar no armazenamento do medicamento veterinário, na sua administração a animais e na eliminação de resíduos, bem como indicações dos riscos potenciais do medicamento veterinário para o ambiente e para a saúde dos seres humanos, dos animais ou das plantas;

h) Indicação do intervalo de segurança dos medicamentos para espécies produtoras de géneros alimentícios;

▼M1

i) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;

j) Resultados dos ensaios:

— farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos),

— de segurança e estudos de resíduos,

— pré-clínicos e clínicos,

— avaliação dos riscos que o medicamento poderia apresentar para o ambiente. Esse impacto deve ser estudado e, caso a caso, devem ser previstas disposições particulares que visem limitá-lo;

k) Descrição circunstanciada do sistema de farmacovigilância e, se for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;

l) Um resumo das características do medicamento, em conformidade com o artigo 14.º, uma reprodução do acondicionamento primário e da embalagem exterior do medicamento veterinário, bem como o folheto informativo em conformidade com os artigos 58.º a 61.º;

m) Um documento que comprove que o fabricante está autorizado a produzir medicamentos veterinários no seu próprio país;

n) Cópias de toda e qualquer autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário em questão emitida noutro Estado-Membro ou num país terceiro, bem como uma lista dos Estados-Membros em que se estiver a proceder à análise de pedidos de autorização apresentados nos termos da presente directiva; cópias do resumo das características do medicamento proposto pelo requerente em conformidade com o artigo 14.º, ou aprovado pela autoridade competente do Estado-Membro, em conformidade com o artigo 25.º, bem como uma cópia do folheto informativo proposto; informações pormenorizadas sobre toda e qualquer decisão de recusa de autorização, quer na Comunidade quer num país terceiro, e a respectiva fundamentação. Estas informações devem ser actualizadas com regularidade;

o) Prova de que o requerente dispõe dos serviços de uma pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância e dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reacção adversa que ocorra, quer na Comunidade, quer num país terceiro;

p) No caso dos medicamentos veterinários a administrar a uma ou mais espécies produtoras de géneros alimentícios, cuja ou cujas substâncias farmacologicamente activas ainda não foram incluídas, para utilização na espécie ou espécies consideradas, nos Anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, um documento que comprove a apresentação de um pedido válido de estabelecimento de limites máximos de resíduos junto da Agência, por força do disposto no regulamento mencionado.

Os documentos e as informações relativos aos resultados dos ensaios referidos na alínea j) do primeiro parágrafo devem ser acompanhados de resumos pormenorizados e críticos, elaborados em conformidade com o artigo 15.º

▼M1

Artigo 13.º

1. Em derrogação do artigo 12.º, n.º 3, primeiro parágrafo, alínea j) e sem prejuízo das leis relativas à protecção da propriedade industrial e comercial, o requerente não é obrigado a fornecer os resultados dos ensaios de segurança e dos estudos de resíduos, nem dos ensaios pré-clínicos e clínicos, se puder demonstrar que o medicamento é um genérico de um medicamento de referência que seja ou tenha sido autorizado nos termos do artigo 5.º há, pelo menos, oito anos num Estado-Membro ou na Comunidade.

Os medicamentos veterinários genéricos autorizados nos presentes termos só podem ser comercializados 10 anos após a autorização inicial do medicamento de referência.

O primeiro parágrafo é igualmente aplicável quando o medicamento de referência não tiver sido autorizado no Estado-Membro em que tenha sido apresentado o pedido relativo ao medicamento genérico. Neste caso, o requerente deve indicar no pedido qual o Estado-Membro em que o medicamento de referência está ou foi autorizado. A pedido da autoridade competente do Estado-Membro em que o pedido tiver sido apresentado, a autoridade competente do outro Estado-Membro deve transmitir, no prazo de um mês, a confirmação de que o medicamento de referência está ou foi autorizado, bem como a composição completa do medicamento de referência e, se necessário, a demais documentação relevante.

▼M5

Todavia, no caso dos medicamentos veterinários destinados aos peixes e às abelhas, ou a outras espécies designadas pela Comissão, o período de 10 anos previsto no segundo parágrafo é alargado para 13 anos.

Esta medida, que tem por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, completando-a, é aprovada pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼M1

2. Para efeitos do presente artigo, entende-se por:

a) Medicamento de referência, um medicamento autorizado, nos termos do artigo 5.º, em conformidade com o artigo 12.º;

b) Medicamento genérico, um medicamento com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência e cuja bioequivalência com este último tenha sido demonstrada por estudos adequados de biodisponibilidade. Os diferentes sais, ésteres, éteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância activa são considerados uma mesma substância activa, a menos que difiram significativamente em propriedades relacionadas com segurança e/ou eficácia, caso em que o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar as provas da equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância activa autorizada. As diferentes formas farmacêuticas orais de libertação imediata são consideradas como uma mesma forma farmacêutica. O requerente pode ser dispensado da apresentação dos estudos de biodisponibilidade, se puder demonstrar que o medicamento genérico satisfaz os critérios pertinentes definidos nas directrizes pormenorizadas na matéria.

▼M1

3. Nos casos em que o medicamento veterinário não esteja abrangido pela definição de medicamento genérico da alínea b) do n.º 2, ou em que a bioequivalência não possa ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade, ou no caso de alterações da ou das substâncias activas, das indicações terapêuticas, da dosagem, da forma farmacêutica ou da via de administração relativamente às do medicamento de referência, os resultados dos ensaios de segurança, dos estudos de resíduos e dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados devem ser apresentados.

4. Caso um medicamento biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, devido, em especial, a diferenças relacionadas com a matéria-prima ou a diferenças entre os processos de fabrico do medicamento biológico e do medicamento biológico de referência, os resultados dos ensaios pré-clínicos ou clínicos adequados relacionados com essas condições devem ser apresentados. A natureza e a quantidade dos dados adicionais a fornecer devem corresponder aos critérios pertinentes do Anexo I e às orientações detalhadas conexas. Não devem ser apresentados os resultados de outros ensaios constantes do processo do medicamento de referência.

5. No caso dos medicamentos veterinários a administrar a uma ou várias espécies destinadas à produção de alimentos que contenham uma substância activa nova, ainda não autorizada na Comunidade em 30 de Abril de 2004, o período de 10 anos do segundo parágrafo do n.º 1 é prorrogado por um ano, por cada extensão da autorização a outra espécie animal produtora de géneros alimentícios, se esta ocorrer nos cinco anos que se seguem à obtenção da autorização inicial de introdução no mercado.

Contudo, o referido período não pode, no total, ultrapassar 13 anos, no que diz respeito a uma autorização de introdução no mercado relativa a quatro ou mais espécies produtoras de géneros alimentícios.

Relativamente aos medicamentos veterinários para as espécies produtoras de géneros alimentícios, a prorrogação do período de 10 anos para 11, 12 ou 13 anos só é concedida se o titular da autorização de introdução no mercado tiver sido simultaneamente o requerente do estabelecimento de limites máximos de resíduos para as espécies visadas na autorização.

6. A realização dos estudos e ensaios necessários à aplicação do disposto nos n.os 1 a 5 e os consequentes requisitos práticos não são considerados contrários aos direitos relativos à patente nem aos certificados suplementares de protecção de medicamentos.

Artigo 13.º-A

1. Em derrogação do artigo 12.º, n.º 3, primeiro parágrafo, alínea j) e sem prejuízo das leis relativas à protecção da propriedade industrial e comercial, o requerente não é obrigado a fornecer os resultados de ensaios de segurança e de resíduos, nem de ensaios pré-clínicos ou clínicos, se puder demonstrar que as substâncias activas do medicamento veterinário têm tido um uso veterinário bem estabelecido na Comunidade desde há, pelo menos, 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável nos termos das condições previstas no Anexo I. Neste caso, o requerente deve fornecer a bibliografia científica adequada.

▼M1

2. O relatório de avaliação publicado pela Agência, no seguimento da avaliação de um pedido de estabelecimento de limites máximos de resíduos, por força do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 pode ser utilizado apropriadamente como bibliografia científica, nomeadamente para os resultados dos ensaios de segurança.

3. No caso de um requerente recorrer à bibliografia científica com o objectivo de obter uma autorização para uma espécie destinada à produção de alimentos, e apresentar para o mesmo medicamento, com o objectivo de obter uma autorização para uma outra espécie destinada à produção de alimentos, novos estudos de resíduos por força do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, bem como novos ensaios clínicos, não é permitido a terceiros o recurso a estes estudos e ensaios, no âmbito do artigo 13.º, durante um período de três anos após a concessão da autorização para a qual os mesmos foram efectuados.

Artigo 13.º-B

No caso de medicamentos veterinários que contenham substâncias activas presentes na composição de medicamentos veterinários autorizados, mas que ainda não tenham sido associadas para fins terapêuticos, devem ser fornecidos os resultados dos ensaios de segurança e dos estudos de resíduos, se necessário, e dos novos ensaios pré-clínicos ou clínicos relativos à associação, em conformidade com a alínea j) do primeiro parágrafo do n.º 3 do artigo 12.º, embora não seja necessário fornecer as referências científicas de cada uma das substâncias activas.

Artigo 13.º-C

Após a concessão da autorização de introdução no mercado, o titular da autorização pode consentir que a documentação farmacêutica e a relativa à segurança, aos estudos de resíduos e aos ensaios pré-clínicos e clínicos que figure no processo do medicamento veterinário sejam utilizadas para o exame de um pedido subsequente, relativo a um medicamento veterinário que tenha a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e a mesma forma farmacêutica.

Artigo 13.º-D

Em derrogação do artigo 12.º, n.º 3, primeiro parágrafo, alínea j) e em circunstâncias excepcionais referentes aos medicamentos veterinários imunológicos, não é exigido ao requerente que forneça os resultados de certos ensaios de campo relativos à espécie alvo se os referidos ensaios não se puderem realizar por motivos justificados, nomeadamente por força de outras disposições comunitárias.

Artigo 14.º

O resumo das características do medicamento deve incluir, pela ordem que se segue, as seguintes informações:

1) Nome do medicamento veterinário, seguido da dosagem e da forma farmacêutica.

2) Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e em componentes do excipiente cujo conhecimento é essencial para uma correcta administração do medicamento. Serão utilizadas as habituais denominações comuns ou denominações químicas.

3) Forma farmacêutica.

▼M1

4) Informações clínicas:

4.1. Espécies-alvo;

4.2. Indicações de utilização, especificando as espécies-alvo;

4.3. Contra-indicações;

4.4. Advertências especiais para cada uma das espécies-alvo;

4.5. Precauções especiais de utilização, incluindo precauções especiais que devam ser tomadas pela pessoa que administra o medicamento aos animais;

4.6. Reacções adversas (frequência e gravidade);

4.7. Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos;

4.8. Interacções medicamentosas e outras formas de interacção;

4.9. Posologia e via de administração;

4.10. Sobredosagem (sintomas, medidas de emergência, antídotos), se necessário;

4.11. Intervalo de segurança para os diferentes géneros alimentícios, incluindo aqueles cujo intervalo de segurança seja zero.

5) Propriedades farmacológicas:

5.1. Propriedades farmacodinâmicas;

5.2. Propriedades farmacocinéticas.

6) Informações farmacêuticas:

6.1. Lista de excipientes;

6.2. Incompatibilidades graves;

6.3. Prazo de validade, se necessário após reconstituição do medicamento ou quando o acondicionamento primário é aberto pela primeira vez;

6.4. Precauções especiais de conservação;

6.5. Natureza e composição do acondicionamento primário;

6.6. Precauções especiais para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos derivados da utilização desses medicamentos, caso existam.

7) Titular da autorização de introdução no mercado.

8) Número ou números da autorização de introdução no mercado.

9) Data da primeira autorização ou data de renovação da autorização.

10) Data de revisão do texto.

Para obter uma autorização ao abrigo do artigo 13.º, não é necessário incluir as partes do resumo das características do medicamento de referência que se referem às indicações ou à dosagem que estavam abrangidas pelo direito das patentes na altura da comercialização do medicamento genérico.

▼M1

Artigo 15.º

1. O requerente deve assegurar-se de que os resumos pormenorizados e críticos referidos no segundo parágrafo do n.º 3 do artigo 12.º sejam elaborados e assinados por pessoas que possuam as habilitações técnicas ou profissionais necessárias, as quais devem constar de um breve *curriculum vitae*, antes de serem apresentados às autoridades competentes.

2. As pessoas que possuam as habilitações técnicas ou profissionais referidas no n.º 1 devem justificar o eventual recurso à bibliografia científica referida no n.º 1 do artigo 13.º-A, nas condições previstas no Anexo I.

3. Um breve *curriculum vitae* das pessoas mencionadas no n.º 1 deve figurar em anexo do resumo pormenorizado e crítico.

▼B

CAPÍTULO 2

Disposições específicas aplicáveis aos medicamentos homeopáticos veterinários

▼M1

Artigo 16.º

1. Os Estados-Membros velam por que os medicamentos veterinários homeopáticos fabricados e introduzidos no mercado comunitário sejam registados ou autorizados em conformidade com os artigos 17.º, 18.º e 19.º, salvo se esses medicamentos veterinários homeopáticos estiverem cobertos por um registo ou uma autorização concedidos em conformidade com a legislação nacional até 31 de Dezembro de 1993. No caso dos medicamentos homeopáticos registados em conformidade com os artigos 17.º e 33.º, aplicam-se o artigo 32.º e os n.os 1 a 3 do artigo 33.º

2. Os Estados-Membros devem criar um procedimento de registo simplificado para os medicamentos veterinários homeopáticos referidos no artigo 17.º

3. Em derrogação do artigo 10.º, os medicamentos veterinários homeopáticos podem ser administrados a animais não produtores de géneros alimentícios, sob a responsabilidade de um médico veterinário.

4. Em derrogação dos n.os 1 e 2 do artigo 11.º, os Estados-Membros devem autorizar a administração, sob a responsabilidade de um médico veterinário, de medicamentos veterinários homeopáticos a espécies animais produtoras de géneros alimentícios se as respectivas substâncias activas constarem do Anexo II do Regulamento (CEE) n.º 2377/90. Os Estados-Membros tomam as medidas adequadas para controlar a utilização dos medicamentos veterinários homeopáticos registados ou autorizados noutro Estado-Membro, em conformidade com a presente directiva, destinados à mesma espécie.

▼B

Artigo 17.º

▼M1

1. Sem prejuízo das disposições do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 relativas ao estabelecimento de limites máximos de resíduos das substâncias farmacologicamente activas para animais destinados à produção de alimentos, só podem ser submetidos ao procedimento de registo simplificado especial os medicamentos veterinários homeopáticos que preencham todas as condições a seguir enumeradas:

▼M1

a) Via de administração descrita na Farmacopeia Europeia ou, na falta desta, nas farmacopeias actualmente utilizadas oficialmente nos Estados-Membros;

b) Ausência de indicações terapêuticas específicas na rotulagem ou em qualquer informação relativa ao medicamento veterinário;

c) Grau de diluição que garanta a inocuidade do medicamento. Em especial, o medicamento não pode conter mais de uma parte por 10 000 da tintura-mãe.

▼M5

Se tal se afigurar justificável à luz de novos conhecimentos científicos, a Comissão pode adaptar o disposto nas alíneas b) e c) do primeiro parágrafo. Estas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼M1

Os Estados-Membros estabelecem a classificação em matéria de dispensa do medicamento, aquando do seu registo.

▼B

2. Com excepção da prova de efeito terapêutico, ao processo de registo simplificado especial dos medicamentos homeopáticos veterinários mencionados no n.º 1 são aplicáveis por analogia os critérios e as normas de processo previstos no capítulo III, com excepção do artigo 25.º

▼M1

_____

▼B

Artigo 18.º

O pedido de registo simplificado especial pode abranger uma série de medicamentos obtidos a partir da(s) mesma(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s). Este pedido deve ser acompanhado dos seguintes documentos, destinados a comprovar, nomeadamente, a qualidade farmacêutica e a homogeneidade dos lotes de fabrico destes medicamentos:

— denominação científica ou outra denominação constante de uma farmacopeia da(s) matéria(s)-prima(s) homeopática(s), com menção das várias vias de administração, apresentações e graus de diluição que se pretendem registar,

— processo que descreva o modo de obtenção e o controlo da(s) matéria(s)-prima(s) e que fundamente o seu carácter homeopático, com base em bibliografia adequada; no caso dos medicamentos homeopáticos veterinários que contenham substâncias biológicas, uma descrição das medidas tomadas para assegurar a inexistência de quaisquer agentes patogénicos,

▼M1

— processo de fabrico e controlo para cada forma farmacêutica e descrição do método de diluição e dinamização,

▼B

— autorização de fabrico dos medicamentos em questão,

▼B

— copia dos registos ou autorizações eventualmente obtidos para os mesmos medicamentos noutros Estados-Membros,

▼M1

— uma ou mais reproduções da embalagem exterior e do acondicionamento primário dos medicamentos a registar,

▼B

— dados relativos à estabilidade do medicamento,

▼M1

— intervalo de segurança proposto, acompanhado de todas as justificações necessárias.

Artigo 19.º

1. Os medicamentos veterinários homeopáticos não previstos no n.º 1 do artigo 17.º são autorizados em conformidade com os artigos 12.º a 14.º

2. Qualquer Estado-Membro pode introduzir ou manter no seu território normas especiais para os ensaios de segurança, pré-clínicos e clínicos dos medicamentos veterinários homeopáticos para animais de companhia e espécies exóticas não destinadas à produção de géneros alimentícios, além das referidas no n.º 1 do artigo 17.º, em conformidade com os princípios e as particularidades da medicina homeopática praticada nesse Estado-Membro. Nesse caso, o Estado-Membro notifica a Comissão das regras especiais em vigor.

▼B

Artigo 20.º

O presente capítulo não abrange os medicamentos veterinários imunológicos.

As disposições dos títulos VI e VII são aplicáveis aos medicamentos homeopáticos veterinários.

CAPÍTULO 3

Procedimento relativo à autorização de introdução no mercado

▼M1

Artigo 21.º

1. Os Estados-Membros tomam as medidas adequadas para assegurar que o procedimento de concessão de autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários fique concluído no prazo de 210 dias, no máximo, a contar da apresentação de um pedido válido.

Os pedidos de autorização de introdução no mercado em dois ou mais Estados-Membros relativamente a um medicamento veterinário devem ser apresentados em conformidade com os artigos 31.º a 43.º

2. Caso um Estado-Membro tenha conhecimento de que um pedido de autorização de introdução no mercado relativo ao mesmo medicamento veterinário está a ser examinado noutro Estado-Membro, o Estado-Membro em questão deve recusar proceder à avaliação do pedido e deve informar o requerente de que são aplicáveis os artigos 31.º a 43.º

▼M1

Artigo 22.º

Sempre que um Estado-Membro for informado, em conformidade com a alínea m) do n.º 3 do artigo 12.º, de que outro Estado-Membro autorizou um medicamento veterinário objecto de um pedido de autorização de introdução no mercado no Estado-Membro em questão, o primeiro Estado-Membro deve recusar o pedido se este não tiver sido apresentado em conformidade com os artigos 31.º a 43.º

Artigo 23.º

Para instruir o pedido apresentado nos termos dos artigos 12.º a 13.º-D, a autoridade competente de um Estado-Membro:

1) Deve verificar se o processo apresentado está em conformidade com os artigos 12.º a 13.º-D e averiguar se estão preenchidas as condições de emissão da autorização de introdução no mercado;

2) Pode submeter o medicamento veterinário, as suas matérias-primas e, se necessário, os seus produtos intermédios ou outros componentes, ao controlo de um Laboratório Oficial de Controlo de Medicamentos ou de um laboratório que um Estado-Membro designe para o efeito, por forma a garantir que os métodos de controlo utilizados pelo fabricante e descritos no processo, em conformidade com o artigo 12.º, n.º 3, primeiro parágrafo, alínea i), são satisfatórios;

3) Além disso, pode, designadamente através da consulta ao laboratório nacional ou comunitário de referência, verificar se o método analítico de detecção de resíduos, apresentado pelo requerente para efeitos do artigo 12.º, n.º 3, alínea j), segundo travessão, é satisfatório;

4) Pode, se for caso disso, exigir do requerente que complete o processo no que respeita aos elementos referidos nos artigos 12.º, 13.º-A, 13.º-B, 13.º-C e13.º-D. Quando a autoridade competente fizer uso desta faculdade, os prazos previstos no artigo 21.º ficam suspensos até que tenham sido fornecidos os dados complementares requeridos. Da mesma forma, os referidos prazos ficam suspensos pelo tempo concedido ao requerente para se explicar oralmente ou por escrito.

▼B

Artigo 24.º

Os Estados-Membros tomarão as medidas adequadas a fim de que:

a) As autoridades competentes verifiquem se os fabricantes e os importadores de medicamentos veterinários provenientes de países terceiros estão em condições de os fabricar, respeitando as indicações fornecidas nos termos do n.º 3, alínea d), do artigo 12.º, e de efectuar os controlos de acordo com os métodos descritos no processo, em conformidade com o n.º 3, alínea i), do artigo 12.º;

b) As autoridades competentes possam autorizar os fabricantes, nos casos em que tal se justifique, a mandar realizar por terceiros certas fases do fabrico e alguns controlos previstos na alínea a); neste caso, as verificações das autoridades competentes são igualmente efectuadas nestes estabelecimentos.

▼M1

Artigo 25.º

1. Ao conceder uma autorização de introdução no mercado, a autoridade competente deve informar o respectivo titular do resumo das características do medicamento por ela aprovado.

2. A autoridade competente toma todas as medidas necessárias para garantir que as informações relativas ao medicamento veterinário, em especial a sua rotulagem e folheto informativo, estejam em conformidade com o resumo das características do medicamento aprovado aquando da concessão da autorização de introdução no mercado ou posteriormente.

3. A autoridade competente coloca sem demora à disposição do público a autorização de introdução no mercado, juntamente com o resumo das características do medicamento, para cada medicamento veterinário que tenha autorizado.

4. A autoridade competente elabora um relatório de avaliação e tece observações sobre o processo no tocante aos resultados dos ensaios farmacêuticos, de segurança, dos estudos de resíduos e dos ensaios pré-clínicos e clínicos do medicamento veterinário em questão. O relatório de avaliação deve ser actualizado sempre que surjam novas informações importantes para a avaliação da qualidade, da segurança e da eficácia do medicamento veterinário em questão.

A autoridade competente coloca sem demora o relatório de avaliação à disposição do público, juntamente com a fundamentação do seu parecer, depois de suprimida qualquer informação comercial de natureza confidencial.

▼B

Artigo 26.º

▼M1

1. A autorização de introdução no mercado pode ser acompanhada da obrigação, para o titular de uma autorização de introdução no mercado, de mencionar no acondicionamento primário e/ou na embalagem exterior e no folheto informativo, quando este é exigido, outras referências essenciais para a segurança ou para a protecção da saúde, incluindo as precauções especiais de utilização e outras advertências que resultem dos ensaios referidos na alínea j) do n.º 3 do artigo 12.º e nos artigos 13.º a 13.º-D ou que, após a comercialização, resultem da experiência adquirida através da utilização do medicamento veterinário.

———————

3. Em circunstâncias excepcionais e após consulta ao requerente, pode ser concedida uma autorização, sujeita à obrigação de o requerente instaurar mecanismos específicos, designadamente relativos à segurança do medicamento veterinário, à informação das autoridades competentes sobre qualquer incidente associado à sua utilização e às medidas a tomar. Esta autorização só pode ser concedida por razões objectivas e verificáveis. A manutenção da autorização fica subordinada à reavaliação anual dessas condições.

▼B

Artigo 27.º

1. Após a emissão de uma autorização, o titular da autorização de introdução no mercado deve atender aos progressos científicos e técnicos, no que respeita aos métodos de fabrico e controlo constantes do n.º 3, alíneas d) e i), do artigo 12.º, bem como introduzir quaisquer alterações necessárias para que o medicamento possa ser fabricado e controlado através de métodos científicos geralmente aceites.

Estas alterações devem ser submetidas à aprovação das autoridades competentes dos Estados-Membros interessados.

▼M1

2. A autoridade competente pode exigir que o requerente ou o titular de uma autorização de introdução no mercado forneça as substâncias nas quantidades necessárias para realizar os controlos destinados a detectar a presença de resíduos dos medicamentos veterinários em questão.

A pedido da autoridade competente, o titular da autorização de introdução no mercado contribui com os seus conhecimentos técnicos para facilitar a aplicação do método analítico de detecção de resíduos dos medicamentos veterinários no laboratório nacional de referência designado por força do disposto na Directiva 96/23/CE do Conselho de 29 de Abril de 1996, relativa às medidas de controlo a aplicar a certas substâncias e aos seus resíduos nos animais vivos e respectivos produtos ([1]).

3. O titular da autorização da introdução no mercado deve fornecer imediatamente à autoridade competente quaisquer novas informações que possam implicar a modificação das informações ou dos documentos referidos no n.º 3 do artigo 12.º, nos artigos 13.º, 13.º-A, 13.º-B e 14.º ou no Anexo I.

Nomeadamente, deve comunicar imediatamente à autoridade competente quaisquer proibições ou restrições impostas pelas autoridades competentes de qualquer país em que o medicamento veterinário seja comercializado e quaisquer outras novas informações que possam influenciar a avaliação dos benefícios e dos riscos do medicamento veterinário em questão.

A fim de se poder avaliar continuamente a relação risco-benefício, a autoridade competente pode, em qualquer altura, pedir ao titular da autorização de introdução no mercado o envio de dados que demonstrem que essa relação se mantém favorável.

---

5. O titular da autorização de introdução no mercado comunica de imediato às autoridades competentes quaisquer propostas de modificações que pretenda introduzir nas informações e nos documentos referidos nos artigos 12.º a 13.º-D, a fim de que possam ser autorizadas.

Artigo 27.º-A

Após a concessão de uma autorização de introdução no mercado, o titular da autorização deve informar a autoridade competente do Estado-Membro que a tenha emitido da data de comercialização efectiva do medicamento veterinário nesse Estado, tendo em conta as diferentes apresentações autorizadas.

([1]) JO L 125 de 23.5.1996, p. 10. Directiva com a redacção que lhe foi dada pelo Regulamento (CE) n.º 806/2003 (JO L 122 de 16.5.2003, p. 1)

▼**M1**

O titular deve notificar igualmente a autoridade competente de qualquer eventual cessação de comercialização do medicamento veterinário, tanto temporária como permanente. Salvo circunstâncias excepcionais, essa notificação deve fazer-se, pelo menos, dois meses antes da interrupção da comercialização do medicamento.

A pedido da autoridade competente, nomeadamente no âmbito da farmacovigilância, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer-lhe todos os dados relativos ao volume de vendas do medicamento veterinário e quaisquer dados que possua relacionados com o volume de prescrições.

▼**M4**

Artigo 27.ºB

A Comissão aprova as disposições necessárias para a análise de alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo da presente directiva.

Estas disposições são aprovadas pela Comissão através de um regulamento de execução. Essa medida, que tem por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, completando-a, é aprovada pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º

▼**M1**

Artigo 28.º

1. Sem prejuízo dos n.os 2 e 3, a autorização de introdução no mercado é válida por cinco anos.

2. A autorização de introdução no mercado pode ser renovada ao fim de cinco anos com base numa reavaliação da relação risco-benefício.

Para o efeito, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar uma lista consolidada de todos os documentos apresentados no que respeita à qualidade, segurança e eficácia, incluindo todas as alterações introduzidas desde que foi concedida a autorização de introdução no mercado, pelo menos seis meses antes de a autorização de introdução no mercado caducar de acordo com o n.º 1. A autoridade competente pode, a qualquer momento, solicitar ao requerente que apresente os documentos indicados na lista.

3. Uma vez renovada, a autorização de introdução no mercado é válida por um período ilimitado, a menos que a autoridade competente, por motivos justificados relacionados com a farmacovigilância, decida prever uma renovação adicional de cinco anos, de acordo com o n.º 2.

4. Caducará a autorização que, nos três anos a seguir à concessão, não seja seguida da efectiva comercialização do medicamento veterinário autorizado no Estado-Membro que o autorizou.

5. Quando um medicamento veterinário autorizado, anteriormente introduzido no mercado do Estado-Membro que o autorizou, deixar de se encontrar efectivamente no mercado do referido Estado-Membro durante três anos consecutivos, a autorização concedida para esse medicamento veterinário caduca.

6. Em circunstâncias excepcionais e por razões de saúde humana ou animal, a autoridade competente pode conceder derrogações dos n.os 4 e 5. Essas derrogações devem ser devidamente fundamentadas.

▼B

Artigo 29.º

A concessão de uma autorização não diminui a responsabilidade legal do fabricante e, se for caso disso, do titular da autorização de introdução no mercado.

▼M1

Artigo 30.º

A autorização de introdução no mercado será recusada se o processo apresentado às autoridades competentes não cumprir o disposto nos artigos 12.º a 13.º-D e no artigo 15.º

A autorização será igualmente recusada se, após verificação das informações e dos documentos enumerados no artigo 12.º e no n.º 1 do artigo 13.º, for manifesto que:

a) A relação risco-benefício do medicamento veterinário é, nas condições de utilização indicadas aquando do pedido de autorização, desfavorável; no caso dos pedidos relativos a medicamentos veterinários de utilização zootécnica, são tidos em consideração, particularmente, os benefícios em termos de saúde e de bem-estar dos animais, bem como a segurança para o consumidor; ou

b) O medicamento veterinário não possui efeito terapêutico ou o efeito terapêutico do medicamento veterinário está insuficientemente comprovado pelo requerente, para a espécie animal que deve ser objecto do tratamento; ou

c) O medicamento veterinário não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada; ou

d) O intervalo de segurança indicado pelo requerente não é suficiente para que os géneros alimentícios derivados do animal tratado não contenham resíduos que possam apresentar perigos para a saúde do consumidor, ou não está suficientemente justificado; ou

e) A rotulagem ou o folheto informativo propostos pelo requerente não estão em conformidade com o disposto na presente directiva; ou

f) O medicamento veterinário é apresentado para uma utilização proibida por força de outras disposições comunitárias.

Todavia, quando existir regulamentação comunitária ainda em vias de adopção, as autoridades competentes podem recusar a autorização de um medicamento veterinário, se esta medida for necessária para assegurar a protecção da saúde pública, dos consumidores ou da saúde dos animais.

O requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado é responsável pela exactidão dos documentos e dos dados que apresentar.

▼M1

CAPÍTULO 4

Procedimento de reconhecimento mútuo e procedimento descentralizado

Artigo 31.º

1. É criado um grupo de coordenação para examinar todas as questões relativas à autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário em dois ou mais Estados-Membros, de acordo com os procedimentos previstos no presente Capítulo. A Agência assegura o secretariado deste grupo de coordenação.

2. O grupo de coordenação é composto por um representante por Estado-Membro, nomeado por um período de três anos renovável. Os membros do grupo de coordenação podem fazer-se acompanhar por peritos.

3. O grupo de coordenação estabelece o seu regulamento interno, que entrará em vigor após parecer favorável da Comissão. Este regulamento interno será tornado público.

Artigo 32.º

1. Com vista à concessão de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário em mais do que um Estado-Membro, o requerente deve apresentar um pedido baseado num processo idêntico nesses Estados-Membros. O processo deve incluir todas as informações administrativas e a documentação científica e técnica previstas nos artigos 12.º a 14.º. Os documentos apresentados devem incluir uma lista dos Estados-Membros envolvidos pelo pedido.

O requerente deve solicitar a um dos Estados-Membros que aja na qualidade de Estado-Membro de referência e que prepare um relatório de avaliação sobre o medicamento veterinário, nos termos do n.º 2 ou do n.º 3.

Quando aplicável, o relatório de avaliação deve incluir uma análise para efeitos do n.º 5 do artigo 13.º ou do n.º 3 do artigo 13.º-A.

2. Se o medicamento veterinário tiver já recebido uma autorização de introdução no mercado no momento do pedido, os Estados-Membros envolvidos reconhecerão a autorização de introdução no mercado concedida pelo Estado-Membro de referência. Para tal, o titular da autorização de introdução no mercado solicita ao Estado-Membro de referência que prepare um relatório de avaliação sobre o medicamento veterinário ou, se necessário, que actualize um relatório de avaliação existente. O Estado-Membro de referência prepara ou actualiza o relatório de avaliação no prazo de 90 dias a contar da recepção de um pedido válido. O relatório de avaliação, bem como o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo aprovados, são enviados aos Estados-Membros envolvidos e ao requerente.

3. Se o medicamento veterinário não tiver recebido uma autorização de introdução no mercado no momento do pedido, o requerente solicitará ao Estado-Membro de referência que prepare um projecto de relatório de avaliação, um projecto de resumo das características do medicamento e um projecto de rotulagem e de folheto informativo. O Estado-Membro de referência prepara estes projectos no prazo de 120 dias a contar da recepção de um pedido válido e transmite-os aos Estados-Membros envolvidos e ao requerente.

4. No prazo de 90 dias após a recepção dos documentos referidos nos n.os 2 e 3, os Estados-Membros envolvidos aprovam o relatório de avaliação e o resumo das características do medicamento, bem como a rotulagem e o folheto informativo, e dão conhecimento deste facto ao Estado-Membro de referência. Este constata o acordo geral, encerra o procedimento e dá conhecimento deste facto ao requerente.

▼M1

5. Cada Estado-Membro em que tenha sido apresentado um pedido nos termos do n.º 1 toma uma decisão em conformidade com o relatório de avaliação, o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo aprovados, no prazo de 30 dias a contar da constatação do acordo.

Artigo 33.º

1. Se, no prazo referido no n.º 4 do artigo 32.º, um Estado-Membro não puder aprovar o relatório de avaliação, o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo devido a um potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, deverá enviar uma fundamentação pormenorizada dos motivos da sua posição ao Estado-Membro de referência, aos outros Estados-Membros envolvidos e ao requerente. Os elementos do desacordo são comunicados sem demora ao grupo de coordenação.

Quando um Estado-Membro em que tenha sido apresentado um pedido evocar os motivos referidos no n.º 1 do artigo 71.º, deve deixar de ser considerado como Estado-Membro envolvido, para efeitos do presente Capítulo.

2. A Comissão adoptará orientações que incluam uma definição de potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente.

3. No âmbito do grupo de coordenação, todos os Estados-Membros referidos no n.º 1 devem envidar esforços no sentido de chegarem a acordo quanto às medidas a adoptar. Devem facultar ao requerente a possibilidade de expor a sua opinião, oralmente ou por escrito. Se, no prazo de 60 dias a contar da comunicação dos elementos do desacordo, os Estados-Membros chegarem a acordo, o Estado-Membro de referência constatará o acordo, encerrará o procedimento e dará conhecimento desse facto ao requerente. É aplicável o n.º 5 do artigo 32.º

4. Se os Estados-Membros não chegarem a acordo no prazo de 60 dias, a Agência será imediatamente informada, a fim de ser aplicado o procedimento previsto nos artigos 36.º, 37.º e 38.º. Deve ser fornecida à Agência um exposição pormenorizada das questões relativamente às quais não foi possível chegar a acordo e dos motivos de desacordo. Deve ser enviada uma cópia destas informações ao requerente.

5. Logo que tenha sido informado de que a questão foi apresentada à Agência, o requerente envia-lhe de imediato uma cópia das informações e dos documentos referidos no primeiro parágrafo do n.º 1 do artigo 32.º

6. No caso referido no n.º 4, os Estados-Membros que tiverem aprovado o relatório de avaliação e o resumo das características do medicamento, a rotulagem e o folheto informativo do Estado-Membro de referência, podem, a pedido do requerente, autorizar a introdução no mercado do medicamento veterinário sem esperar a conclusão do procedimento previsto no artigo 36.º. Neste caso, a autorização é concedida sem prejuízo da conclusão desse procedimento.

▼M1

Artigo 34.º

1. Caso tenham sido apresentados dois ou mais pedidos de autorização de introdução no mercado para um dado medicamento veterinário, em conformidade com os artigos 12.º a 14.º, e os Estados-Membros tenham tomado decisões divergentes relativamente à sua autorização, suspensão ou revogação, um Estado-Membro, a Comissão ou o titular da autorização de introdução no mercado podem submeter a questão ao Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário, a seguir designado «Comité», para que se aplique o procedimento previsto nos artigos 36.º, 37.º e 38.º

2. Para promover a harmonização dos medicamentos veterinários autorizados na Comunidade e reforçar a eficácia das disposições referidas nos artigos 10.º e 11.º, os Estados-Membros devem enviar ao grupo de coordenação, até 30 de Abril de 2005, uma lista de medicamentos veterinários relativamente aos quais devem ser elaborados resumos das características do medicamento harmonizados.

O grupo de coordenação aprova uma lista de medicamentos, com base em propostas dos Estados-Membros, que comunica à Comissão.

Os medicamentos que figurarem na referida lista são submetidos ao disposto no n.º 1, de acordo com o calendário estabelecido em cooperação com a Agência.

A Comissão, em colaboração com a Agência e tendo em conta os pontos de vista das partes interessadas, aprova a lista final e o calendário.

Artigo 35.º

1. Em casos específicos em que esteja envolvido o interesse comunitário, os Estados-Membros, a Comissão, ou o requerente ou titular da autorização de introdução no mercado submetem a questão ao Comité, com vista à aplicação do procedimento previsto nos artigos 36.º, 37.º e 38.º, antes de ser tomada qualquer decisão sobre o pedido, a suspensão ou a revogação de uma autorização de introdução no mercado ou sobre qualquer outra alteração, eventualmente necessária, dos termos da referida autorização, nomeadamente para atender à informação obtida em conformidade com o Título VII.

O Estado-Membro em causa ou a Comissão deve definir claramente a questão submetida à consideração do Comité, e informar o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado.

Os Estados-Membros e o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado devem enviar ao Comité toda a informação disponível relativa ao assunto em questão.

2. Se a questão submetida ao Comité disser respeito a uma série de medicamentos ou a um grupo fármaco-terapêutico, a Agência poderá limitar o procedimento a certas partes específicas da autorização.

Neste caso, o artigo 39.º só será aplicável aos medicamentos em questão se estes forem abrangidos pelos procedimentos de autorização de introdução no mercado referidos no presente Capítulo.

Artigo 36.º

1. Em caso de remissão para o procedimento previsto no presente artigo, o Comité delibera sobre o assunto em questão e emite parecer fundamentado no prazo de 60 dias a contar da data em que o assunto lhe foi submetido.

▼M1

Contudo, nos casos submetidos à apreciação do Comité em conformidade com os artigos 34.º e 35.º, esse prazo pode ser prorrogado pelo Comité por um período suplementar máximo de 90 dias, tendo em conta os pontos de vista dos requerentes ou dos titulares das autorizações de introdução no mercado envolvidos.

Em casos urgentes e sob proposta do seu presidente, o Comité pode fixar um prazo mais curto.

2. Para analisar a questão, o Comité nomeia como relator um dos seus membros. O Comité pode igualmente designar peritos independentes para o aconselhar sobre assuntos específicos. Ao designar esses peritos, o Comité define as suas tarefas e fixa o prazo para a respectiva execução.

3. Antes de emitir o seu parecer, o Comité deve dar ao requerente ou ao titular da autorização de introdução no mercado a possibilidade de apresentar explicações orais ou escritas em prazo a fixar pelo Comité.

O parecer do Comité deve ser acompanhado pelo projecto de resumo das características do medicamento, bem como pelos projectos de rotulagem e de folheto informativo.

Sempre que o considerar oportuno, o Comité pode convidar qualquer outra pessoa a prestar informações relativamente à questão que lhe foi submetida.

O Comité pode suspender o prazo previsto no n.º 1, por forma a permitir que o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado prepare as suas explicações.

4. A Agência informa de imediato o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado quando o Comité for do parecer que:

— o pedido não satisfaz os critérios de autorização, ou

— o resumo das características do medicamento, proposto pelo requerente ou pelo titular de autorização de introdução no mercado em conformidade com o artigo 14.º, deve ser alterado, ou

— a autorização deve ser concedida sob certas condições, atendendo às condições consideradas essenciais para a utilização segura e eficaz do medicamento veterinário, incluindo a farmacovigilância, ou

— a autorização de introdução no mercado deve ser suspensa, alterada ou revogada.

No prazo de 15 dias a contar da recepção do parecer, o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado pode notificar à Agência, por escrito, a sua intenção de requerer a revisão do parecer. Nesse caso, deve apresentar à Agência a fundamentação pormenorizada do requerimento de revisão no prazo de 60 dias a contar da recepção do parecer.

No prazo de 60 dias a contar da recepção da fundamentação, o Comité revê o seu parecer em conformidade com o quarto parágrafo do n.º 1 do artigo 62.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004. As razões que fundamentam as conclusões são anexadas ao relatório de avaliação referido no n.º 5 do presente artigo.

5. No prazo de 15 dias a contar da sua aprovação, a Agência envia aos Estados-Membros, à Comissão e ao requerente ou ao titular da autorização de introdução no mercado o parecer definitivo do Comité, acompanhado de um relatório descrevendo a avaliação do medicamento veterinário e fundamentando as suas conclusões.

▼M1

Se o parecer for favorável à concessão ou à manutenção da autorização de introdução no mercado, serão anexados ao parecer os seguintes documentos:

a) O projecto de resumo das características do medicamento, nos termos do artigo 14.º, reflectindo, se necessário, as especificidades do sector veterinário existentes nos diferentes Estados-Membros;

b) As eventuais condições a que a autorização esteja sujeita, na acepção do n.º 4;

c) A exposição pormenorizada de quaisquer condições ou restrições recomendadas em relação à utilização segura e eficaz do medicamento veterinário; e

d) A rotulagem e folheto informativo propostos.

Artigo 37.º

No prazo de 15 dias a contar da recepção do parecer, a Comissão prepara um projecto de decisão a tomar quanto ao pedido, tendo em conta o direito comunitário.

No caso de um projecto de decisão que preveja a concessão de uma autorização de introdução no mercado, devem ser anexados os documentos referidos no segundo parágrafo do n.º 5 do artigo 36.º

Caso, excepcionalmente, o projecto de decisão não seja conforme com o parecer da Agência, a Comissão fundamentará pormenorizadamente num anexo os motivos das divergências.

O projecto de decisão é enviado aos Estados-Membros e ao requerente ou titular da autorização de introdução no mercado.

▼B

Artigo 38.º

▼M1

1. A Comissão toma uma decisão final nos termos do n.º 3 do artigo 89.º, no prazo de 15 dias a contar da conclusão do procedimento aí estabelecido.

▼B

2. O regulamento interno do Comité Permanente, estabelecido no n.º 1 do artigo 89.º, será adaptado para ter em conta as atribuições que lhe incumbem nos termos do presente capítulo.

Essas adaptações consistem no seguinte:

— excepto nos casos previstos no artigo 37.º, o parecer do Comité Permanente será dado por escrito,

▼M1

— os Estados-Membros têm 22 dias para comunicar à Comissão as suas observações escritas sobre o projecto de decisão. Todavia, nos casos em que a tomada de decisão revista carácter de urgência, o presidente pode estabelecer um prazo mais curto, em função da urgência. Esse prazo não será, salvo em circunstâncias excepcionais, inferior a cinco dias,

— os Estados-Membros podem solicitar por escrito que o projecto de decisão seja debatido em sessão plenária do Comité Permanente.

▼B

Se a Comissão considerar que as observações escritas de um Estado-Membro levantam novas questões importantes de carácter científico ou técnico que não tenham sido abordadas no parecer da Agência, o presidente interromperá o processo, remetendo de novo o pedido para a Agência, para uma análise mais aprofundada.

▼B

A Comissão tomará as disposições necessárias à execução do presente número nos termos do n.º 2 do artigo 89.º

▼M1

3. A decisão referida no n.º 1 tem por destinatários todos os Estados-Membros e é comunicada para informação ao titular da autorização de introdução no mercado ou ao requerente. Os Estados-Membros envolvidos e o Estado-Membro de referência concedem ou retiram a autorização de introdução no mercado ou alteram os termos dessa autorização que possam ser necessários, por forma a darem cumprimento ao disposto na decisão, no prazo de 30 dias após a sua notificação e fazendo referência à decisão. Do facto devem informar a Comissão e a Agência.

▼B

Artigo 39.º

1. Qualquer pedido do titular da autorização de introdução no mercado com vista à alteração dos termos da autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente título deve ser apresentado a todos os Estados-Membros que tenham já autorizado o medicamento veterinário em questão.

▼M4

_____

▼M5

A Comissão adopta essas disposições sob a forma de um regulamento de execução. Este regulamento, que constitui uma medida que tem por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, completando-a, é aprovado pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼B

2. No caso de arbitragem submetida à Comissão, as medidas previstas nos artigos 36.º, 37.º e 38.º aplicam-se *mutatis mutandis* às alterações introduzidas na autorização de introdução no mercado.

Artigo 40.º

1. Caso um Estado-Membro considere que a alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado concedida em conformidade com o disposto no presente capítulo, ou a sua suspensão ou revogação, são necessárias para a protecção da saúde humana e animal ou do ambiente, submeterá de imediato a questão à Agência, com vista à aplicação dos processos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º

2. Sem prejuízo do disposto no artigo 35.º, nos casos excepcionais em que seja necessária uma acção urgente para proteger a saúde humana ou animal ou o ambiente, os Estados-Membros podem suspender a introdução no mercado e a utilização do medicamento veterinário em questão no seu território, devendo notificar a Comissão e os outros Estados-Membros, o mais tardar no dia útil seguinte, dos motivos dessa medida.

Artigo 41.º

Os artigos 39.º e 40.º são aplicáveis por analogia aos medicamentos veterinários autorizados pelos Estados-Membros na sequência de um parecer do Comité emitido antes de 1 de Janeiro de 1995, em conformidade com o artigo 4.º da Directiva 87/22/CEE.

▼B

Artigo 42.º

1. A Agência publicará um relatório anual sobre a aplicação dos processos previstos no presente capítulo, que enviará, para informação, ao Parlamento Europeu e ao Conselho.

▼M1

2. Pelo menos de 10 em 10 anos, a Comissão publica um relatório sobre a experiência adquirida com a aplicação dos procedimentos referidos no presente Capítulo e propõe as modificações que se afigurem necessárias para melhorar a sua aplicação. A Comissão submete esse relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho.

Artigo 43.º

Os n.os 4, 5 e 6 do artigo 33.º e os artigos 34.º a 38.º não são aplicáveis aos medicamentos veterinários homeopáticos referidos no artigo 17.º

Os artigos 32.º a 38.º não são aplicáveis aos medicamentos veterinários homeopáticos referidos no n.º 2 do artigo 19.º

▼B

TÍTULO IV

FABRICO E IMPORTAÇÃO

Artigo 44.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para garantir que o fabrico de medicamentos veterinários no seu território seja condicionado à posse de uma autorização. Essa autorização de fabrico será exigida também para os medicamentos veterinários destinados à exportação.

2. A autorização referida no n.º 1 é exigida tanto para o fabrico total como parcial, e ainda para as operações de divisão, acondicionamento ou apresentação.

Contudo, esta autorização não é exigida para as preparações, divisões, alterações do acondicionamento ou de apresentação, na medida em que estas operações sejam efectuadas tendo em vista unicamente a distribuição a retalho, por farmacêuticos numa farmácia ou por outras pessoas legalmente autorizadas, nos Estados-Membros, a efectuar as referidas operações.

3. A autorização referida no n.º 1 é igualmente exigida para as importações provenientes de países terceiros com destino a um Estado-Membro; para este efeito, aplicar-se-ão às importações o presente título e o artigo 83.º, do mesmo modo que se aplicam ao fabrico.

Os Estados-Membros devem certificar-se de que os medicamentos veterinários introduzidos no seu território provenientes de um país terceiro e destinados a outro Estado-Membro são acompanhados da autorização a que se refere o n.º 1.

▼M1

4. Os Estados-Membros devem enviar uma cópia das autorizações de fabrico referidas no n.º 1 à Agência. A Agência introduz esta informação na base de dados comunitária referida no n.º 6 do artigo 80.º

▼B

Artigo 45.º

Para obter a autorização de fabrico, o requerente deve preencher, no mínimo, as seguintes condições:

a) Especificar os medicamentos veterinários e as formas farmacêuticas que tenciona fabricar ou importar, bem como o local do seu fabrico e/ou do seu controlo;

▼B

b) Dispor, para o seu fabrico ou importação, dos locais, do equipamento técnico e das possibilidades de controlo adequadas e suficientes que correspondam às exigências legais que o Estado-Membro interessado prevê, tanto do ponto de vista do fabrico e do controlo como da conservação dos medicamentos, conforme o disposto no artigo 24.º;

c) Dispor pelo menos de uma pessoa qualificada, nos termos do artigo 52.º

O requerente deve fornecer, no seu pedido, as informações comprovativas.

Artigo 46.º

1. A autoridade competente do Estado-Membro só emitirá a autorização de fabrico após ter verificado, através de uma investigação efectuada pelos seus agentes, que são exactas as informações fornecidas nos termos do artigo 45.º

2. Para garantir o cumprimento das condições previstas no artigo 45.º, a autorização pode ser acompanhada de determinadas obrigações impostas, quer no momento da sua concessão, quer após a sua emissão.

3. A autorização só se aplica aos locais indicados no pedido, bem como aos medicamentos veterinários e às formas farmacêuticas referidas neste mesmo pedido.

Artigo 47.º

Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que a duração do processo de concessão da autorização de fabrico não exceda o prazo de 90 dias a contar da data da recepção do pedido pela autoridade competente.

Artigo 48.º

Caso o titular da autorização de fabrico faça um pedido de alteração de um dos elementos referidos no primeiro parágrafo, alíneas a) e b), do artigo 45.º, a duração do processo relativo a este pedido não pode exceder 30 dias. Nos casos excepcionais, este prazo pode ser prorrogado até 90 dias.

Artigo 49.º

A autoridade competente dos Estados-Membros pode exigir do requerente informações complementares no que respeita às informações fornecidas nos termos do artigo 45.º, bem como no que respeita à pessoa qualificada referida no artigo 52.º; quando a autoridade competente fizer uso desta faculdade, os prazos previstos nos artigos 47.º e 48.º são suspensos até que tenham sido fornecidos os dados complementares requeridos.

Artigo 50.º

O titular da autorização de fabrico deve pelo menos:

a) Dispor de pessoal que corresponda às exigências legais previstas pelo Estado-Membro interessado, tanto do ponto de vista do fabrico como dos controlos;

b) Só ceder os medicamentos veterinários autorizados em conformidade com a legislação dos Estados-Membros em causa;

c) Informar previamente a autoridade competente de qualquer modificação que deseje fazer numa das informações fornecidas nos termos do artigo 45.º; a autoridade competente será informada sem demora, em caso de substituição imprevista da pessoa qualificada referida no artigo 52.º;

▼B

d) Permitir, em qualquer altura, o acesso aos seus locais dos agentes da autoridade competente do Estado-Membro interessado;

e) Pôr à disposição da pessoa qualificada referida no artigo 52.º todos os meios necessários ao desempenho das suas funções;

▼M1

f) Observar os princípios e as directrizes de boas práticas de fabrico de medicamentos e só utilizar como matérias-primas substâncias activas que tenham sido fabricadas em conformidade com as directrizes pormenorizadas relativas às boas práticas de fabrico de matérias-primas;

▼B

g) Manter registos pormenorizados de todos os medicamentos veterinários que tiver fornecido, incluindo amostras, de acordo com a legislação dos países a que se destinam. Para cada transacção, independentemente de dar ou não lugar a pagamento, registar-se-ão pelo menos as seguintes informações:

— data,

— denominação do medicamento veterinário,

— quantidade fornecida,

— nome e endereço do destinatário,

— número do lote.

Esses registos devem estar disponíveis para fins de inspecção pelas autoridades competentes por um período mínimo de três anos.

▼M1

Artigo 50.º-A

1. Para efeitos da presente directiva, o fabrico de substâncias activas como matérias-primas inclui o fabrico total ou parcial, ou a importação de uma substância activa utilizada enquanto matéria-prima, tal como definida na Secção C da Parte 2 do Anexo I, bem como as diferentes operações de divisão, acondicionamento ou embalagem anteriores à sua incorporação num medicamento veterinário, incluindo o re-acondicionamento e a re-rotulagem, tais como efectuados, nomeadamente, por um distribuidor por grosso de matérias-primas.

▼M5

2. A Comissão adopta as alterações necessárias para adaptar ao progresso científico e técnico o disposto no n.º 1.

Estas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼B

Artigo 51.º

▼M5

Os princípios e linhas de orientação relativas às boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, referidos na alínea f) do artigo 50.º, devem ser adoptados pela Comissão sob a forma de uma directiva. Estas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, completando-a, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼B

A Comissão publicará linhas de orientação pormenorizadas, conformes com tais princípios, que actualizará em função do progresso científico e técnico.

▼M1

Os princípios relativos às boas práticas de fabrico de substâncias activas utilizadas como matérias-primas, referidas na alínea f) do artigo 50.º, são adoptados sob a forma de directrizes pormenorizadas.

A Comissão publica igualmente directrizes sobre a forma e o conteúdo da autorização referida no n.º 1 do artigo 44.º, sobre os relatórios referidos no n.º 3 do artigo 80.º e sobre a forma e o conteúdo do certificado de boas práticas de fabrico referido no n.º 5 do artigo 80.º

▼B

Artigo 52.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que o titular da autorização de fabrico disponha, de modo permanente e contínuo, de, pelo menos, uma pessoa qualificada que satisfaça as condições previstas no artigo 53.º, e que seja nomeadamente responsável pela execução das obrigações referidas no artigo 55.º

2. O próprio titular da autorização pode assumir a responsabilidade referida no n.º 1 se preencher, pessoalmente, as condições previstas no artigo 53.º

Artigo 53.º

▼M1

1. Os Estados-Membros devem assegurar-se de que a pessoa qualificada referida no n.º 1 do artigo 52.º preenche as condições de qualificação referidas nos n.º 2 e n.º 3 do presente artigo.

▼B

2. A pessoa qualificada deve ser titular de um diploma, certificado ou outro título sancionando um ciclo de formação universitária ou um ciclo de formação reconhecido como equivalente pelo Estado-Membro em causa com uma duração mínima de quatro anos de ensino teórico e prático numa das seguintes disciplinas científicas: farmácia, medicina, medicina veterinária, química, química e tecnologia farmacêuticas, biologia.

Contudo, a duração mínima do ciclo de formação universitária pode ser de três anos e meio quando o ciclo de formação for seguido de um período de formação teórica e prática, com uma duração mínima de um ano e incluindo um estágio de pelo menos seis meses num laboratório de farmácia aberto ao público, sancionado por um exame de nível universitário.

Sempre que, num Estado-Membro, coexistam dois ciclos de formação universitária ou reconhecidos como equivalentes por esse Estado, dos quais um tenha uma duração de quatro anos e outro uma duração de três anos, o diploma, certificado ou outro título que sancione o ciclo de formação universitária ou considerado equivalente de três anos é considerado como preenchendo a condição de duração referida no primeiro parágrafo, desde que os diplomas, certificados ou outros títulos que sancionam os dois ciclos de formação sejam considerados equivalentes por esse Estado.

▼B

O ciclo de formação incluirá um ensino teórico e prático no que respeita, pelo menos, às seguintes matérias de base:

— Física experimental,

— Química geral e inorgânica,

— Química orgânica,

— Química analítica,

— Química farmacêutica, incluindo a análise dos medicamentos,

— Bioquímica geral e aplicada (médica),

— Fisiologia,

— Microbiologia,

— Farmacologia,

— Tecnologia farmacêutica,

— Toxicologia,

— Farmacognosia (estudo da composição e dos efeitos das substâncias activas naturais de origem vegetal ou animal).

O ensino destas matérias deve ser organizado de um modo equilibrado que permita ao interessado assumir as obrigações referidas no artigo 55.º

Se certos diplomas, certificados ou outros títulos enumerados no primeiro parágrafo não respeitarem os critérios aí fixados, a autoridade competente do Estado-Membro assegurar-se-á de que o interessado faz prova, nas matérias em causa, dos conhecimentos exigidos para o fabrico e o controlo dos medicamentos veterinários.

3. A pessoa qualificada deve ter exercido, durante pelo menos dois anos, numa ou várias empresas que tenham obtido autorização de fabrico, as actividades de análise qualitativa dos medicamentos, de análise quantitativa das substâncias activas, bem como dos ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos.

A duração da experiência prática pode ser reduzida de um ano quando o ciclo de formação universitária durar pelo menos cinco anos, e de um ano e meio quando este ciclo de formação durar pelo menos seis anos.

Artigo 54.º

▼M1

1. Quem num Estado-Membro exercer as actividades da pessoa referida no n.º 1 do artigo 52.º à data do início de aplicação da Directiva 81/851/CEE, sem cumprir o disposto no artigo 53.º, pode continuar a exercer essas actividades na Comunidade.

▼B

2. O titular de um diploma, certificado ou outro título, sancionando um ciclo de formação universitária — ou um ciclo de formação considerado equivalente pelo Estado-Membro em causa — num curso científico que o habilite a exercer as actividades da pessoa referida no artigo 52.º, em conformidade com a legislação deste Estado, pode — quando tiver iniciado a sua formação antes de 9 de Outubro de 1981 — ser considerado qualificado para assumir, neste Estado, as funções da pessoa referida no artigo 52.º, na condição de ter previamente exercido, antes de 9 de Outubro de 1991, durante pelo menos dois anos, numa ou várias empresas que tenham obtido a autorização de fabrico, actividades de fiscalização da produção e/ou actividades de análise qualitativa e quantitativa das substâncias activas, bem como de ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos veterinários, sob a autoridade directa de uma pessoa referida no artigo 52.º

Quando o interessado tiver adquirido a experiência prática referida no primeiro parágrafo antes de 9 de Outubro de 1971, exigir-se-á um ano suplementar de experiência prática que corresponda às condições referidas no primeiro parágrafo e seja efectuado imediatamente antes do exercício destas actividades.

Artigo 55.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que a pessoa qualificada referida no artigo 52.º, sem prejuízo das suas relações com o titular da autorização de fabrico, tenha a responsabilidade, no âmbito dos procedimentos referidos no artigo 56.º, de assegurar que:

a) No caso de medicamentos veterinários fabricados no Estado-Membro em questão, cada lote de medicamentos veterinários tenha sido fabricado e controlado em conformidade com a legislação em vigor neste Estado-Membro e obedeça às condições previstas para a autorização de introdução no mercado;

▼M1

b) No caso de medicamentos veterinários provenientes de países terceiros, mesmo que fabricados na Comunidade, cada lote de fabrico importado tenha sido objecto, num Estado-Membro, de uma análise qualitativa completa, de uma análise quantitativa de, pelo menos, todas as substâncias activas e de todos os outros ensaios ou verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos veterinários, no respeito das exigências fixadas para a autorização de introdução no mercado.

▼B

Os lotes de medicamentos veterinários assim controlados num Estado-Membro serão dispensados dos controlos acima referidos, quando forem introduzidos no mercado num outro Estado-Membro, acompanhados dos relatórios de controlo assinados pela pessoa qualificada.

2. No caso de medicamentos veterinários importados de um país terceiro, quando existam acordos adequados entre a Comunidade e o país exportador que garantam que o fabricante do medicamento aplica normas de boa prática de fabrico, no mínimo equivalentes às fixadas pela Comunidade, e que os controlos referidos na alínea b), primeiro parágrafo do n.º 1 foram efectuados no país exportador, a pessoa qualificada pode ser dispensada da responsabilidade de efectuar tais controlos.

▼B

3. Em todos os casos, e nomeadamente quando os medicamentos veterinários são postos à venda, a pessoa qualificada deve certificar num registo ou documento equivalente previsto para o efeito que cada lote de fabrico corresponde ao disposto no presente artigo; o referido registo ou documento equivalente deve ser mantido em dia, à medida que vão sendo efectuadas as operações e deve permanecer à disposição dos agentes da autoridade competente durante o período especificado nas disposições do Estado-Membro em causa e, pelo menos, durante um período de cinco anos.

Artigo 56.º

Os Estados-Membros assegurarão que as obrigações da pessoa qualificada referida no artigo 52.º são cumpridas, através de medidas administrativas adequadas ou sujeitando essas pessoas a um código de disciplina profissional.

Os Estados-Membros podem prever a suspensão temporária desta pessoa desde o início do processo administrativo ou disciplinar contra ela instaurado por não cumprimento das suas obrigações.

Artigo 57.º

As disposições do presente título são aplicáveis aos medicamentos homeopáticos veterinários.

TÍTULO V

ROTULAGEM E LITERATURA

Artigo 58.º

1. ►M1 Excepto no caso dos medicamentos referidos no n.º 1 do artigo 17.º, os acondicionamentos primários e as embalagens exteriores dos medicamentos veterinários devem ser aprovados pela autoridade competente. Devem indicar, em caracteres legíveis, as seguintes informações, em conformidade com as informações e os documentos fornecidos por força dos artigos 12.º a 13.º-D e com o resumo das características do medicamento: ◄

▼M1

a) Nome do medicamento, seguido das suas dosagem e forma farmacêutica. A denominação comum deve ser incluída se o medicamento contiver apenas uma substância activa e o seu nome for um nome de fantasia;

b) Composição das substâncias activas, expressa qualitativa e quantitativamente por dose unitária ou de acordo com a forma de administração para um dado volume ou peso, utilizando as denominações comuns;

▼B

c) O número do lote de fabrico;

d) O número da autorização de introdução no mercado;

▼M1

e) Nome ou firma e o domicílio ou sede social do titular da autorização de introdução no mercado e, se for caso disso, do representante designado pelo titular;

▼M1

f) As espécies animais a que se destina o medicamento veterinário; o modo e, se necessário, a via de administração. É previsto um espaço para indicar a posologia prescrita;

g) Intervalo de segurança dos medicamentos veterinários para as espécies produtoras de géneros alimentícios, para todas as espécies em causa e para os diferentes géneros alimentícios afectados (carne e vísceras, ovos, leite e mel), incluindo os produtos cujo intervalo de segurança seja zero;

▼B

h) Prazo de validade, explicitamente indicado;

i) As precauções especiais de conservação, se necessário;

▼M1

j) Precauções específicas de eliminação dos medicamentos não utilizados ou de resíduos de medicamentos veterinários, consoante o caso, bem como uma referência a todo o sistema de recolha adequado existente;

▼B

k) As informações impostas por força do n.º 1 do artigo 26.º se necessário;

▼M1

l) Indicação «para uso veterinário» ou, quando aplicável, no caso dos medicamentos referidos no artigo 67.º, a indicação «para uso veterinário — medicamento sujeito a receita médico-veterinária».

▼B

2. A forma farmacêutica e o conteúdo em peso, em volume ou em doses unitárias só podem ser indicados nas embalagens externas.

3. No que se refere à composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas dos medicamentos veterinários, as disposições da parte 1, secção A, do anexo I são aplicáveis às indicações previstas na alínea b) do n.º 1.

4. As informações previstas nas alíneas f) a l) do n.º 1 devem ser redigidas, na embalagem externa e no recipiente dos medicamentos, na ou nas línguas do país de introdução no mercado.

▼M1

5. No caso dos medicamentos que tenham obtido uma autorização de introdução no mercado por força do Regulamento (CE) n.º 726/2004, os Estados-Membros podem autorizar ou exigir que a embalagem exterior contenha informações suplementares relativas à dispensa, posse, venda ou eventuais medidas de precaução necessárias, desde que as referidas informações não sejam contrárias ao direito comunitário nem aos termos da autorização de introdução no mercado e que não sejam de carácter promocional.

As informações suplementares mencionadas devem figurar num dístico de forma quadrada com barra a azul, para que se destaquem claramente das informações referidas no n.º 1.

▼B

Artigo 59.º

▼M1

1. Quando se tratar de ampolas, as informações referidas no n.º 1 do artigo 58.º devem constar das embalagens exteriores. Em contrapartida, no acondicionamento primário apenas são necessárias as informações seguintes:

▼B

— a denominação do medicamento veterinário,

— a quantidade das substâncias activas,

— a via de administração,

— o número do lote de fabrico,

— o termo do período de validade,

— a menção «para uso veterinário».

▼M1

2. No que diz respeito ao acondicionamento primário de pequena dimensão, à excepção das ampolas nas quais seja impossível mencionar as informações previstas no n.º 1, os n.os 1, 2 e 3 do artigo 58.º aplicam-se exclusivamente à embalagem exterior.

3. As informações previstas nos terceiro e sexto travessões do n.º 1 devem constar, na embalagem exterior e no acondicionamento primário dos medicamentos, na ou nas línguas do país de introdução no mercado.

Artigo 60.º

Quando não haja embalagem exterior, todas as informações que, por força dos artigos 58.º e 59.º, deveriam constar dessa embalagem devem ser mencionadas no acondicionamento primário.

▼B

Artigo 61.º

▼M1

1. É obrigatória a inclusão de folheto informativo na embalagem dos medicamentos veterinários, a menos que toda a informação requerida pelo presente artigo conste do acondicionamento primário e da embalagem exterior. Os Estados-Membros tomam todas as medidas adequadas para que o folheto informativo de um medicamento veterinário diga unicamente respeito a esse medicamento. O folheto informativo deve ser redigido por forma a ser compreendido pelo grande público e na língua ou línguas oficiais do Estado-Membro onde o medicamento é comercializado.

O primeiro parágrafo não obsta a que o folheto informativo seja redigido em várias línguas, desde que as mesmas informações figurem em todas as línguas utilizadas.

As autoridades competentes podem isentar a rotulagem e o folheto informativo de determinados medicamentos veterinários da obrigação da menção de certas indicações específicas e de redacção da literatura na língua ou línguas oficiais do Estado-Membro onde o medicamento é comercializado se o medicamento se destinar a ser administrado exclusivamente por médicos veterinários.

2. O folheto informativo deve ser aprovado pelas autoridades competentes. O folheto informativo deve incluir, pela ordem que se segue, pelo menos, as seguintes informações, em conformidade com as informações e os documentos fornecidos por força dos artigos 12.º a 13.º-D e com o resumo das características do medicamento aprovado:

a) Nome ou firma e o domicílio ou sede social do titular da autorização de introdução no mercado e do fabricante e, se for caso disso, do representante do titular;

b) Nome do medicamento veterinário, seguido das suas dosagem e forma farmacêutica. A denominação comum deve constar se o medicamento contiver apenas uma substância activa e o seu nome for um nome de fantasia. Sempre que o medicamento for autorizado, nos termos dos artigos 31.º a 43.º, sob diferentes nomes nos Estados-Membros em causa, uma lista dos nomes autorizados em cada Estado-Membro;

▼B

c) Indicações terapêuticas;

▼B

d) Contra-indicações e reacções adversas, se estas informações forem necessárias para a utilização do medicamento veterinário;

e) Espécies animais a que se destina o medicamento, posologia em função destas espécies, modo e via de administração, indicações para uma correcta administração, se necessário;

f) Os períodos de espera, mesmo que nulos, caso se trate de medicamentos veterinários ministrados a animais produtores de alimentos;

g) Precauções especiais de conservação, se necessário;

h) Informações impostas por força do n.º 1 do artigo 26.º, se necessário.

i) Se necessário, precauções especiais na eliminação de medicamentos não utilizados ou dos seus resíduos.

▼M1

_____

Artigo 62.º

No caso de não serem respeitadas as disposições previstas no presente Título e se, após notificação ao interessado, a mesma se tenha verificado ineficaz, as autoridades competentes dos Estados-Membros podem suspender ou revogar a autorização de introdução no mercado.

▼B

Artigo 63.º

As disposições dos Estados-Membros relativas às condições de distribuição ao público, à indicação do preço dos medicamentos para uso veterinário e à propriedade industrial não são afectadas pelas disposições do presente título.

Artigo 64.º

1. Sem prejuízo das disposições do n.º 2, os medicamentos homeopáticos veterinários devem ser (rotulados de acordo com as disposições do presente título e) identificados, na sua rotulagem, pela menção «medicamento homeopático veterinário», em caracteres claros e legíveis.

▼M1

2. Para além da indicação expressa «medicamento veterinário homeopático sem indicações terapêuticas aprovadas», a rotulagem e, eventualmente, o folheto informativo dos medicamentos veterinários homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 17.º devem conter, obrigatória e exclusivamente, as seguintes menções:

— denominação científica do(s) *stock(s)*, seguida do grau de diluição, utilizando os símbolos da farmacopeia adoptada, em conformidade com o ponto 8) do artigo 1.º; se o medicamento veterinário homeopático for composto de diversos *stocks*, a denominação científica desses *stocks* na rotulagem pode ser completada por um nome de fantasia,

▼B

— nome e endereço do titular da autorização de introdução no mercado e, eventualmente, do fabricante,

— modo de administração e, se necessário, via de administração,

— prazo de validade explícito (mês, ano),

▼B

— forma farmacêutica,

— capacidade do modelo para venda,

— precauções específicas de conservação, se for caso disso,

— espécies de destino,

— advertência especial no caso de o medicamento assim o exigir,

— número do lote de fabrico,

— número de registo.

▼M1

TÍTULO VI

POSSE, DISTRIBUIÇÃO E DISPENSA DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS

▼B

Artigo 65.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que o comércio por grosso de medicamentos veterinários seja condicionado à posse de uma autorização e para que o período de tempo despendido no processo de concessão da autorização não exceda 90 dias a contar da data em que a autoridade competente receber o pedido.

Os Estados-Membros podem também excluir os fornecimentos de pequenas quantidades de medicamentos veterinários de um retalhista a outro.

2. Para que lhe seja concedida a autorização referida no n.º 1, o requerente deve dispor de pessoal com conhecimentos técnicos, instalações e equipamento adequados e suficientes, conformes com as exigências relativas à conservação e manuseamento dos medicamentos veterinários definidas no Estado-Membro em causa.

3. O titular da autorização referida é obrigado a conservar documentação pormenorizada que, para cada transacção de entrada ou saída, contenha, pelo menos, as seguintes informações:

a) Data;

b) Identificação precisa do medicamento veterinário;

c) Número do lote de fabrico; prazo de validade;

d) Quantidade recebida ou fornecida;

e) Nome e endereço do fornecedor ou do destinatário.

Será efectuada, pelo menos uma vez por ano, uma verificação pormenorizada em que as entradas e saídas de medicamentos serão confrontadas com os medicamentos em armazenamento, devendo ser registadas quaisquer discrepâncias.

Estes registos devem estar disponíveis para efeitos de inspecção pelas autoridades competentes durante um período mínimo de três anos.

▼M1

3-A. O titular de uma autorização de distribuição deve dispor de um plano de emergência que garanta a execução efectiva de todas as acções de retirada do mercado, ordenadas pelas autoridades competentes ou realizadas em cooperação com o fabricante do medicamento em questão ou com o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento mencionado.

▼B

4. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que os grossistas apenas forneçam medicamentos veterinários às pessoas que têm autorização para a venda a retalho, em conformidade com o disposto no artigo 66.º, ou a outras pessoas legalmente autorizadas a obter medicamentos veterinários dos grossistas.

▼M1

5. Qualquer distribuidor que não seja titular da autorização de introdução no mercado e que importe um medicamento de outro Estado-Membro deve notificar o titular da autorização de introdução no mercado e a autoridade competente do Estado-Membro para o qual o medicamento será importado da sua intenção de o importar. No caso de medicamentos que não tenham obtido uma autorização nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a notificação à autoridade competente será feita sem prejuízo dos procedimentos adicionais previstos na legislação desse Estado-Membro.

▼B

Artigo 66.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que a venda a retalho de medicamentos veterinários apenas seja confiada a pessoas expressamente autorizadas a exercer essa actividade pela legislação do Estado-Membro em causa.

2. ►M1 Todas as pessoas habilitadas por força do n.º 1 a dispensarem medicamentos veterinários devem manter registos pormenorizados sobre os medicamentos veterinários fornecidos mediante receita médico-veterinária, que inclua, para cada transacção de entrada ou de saída, as seguintes informações: ◄

a) Data;

b) Identificação precisa do medicamento veterinário;

c) Número do lote de fabrico;

d) Quantidade recebida ou fornecida;

e) Nome e endereço do fornecedor ou do destinatário;

f) Se for caso disso, nome e endereço do veterinário que receitou os medicamentos e cópia da receita.

Será efectuada, pelo menos uma vez por ano, uma verificação pormenorizada em que as entradas e saídas de medicamentos serão confrontadas com os medicamentos em armazenamento, devendo ser registadas quaisquer discrepâncias.

▼M1

Estes registos devem estar à disposição das autoridades competentes, para efeitos de inspecção, durante um período de cinco anos.

3. Os Estados-Membros podem autorizar no seu território a dispensa de medicamentos veterinários para animais produtores de géneros alimentícios para os quais é exigida uma receita médico-veterinária, por ou sob o controlo de uma pessoa registada para o efeito, que dê garantias em matéria de habilitações, manutenção de registos e apresentação de relatórios, nos termos da legislação nacional. Os Estados-Membros devem notificar à Comissão as disposições pertinentes do seu direito interno. A presente disposição não é aplicável à dispensa de medicamentos veterinários para tratamento oral ou parentérico de infecções bacterianas.

▼B

Artigo 67.º

▼M1

Sem prejuízo de regulamentações comunitárias ou nacionais mais rigorosas relativas à dispensa de medicamentos veterinários e para protecção da saúde humana e animal, é exigida uma receita médico-veterinária para a dispensa ao público dos seguintes medicamentos veterinários:

▼B

a) Medicamentos sujeitos a restrições oficiais no que se refere à utilização, nomeadamente:

— restrições resultantes da aplicação das convenções pertinentes das Nações Unidas contra o tráfico ilícito de substâncias narcóticas ou psicotrópicas,

— restrições relativas à utilização de medicamentos veterinários decorrentes da legislação comunitária;

▼M5

aa) Medicamentos veterinários para animais produtores de géneros alimentícios.

No entanto, os Estados-Membros podem conceder excepções a esta exigência de acordo com critérios estabelecidos pela Comissão. O estabelecimento destes critérios, que constitui uma medida que tem por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, completando-a, é aprovado pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

Os Estados-Membros podem continuar a aplicar as disposições nacionais até:

i) à data de aplicação da decisão aprovada nos termos do primeiro parágrafo; ou

ii) 1 de Janeiro de 2007, se não tiver sido aprovada nenhuma decisão até 31 de Dezembro de 2006;

▼B

b) Medicamentos relativamente aos quais devam ser tomadas precauções especiais pelo veterinário no sentido de evitar qualquer risco desnecessário para:

— as espécies-alvo,

— as pessoas que administram os medicamentos aos animais,

▼M1

_____

▼B

— o ambiente;

c) Medicamentos destinados a tratamentos ou processos patológicos que exijam previamente um diagnóstico preciso, ou cuja utilização possa dificultar ou interferir nas acções de diagnóstico ou terapêuticas posteriores;

▼M1

d) Fórmulas oficinais, na acepção da alínea b) do n.º 2 do artigo 3.º, para animais produtores de géneros alimentícios.

▼M1

Os Estados-Membros tomam todas as medidas necessárias para garantir que, no caso dos medicamentos dispensados exclusivamente com receita médico-veterinária, a quantidade prescrita e entregue se limite ao necessário para o tratamento ou a terapia em questão.

Além disso, é exigida receita médico-veterinária no caso de medicamentos veterinários novos que contenham substâncias activas cuja utilização em medicamentos veterinários seja autorizada há menos de cinco anos.

▼B

Artigo 68.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para assegurar que apenas as pessoas habilitadas pela respectiva legislação nacional em vigor possuam ou tenham sob controlo medicamentos veterinários ou substâncias susceptíveis de ser utilizadas como medicamentos veterinários e que possuam propriedades anabolizantes, anti-infecciosas, antiparasitárias, anti-inflamatórias, hormonais ou psicotrópicas.

2. Os Estados-Membros devem elaborar uma lista dos produtores e dos distribuidores a quem é permitido estar na posse das substâncias activas susceptíveis de ser utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários com as propriedades referidas no n.º 1. Essas pessoas devem manter registos pormenorizados de todas as transacções de substâncias que possam ser utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários e manter esses registos disponíveis para efeitos de inspecção pelas autoridades competentes durante um período de, pelo menos, três anos.

▼M5

3. A Comissão adopta as alterações que é necessário introduzir na lista das substâncias referidas no n.º 1.

Estas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼B

Artigo 69.º

▼M1

1. Os Estados-Membros devem garantir que os proprietários ou os responsáveis por animais produtores de géneros alimentícios possam justificar a aquisição, a posse e a administração de medicamentos veterinários em animais deste tipo durante um período de cinco anos após a sua administração, inclusivamente quando o animal for abatido durante esse período de cinco anos.

▼B

2. Os Estados-Membros podem exigir, nomeadamente, a manutenção de um registo que contenha, pelo menos, as seguintes informações:

a) Data;

b) Identificação do medicamento veterinário;

c) Quantidade;

d) Nome e endereço do fornecedor do medicamento;

e) Identificação dos animais tratados.

▼B

Artigo 70.º

▼M1

Em derrogação do disposto no artigo 9.º e sem prejuízo do disposto no artigo 67.º, os Estados-Membros devem garantir que os médicos veterinários que prestem serviços noutro Estado-Membro possam transportar consigo pequenas quantidades, que não ultrapassem as necessidades quotidianas, de medicamentos veterinários para administrar a animais, à excepção de medicamentos veterinários imunológicos cuja utilização não seja autorizada no Estado-Membro em que são prestados esses serviços (em seguida denominado «Estado-Membro de acolhimento»), desde que sejam satisfeitas as seguintes condições:

▼B

a) As autoridades competentes do Estado-Membro em que o veterinário está estabelecido terem concedido a autorização de introdução no mercado prevista nos artigos 5.º, 7.º e 8.º;

b) Os medicamentos veterinários serem transportados pelo veterinário na embalagem de origem do fabricante;

c) No caso de medicamentos veterinários a ministrar a animais produtores de alimentos, terem a mesma composição qualitativa e quantitativa, em termos de substâncias activas, que os medicamentos autorizados no Estado-Membro de acolhimento nos termos dos artigos 5.º, 7.º e 8.º;

d) O veterinário que preste serviços noutro Estado-Membro de acolhimento se tenha familiarizado com as boas práticas veterinárias aplicadas nesse Estado-Membro. Deve certificar-se de que é respeitado o período de espera referido na literatura do medicamento veterinário, excepto se houver razões para acreditar que não tem conhecimento de que, para respeitar as referidas boas práticas veterinárias, deveria ser especificado um período de espera mais dilatado;

e) O veterinário não forneça qualquer medicamento veterinário aos proprietários ou aos criadores dos animais tratados no Estado-Membro de acolhimento, a menos que a regulamentação deste o permita; neste caso, apenas fornecerá medicamentos veterinários para os animais sob a sua responsabilidade e unicamente as quantidades mínimas do medicamento necessárias para terminar o tratamento dos animais em causa;

f) O veterinário mantenha registos pormenorizados dos animais tratados, dos diagnósticos clínicos, dos medicamentos veterinários ministrados, das respectivas doses, da duração do tratamento e do período de espera aplicado. Estes registos devem estar disponíveis para fins de inspecção pelas autoridades competentes do Estado-Membro de acolhimento durante um período de, pelo menos, três anos;

g) A variedade e a quantidade global dos medicamentos veterinários transportados pelo veterinário não excedam as normalmente exigidas pelas necessidades quotidianas de uma boa prática veterinária.

Artigo 71.º

1. Na falta de legislação comunitária especifica relativa ao emprego de medicamentos imunológicos veterinários para o controlo ou a erradicação de uma doença veterinária, os Estados-Membros podem proibir, nos termos das respectivas legislações nacionais, o fabrico, a importação, a detenção, a venda, o fornecimento e/ou a utilização de medicamentos imunológicos veterinários na totalidade ou em parte do seu território, caso se verifique que:

a) A administração do medicamento a animais interfere na execução de um programa nacional de diagnóstico, controlo ou erradicação de uma doença veterinária ou tornaria difícil atestar a ausência de contaminação dos animais vivos ou dos alimentos ou outros produtos obtidos a partir dos animais medicados;

▼B

b) A doença em relação à qual o produto é suposto conferir imunidade é praticamente inexistente no território em questão.

▼M1

O Estado-Membro pode igualmente invocar o primeiro parágrafo para recusar a concessão de uma autorização de introdução no mercado de acordo com um procedimento descentralizado, como previsto nos artigos 31.º a 43.º

▼B

2. As autoridades competentes dos Estados-Membros informarão a Comissão sempre que se verificar a aplicação das disposições do presente artigo.

TÍTULO VII

FARMACOVIGILÂNCIA

Artigo 72.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas necessárias para estimular a comunicação à autoridade competente dos casos de suspeita de reacções adversas dos medicamentos veterinários.

▼M1

2. Os Estados-Membros podem impor obrigações específicas aos médicos veterinários e a outros profissionais de saúde, no que respeita à comunicação de suspeitas de reacções adversas graves ou inesperadas e de reacções adversas nos seres humanos.

▼B

Artigo 73.º

▼M1

A fim de garantir a aprovação de decisões regulamentares adequadas e harmonizadas relativamente aos medicamentos veterinários autorizados na Comunidade, tendo em conta as informações obtidas sobre suspeitas de reacções adversas aos medicamentos veterinários em condições normais de utilização, os Estados-Membros devem criar um sistema de farmacovigilância veterinária. Este sistema deve ser utilizado para recolher informações úteis para a vigilância dos medicamentos veterinários, nomeadamente sobre as reacções adversas nos animais e nos seres humanos associados à utilização de medicamentos veterinários, e para proceder à avaliação científica dessas informações.

▼B

Essas informações devem ser cotejadas com os dados disponíveis respeitantes à venda e prescrição de medicamentos veterinários.

▼M1

Os Estados-Membros velam por que as informações pertinentes recolhidas através do referido sistema sejam comunicadas aos outros Estados-Membros e à Agência. Essas informações são registadas na base de dados referida no artigo 57.º, n.º 1, segundo parágrafo, alínea k), do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e devem poder ser consultadas em permanência por todos os Estados-Membros e de imediato pelo público.

▼B

O sistema deve atender igualmente a eventuais informações sobre a insuficiente eficácia dos medicamentos veterinários com relação à eficácia prevista, a utilização não contemplada no resumo das características do produto e a investigação da validade do período de espera e de potenciais problemas ambientais decorrentes da utilização dos medicamentos interpretadas em conformidade com as directrizes da Comissão referidas no artigo 77.º, n.º 1, susceptíveis de influenciar a avaliação dos respectivos riscos e benefícios.

▼M1

Artigo 73.º-A

A gestão dos fundos destinados às actividades de farmacovigilância, ao funcionamento das redes de comunicação e à fiscalização do mercado está sujeita ao controlo permanente das autoridades competentes, a fim de garantir a independência destas últimas.

▼B

Artigo 74.º

O titular da autorização de introdução no mercado terá permanente e continuamente à disposição uma pessoa com as qualificações apropriadas em matéria de farmacovigilância.

▼M1

Essa pessoa qualificada deve residir na Comunidade e é responsável pelas seguintes tarefas:

▼B

a) Criar e gerir um sistema que garanta que a informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas comunicadas ao pessoal e aos delegados de informação da empresa seja recolhida, avaliada e coligida para que esteja disponível em pelo menos um local preciso da Comunidade;

b) Preparar e submeter às autoridades competentes os relatórios previstos no artigo 75.º, na forma por elas determinada, em conformidade com as linhas directrizes referidas no artigo 77.º, n.º 1;

c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido das autoridades competentes de informações adicionais necessárias à avaliação das vantagens e dos riscos de um medicamento veterinário, incluindo informações relativas ao volume de vendas ou de prescrição para o medicamento veterinário em questão;

d) Fornecer às autoridades competentes quaisquer outros dados relevantes para a avaliação dos riscos e benefícios de um medicamento veterinário, nomeadamente dados adequados sobre estudos de segurança pós-comercialização.

▼M1

Artigo 75.º

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve manter registos pormenorizados de todas as suspeitas de reacções adversas que ocorram na Comunidade ou num país terceiro.

Salvo em circunstâncias excepcionais, essas reacções devem ser comunicadas sob a forma de relatório por via electrónica, em conformidade com as directrizes referidas no n.º 1 do artigo 77.º

▼M1

2. O titular da autorização de introdução no mercado deve registar todas as suspeitas de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos associadas à utilização de medicamentos veterinários para as quais tenha sido alertado e deve comunicá-las prontamente à autoridade competente do Estado-Membro em cujo território se tenha produzido o incidente, e o mais tardar 15 dias após ter recebido a informação.

O titular da autorização de introdução no mercado deve igualmente registar todas as suspeitas de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos associadas à utilização de medicamentos veterinários de que devesse, razoavelmente, ter conhecimento, devendo comunicá-las prontamente à autoridade competente do Estado-Membro em cujo território se tenha produzido o incidente, e o mais tardar 15 dias após ter recebido a informação.

3. O titular da autorização de introdução no mercado deve assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves inesperadas e de reacções adversas em seres humanos, bem como todas as suspeitas de transmissão de um microorganismo infeccioso através de um medicamento veterinário, ocorridas num país terceiro, sejam prontamente comunicadas, em conformidade com as directrizes referidas no n.º 1 do artigo 77.º, a fim de que a Agência e as autoridades competentes dos Estados-Membros em que o medicamento veterinário está autorizado delas possam ter conhecimento, e o mais tardar 15 dias após ter recebido a informação.

4. Em derrogação dos n.os 2 e 3, no que respeita aos medicamentos veterinários que sejam abrangidos pela Directiva 87/22/CEE, que tenham beneficiado de procedimentos nos termos dos artigos 31.º e 32.º da presente directiva ou que tenham sido objecto dos procedimentos previstos nos artigos 36.º, 37.º e 38.º da presente directiva, o titular da autorização de introdução no mercado deve igualmente assegurar que todas as suspeitas de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos ocorridas na Comunidade sejam comunicadas por forma a serem acessíveis ao Estado-Membro de referência ou a uma autoridade competente designada como Estado-Membro de referência. O Estado-Membro de referência deve assumir a responsabilidade da análise e do acompanhamento das referidas reacções adversas.

5. A menos que tenham sido estabelecidas outras obrigações como condição para a concessão da autorização de introdução no mercado ou, subsequentemente, tal como indicado nas directrizes referidas no n.º 1 do artigo 77.º, a comunicação de quaisquer reacções adversas deve ser feita à autoridade competente, sob a forma de um relatório periódico actualizado de segurança, imediatamente, mediante pedido, ou, pelo menos, de seis em seis meses após a autorização até à introdução no mercado. Os relatórios periódicos actualizados de segurança serão igualmente apresentados imediatamente, mediante pedido, ou, pelo menos, de seis em seis meses durante os primeiros dois anos que se seguem à primeira introdução no mercado e anualmente nos dois anos subsequentes. Posteriormente, os relatórios serão apresentados de três em três anos ou imediatamente, mediante pedido.

Dos relatórios periódicos actualizados de segurança deve constar uma avaliação científica da relação risco-benefício do medicamento veterinário.

▼M5

6. A Comissão pode aprovar modificações ao n.º 5 à luz da experiência adquirida com a sua aplicação.

Estas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼M1

7. Após a concessão da autorização de introdução no mercado, o respectivo titular pode requerer a modificação dos prazos referidos no n.º 5, nos termos do Regulamento (CE) n.º 1084/2003 da Comissão ([1]).

8. O titular de uma autorização de introdução no mercado não pode comunicar ao público em geral informações sobre questões de farmacovigilância relativas ao seu medicamento veterinário autorizado sem que haja prévia ou simultaneamente notificado a autoridade competente.

Em qualquer dos casos, o titular de uma autorização de introdução no mercado deve assegurar que essas informações são apresentadas de forma objectiva e não são enganosas.

Os Estados-Membros tomam as medidas necessárias para assegurar que o titular de uma autorização de introdução no mercado que não cumpra estas obrigações seja passível de sanções efectivas, proporcionadas e dissuasivas.

▼B

Artigo 76.º

▼M1

1. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, cria uma rede informática para facilitar o intercâmbio de informações sobre farmacovigilância relativas aos medicamentos veterinários comercializados na Comunidade, com o objectivo de permitir que as autoridades competentes partilhem a informação ao mesmo tempo.

▼B

2. Através do recurso à rede prevista no n.º 1, os Estados-Membros devem assegurar que a comunicação de casos de suspeita de reacções adversas graves e reacções adversas em seres humanos, de acordo com as directrizes referidas no artigo 77.º, n.º 1, ocorridos nos respectivos territórios seja prontamente transmitida à Agência e aos restantes Estados-Membros, até 15 dias a contar da comunicação.

3. Os Estados-Membros devem assegurar que a comunicação de casos de suspeita de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos ocorridos nos respectivos territórios sejam prontamente enviadas ao titular da autorização de introdução no mercado, até 15 dias a contar da comunicação.

Artigo 77.º

1. Para facilitar o intercâmbio de informações sobre farmacovigilância na Comunidade, a Comissão, em consulta com a Agência, os Estados-Membros e os interessados directos, elaborará directrizes para a recolha, verificação e apresentação dos relatórios sobre reacções adversas e nomeadamente os requisitos técnicos aplicáveis ao intercâmbio electrónico de dados de farmacovigilância veterinária, em conformidade com a terminologia internacionalmente aprovada.

▼M1

De acordo com as referidas directrizes, o titular da autorização de introdução no mercado deve utilizar a terminologia médica veterinária internacionalmente aceite para o envio dos relatórios sobre reacções adversas.

A Comissão publicará estas directrizes, que terão em conta os trabalhos de harmonização internacional no domínio da farmacovigilância.

([1]) JO L 159 de 27.6.2003, p. 1.

▼B

2. Para interpretação das definições previstas no artigo 1.º, pontos 10 a 16, e os princípios constantes do presente título, o titular da autorização de introdução no mercado e as autoridades competentes devem reportar-se às directrizes referidas no n.º 1.

Artigo 78.º

1. Caso, na sequência da análise dos dados de farmacovigilância veterinária, um Estado-Membro considere que uma autorização de introdução no mercado deve ser suspensa, revogada ou alterada, a fim de restringir as indicações ou a disponibilidade, alterar a posologia ou aditar uma contra-indicação ou uma nova medida de precaução, deve informar imediatamente do facto a Agência, os restantes Estados-Membros e o titular da autorização de introdução no mercado.

▼M1

2. Em caso de necessidade de uma acção urgente para proteger a saúde humana ou animal, o Estado-Membro em causa pode suspender a autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário, desde que notifique a Agência, a Comissão e os restantes Estados-Membros, o mais tardar no dia útil seguinte.

3. Uma vez informada em conformidade com os n.os 1 ou 2, a Agência deve dar parecer tão rapidamente quanto possível, em função da urgência da questão.

Com base nesse parecer, a Comissão pode solicitar a todos os Estados-Membros em que o medicamento veterinário seja comercializado que tomem imediatamente medidas provisórias.

As medidas definitivas são tomadas nos termos do n.º 3 do artigo 89.º

▼M5

Artigo 79.º

A Comissão adopta quaisquer alterações consideradas necessárias para actualizar as disposições dos artigos 72.º a 78.º em função do progresso científico e técnico.

Estas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼B

TÍTULO VIII

FISCALIZAÇÃO E SANÇÕES

Artigo 80.º

▼M1

1. A autoridade competente do Estado-Membro em causa deve certificar-se, através de inspecções repetidas e, se necessário, não anunciadas, e, quando adequado, através da realização de ensaios com amostras por um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou um laboratório designado para o efeito, de que são respeitadas as obrigações legais relativas aos medicamentos veterinários.

▼M1

A autoridade competente pode igualmente proceder a inspecções não anunciadas junto dos fabricantes de substâncias activas utilizadas como matérias-primas no fabrico de medicamentos veterinários, e das instalações do titular da autorização de introdução no mercado, sempre que considere existirem motivos para supor que o artigo 51.º não é respeitado. Estas inspecções podem igualmente ser efectuadas a pedido de um outro Estado-Membro, da Comissão ou da Agência.

A fim de verificar a conformidade dos dados apresentados com vista à obtenção de um certificado de conformidade com as monografias da Farmacopeia Europeia, o organismo de normalização das nomenclaturas e normas de qualidade, nos termos da Convenção relativa à Elaboração de uma Farmacopeia Europeia ([1]) (Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos), pode dirigir-se à Comissão ou à Agência solicitando uma inspecção, quando a matéria-prima em causa for objecto de uma monografia da Farmacopeia Europeia.

A autoridade competente do Estado-Membro em causa pode efectuar inspecções junto de fabricantes de matérias-primas, a pedido do próprio fabricante.

As inspecções devem ser efectuadas por representantes autorizados da autoridade competente, que devem estar habilitados a:

a) Proceder à inspecção dos estabelecimentos de fabrico ou comércio, bem como dos laboratórios encarregados pelo titular da autorização de fabrico de efectuar controlos nos termos do artigo 24.º;

b) Colher amostras, inclusivamente com vista a uma análise independente por um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou um laboratório designado para o efeito por um Estado-Membro;

c) Examinar todos os documentos que se reportem ao objecto da inspecção, sob reserva das disposições em vigor nos Estados-Membros a 9 de Outubro de 1981, que limitam esta faculdade no que respeita à descrição do método de fabrico;

d) Inspeccionar as instalações, os registos e a documentação dos titulares de autorizações de introdução no mercado ou de qualquer empresa encarregada pelo titular da autorização de introdução no mercado de realizar as actividades descritas no Título VII, nomeadamente nos artigos 74.º e 75.º

▼B

2. Os Estados-Membros adoptarão as disposições consideradas necessárias para que os processos empregues no fabrico de medicamentos imunológicos veterinários sejam inteiramente comprovados e permitam assegurar continuamente a conformidade dos lotes, nos termos do presente artigo.

▼M1

3. Após cada uma das inspecções referidas no n.º 1, os representantes autorizados da autoridade competente devem apresentar um relatório sobre o cumprimento dos princípios e das directrizes relativos às boas práticas de fabrico referidos no artigo 51.º ou, se for caso disso, das obrigações estabelecidas no Título VII. O conteúdo desses relatórios deve ser comunicado ao fabricante ou ao titular da autorização de introdução no mercado submetidos a inspecção.

([1]) JO L 158 de 25.6.1994, p. 19.

▼M1

4. Sem prejuízo de eventuais acordos celebrados entre a Comunidade e um país terceiro, um Estado-Membro, a Comissão ou a Agência pode solicitar a um fabricante estabelecido num país terceiro que se submeta a uma inspecção nos termos do n.º 1.

5. No prazo de 90 dias após uma inspecção nos termos do n.º 1, será passado ao fabricante um certificado de boas práticas de fabrico, se da inspecção se concluir que o fabricante em questão respeita os princípios e as directrizes de boas práticas de fabrico previstos na legislação comunitária.

No caso de uma inspecção efectuada a pedido da Farmacopeia Europeia, será emitido, se for caso disso, um certificado de conformidade com a monografia.

6. Os Estados-Membros fazem constar os certificados de boas práticas de fabrico que emitirem de uma base de dados comunitária mantida pela Agência, em nome da Comunidade.

7. Se da inspecção nos termos do n.º 1 se concluir que o fabricante não respeita os princípios e as directrizes de boas práticas de fabrico previstos na legislação comunitária, esta informação deve ser incluída na base de dados comunitária referida no n.º 6.

▼B

Artigo 81.º

1. Os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que o titular da autorização de introdução no mercado e, se for caso disso, o titular da autorização referida no n.º 1 do artigo 44.º, forneçam a prova de que foram efectuados controlos sobre o produto acabado e/ou sobre os componentes e os produtos intermédios do fabrico, de acordo com os métodos adoptados para a autorização de introdução no mercado.

2. Para efeitos do n.º 1, os Estados-Membros podem exigir que os titulares da autorização de introdução no mercado de medicamentos imunológicos veterinários apresentem às autoridades competentes cópias de todos os relatórios de controlo assinados pela pessoa habilitada em conformidade com o artigo 55.º

Os titulares da autorização de introdução no mercado dos medicamentos imunológicos veterinários devem assegurar a conservação de amostras representativas de cada lote de produto acabado, em quantidade suficiente, pelo menos até ao termo do prazo de validade, e fornecê-las rapidamente às autoridades competentes, quando tal lhes for solicitado.

▼M1

Artigo 82.º

1. Sempre que um Estado-Membro o considerar necessário por razões relacionadas com a saúde pública ou animal, pode exigir que o titular de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário imunológico submeta a um Laboratório Oficial de Controlo de Medicamentos, amostras dos lotes do produto a granel e/ou do medicamento veterinário para efeitos de controlo antes da sua comercialização.

2. A pedido das autoridades competentes, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer, tão rapidamente quanto possível, as amostras referidas no n.º 1, acompanhadas dos relatórios de controlo referidos no n.º 2 do artigo 81.º

▼M1

A autoridade competente deve informar os restantes Estados-Membros onde o medicamento veterinário está autorizado, bem como a Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos, da sua intenção de controlar lotes ou o lote em questão.

Neste caso, as autoridades competentes de um Estado-Membro não podem aplicar o n.º 1.

3. Após o estudo dos relatórios de controlo mencionados no n.º 2 do artigo 81.º, o laboratório encarregado do controlo sujeita novamente as amostras fornecidas à totalidade dos ensaios realizados ao produto acabado pelo fabricante, em conformidade com as disposições que figuram para o efeito no processo de autorização de introdução no mercado.

A lista de ensaios que o laboratório encarregado do controlo deve realizar novamente pode ser reduzida aos ensaios mais pertinentes, desde que isso seja objecto de um acordo entre todos os Estados-Membros envolvidos e, se for caso disso, da Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos.

No caso dos medicamentos veterinários imunológicos autorizados ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a lista de ensaios a realizar novamente pelo laboratório de controlo só poderá ser reduzida após a obtenção, igualmente, de um parecer favorável da Agência.

4. Todos os Estados-Membros em causa devem reconhecer os resultados dos ensaios.

5. Excepto no caso de a Comissão ser informada de que é necessário um prazo maior para concluir as análises, os Estados-Membros devem assegurar a conclusão dessa análise no prazo de 60 dias após a recepção das amostras.

A autoridade competente comunica os resultados dos ensaios aos restantes Estados-Membros envolvidos, à Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos, ao titular da autorização de introdução no mercado e, caso aplicável, ao fabricante, no mesmo prazo.

Caso uma autoridade competente constate que um lote de um medicamento veterinário imunológico não está em conformidade com os relatórios de controlo do fabricante ou com as especificações previstas na autorização de introdução no mercado, pode adoptar todas as medidas necessárias relativamente ao titular da autorização de introdução no mercado e ao fabricante, se for caso disso, devendo informar os restantes Estados-Membros onde o medicamento veterinário esteja autorizado.

▼B

Artigo 83.º

1. ►M1 As autoridades competentes dos Estados-Membros suspendem, revogam, retiram ou alteram as autorizações de introdução no mercado quando for manifesto: ◄

▼M1

a) Que a avaliação da relação risco-benefício do medicamento veterinário nas condições de utilização autorizadas aquando do pedido de autorização não é favorável considerando, em particular, os benefícios em termos de saúde e de bem-estar dos animais e de segurança do consumidor, quando a autorização disser respeito a medicamentos veterinários para utilização zootécnica;

▼B

b) Que não existe efeito terapêutico do medicamento veterinário sobre a espécie animal que é objecto do tratamento;

▼B

c) Que o medicamento veterinário não tem a composição qualitativa e quantitativa declarada;

d) Que o período de espera indicado é insuficiente para que os géneros alimentícios provenientes do animal tratado não contenham resíduos que possam apresentar perigos para a saúde do consumidor;

e) Que o medicamento veterinário é apresentado para uma utilização proibida, por força de outras disposições comunitárias;

▼M1

_____

f) Que estão incorrectas as informações que figuram no processo por força do disposto nos artigos 12.º a 13.º-D e no artigo 27.º;

▼B

g) Que não foram efectuados os controlos referidos no n.º 1 do artigo 81.º.

▼M1

_____

Todavia, quando existir regulamentação comunitária ainda em via de aprovação, as autoridades competentes poderão recusar a autorização de um medicamento veterinário, se esta medida for necessária para assegurar a protecção da saúde pública, dos consumidores ou da saúde dos animais.

▼B

2. ►M1 As autorizações de introdução no mercado podem ser suspensas, revogadas, retiradas ou alteradas quando se determinar que: ◄

▼M1

a) Que as informações que figurem no processo por força dos artigos 12.º a 13.º-D não foram alteradas em conformidade com os n.os 1 e 5 do artigo 27.º;

▼B

b) Que qualquer elemento novo referido no n.º 2 do artigo 27.º não foi comunicado às autoridades competentes.

Artigo 84.º

1. Sem prejuízo das disposições previstas no artigo 83.º, os Estados-Membros tomarão todas as medidas adequadas para que seja proibida a distribuição do medicamento veterinário e para que este seja retirado do mercado quando:

▼M1

a) A avaliação da relação risco-benefício do medicamento veterinário, nas condições de utilização indicadas aquando do pedido de autorização, não é favorável, considerando em particular, os benefícios em termos de saúde e de bem-estar dos animais, bem como de segurança e benefícios em matéria de saúde para o consumidor, quando a autorização disser respeito a medicamentos veterinários para utilização zootécnica;

▼B

b) Não existir o efeito terapêutico do medicamento veterinário na espécie animal que é objecto do tratamento;

c) O medicamento veterinário não tiver a composição qualitativa e quantitativa declarada;

▼B

d) O período de espera indicado for insuficiente para que os géneros alimentícios provenientes do animal tratado não contenham resíduos que possam apresentar perigos para a saúde do consumidor;

e) Os controlos referidos no n.º 1 do artigo 81.º não tiverem sido efectuados ou quando qualquer outra exigência ou obrigação relativa à concessão da autorização prevista no n.º 1 do artigo 44.º não tiver sido respeitada.

2. A autoridade competente pode limitar a proibição de distribuição e a retirada do mercado apenas aos lotes de fabrico que são objecto de contestação.

Artigo 85.º

1. A autoridade competente de um Estado-Membro suspenderá ou revogará a autorização referida no artigo 44.º para uma categoria de preparações ou para o seu conjunto, quando uma das exigências previstas no artigo 45.º deixar de ser respeitada.

2. A autoridade competente de um Estado-Membro, além das medidas previstas no artigo 84.º, pode suspender o fabrico ou a importação de medicamentos veterinários provenientes de países terceiros, ou suspender ou revogar a autorização referida no artigo 44.º para uma categoria de preparações ou para o seu conjunto, no caso de não serem respeitadas as disposições relativas ao fabrico ou à importação provenientes de países terceiros.

▼M1

3. Os Estados-Membros proíbem a publicidade junto do público em geral dos medicamentos veterinários que:

a) Só possam ser obtidos mediante receita médico-veterinária, nos termos do artigo 67.º; ou

b) Contenham psicotrópicos ou estupefacientes, como os abrangidos pelas Convenções das Nações Unidas de 1961 e de 1971.

▼B

Artigo 86.º

As disposições do presente título são aplicáveis aos medicamentos homeopáticos veterinários.

Artigo 87.º

Os Estados-Membros tomarão as medidas apropriadas para que os veterinários e outros profissionais envolvidos comuniquem às autoridades competentes quaisquer reacções adversas dos medicamentos veterinários.

TÍTULO IX

COMITÉ PERMANENTE

▼M5

Artigo 88.º

A Comissão adopta as alterações necessárias para adaptar o anexo I ao progresso técnico.

Estas medidas, que têm por objecto alterar elementos não essenciais da presente directiva, são aprovadas pelo procedimento de regulamentação com controlo a que se refere o n.º 2-A do artigo 89.º.

▼B

Artigo 89.º

1. A Comissão é assistida por um Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários para a adaptação ao progresso técnico das directivas destinadas a eliminar os entraves técnicos ao comércio no sector dos medicamentos veterinários (a seguir denominado «Comité Permanente»).

▼M1

2. Sempre que se faça referência ao presente número, são aplicáveis os artigos 5.º e 7.º da Decisão 1999/468/CE, tendo-se em conta o disposto no seu artigo 8.º

O prazo previsto no n.º 6 do artigo 5.º da Decisão 1999/468/CE é de três meses.

▼M5

2-A. Sempre que se faça referência ao presente número, são aplicáveis os n.os 1 a 4 do artigo 5.º-A e o artigo 7.º da Decisão 1999/468/CE, tendo-se em conta o disposto no artigo 8.º.

▼M1

3. Sempre que se faça referência ao presente número, são aplicáveis os artigos 4.º e 7.º da Decisão 1999/468/CE, tendo-se em conta o disposto no seu artigo 8.º

O prazo previsto no n.º 3 do artigo 4.º da Decisão 1999/468/CE é de um mês.

▼M5

4. O regulamento interno do Comité Permanente é tornado público.

▼B

TÍTULO X

DISPOSIÇÕES GERAIS

▼M1

Artigo 90.º

Os Estados-Membros tomam todas as medidas necessárias para que as autoridades competentes em causa transmitam entre si as informações apropriadas, especialmente para garantir o respeito pelos requisitos fixados para as autorizações referidas no artigo 44.º, para os certificados referidos no n.º 5 do artigo 80.º ou para a autorização de introdução no mercado.

Mediante pedido fundamentado, os Estados-Membros comunicam imediatamente os relatórios referidos no n.º 3 do artigo 80.º às autoridades competentes de outro Estado-Membro.

As conclusões das inspecções referidas no n.º 1 do artigo 80.º efectuadas por inspectores do Estado-Membro em causa são válidas para a Comunidade.

Contudo, a título excepcional, se um Estado-Membro não puder, por razões graves de saúde pública ou animal, aceitar as conclusões de uma inspecção ao abrigo do n.º 1 do artigo 80.º, informará de imediato a Comissão e a Agência. A Agência deve informar os Estados-Membros envolvidos.

Quando tomar conhecimento dessas razões graves, a Comissão pode, após consulta aos Estados-Membros envolvidos, solicitar ao inspector da autoridade de fiscalização competente que efectue uma nova inspecção; o inspector pode ser acompanhado por dois outros inspectores de Estados-Membros que não sejam parte no diferendo.

▼B

Artigo 91.º

1. Cada Estado-Membro tomará todas as medidas adequadas para que as decisões de autorização de introdução no mercado sejam imediatamente levadas ao conhecimento da Agência, bem como todas as decisões de recusa ou de revogação de autorização de introdução no mercado, de anulação de decisão de recusa ou de revogação de autorização de introdução no mercado, de proibição de distribuição, de retirada do mercado e respectivos motivos.

2. O titular da autorização de introdução de um medicamento veterinário no mercado é obrigado a comunicar de imediato aos Estados-Membros qualquer acção no sentido de suspender ou de retirar um medicamento veterinário do mercado, indicando os motivos de tal acção, se esta disser respeito à eficácia do medicamento veterinário ou à protecção da saúde pública. Os Estados-Membros providenciarão no sentido de essa informação ser comunicada de imediato à Agência.

3. Os Estados-Membros providenciarão no sentido de que sejam comunicadas de imediato às organizações internacionais competentes informações adequadas sobre as acções empreendidas por força dos n.os 1 e 2 que possam afectar a protecção da saúde em países terceiros; dessas informações serão enviadas cópias à Agência.

Artigo 92.º

Os Estados-Membros devem comunicar entre si todas as informações necessárias para garantir a qualidade e a inocuidade dos medicamentos homeopáticos veterinários fabricados e introduzidos no mercado da Comunidade, nomeadamente as mencionadas nos artigos 90.º e 91.º

Artigo 93.º

1. A pedido do fabricante, do exportador de medicamentos veterinários, ou das autoridades de um país terceiro importador, os Estados-Membros certificarão que esse fabricante possui a autorização a que se refere o artigo 44.º Ao emitirem tais certificados, os Estados-Membros devem respeitar as seguintes condições:

a) Os Estados-Membros devem tomar em consideração as disposições administrativas vigentes da Organização Mundial de Saúde;

b) Relativamente aos medicamentos veterinários destinados à exportação e já autorizados no seu território, os Estados-Membros devem fornecer o resumo das características do produto, aprovado em conformidade com o artigo 25.º, ou, caso não exista, um documento equivalente.

2. Sempre que um fabricante não possua uma autorização de introdução no mercado, deve fornecer às autoridades competentes, para a emissão do certificado referido no n.º 1, uma declaração que justifique a inexistência dessa autorização.

Artigo 94.º

Qualquer decisão das autoridades competentes dos Estados-Membros prevista na presente directiva só pode ser tomada pelos motivos referidos na presente directiva e deve ser fundamentada de modo preciso.

É notificada ao interessado com a indicação das vias de recurso previstas pela legislação em vigor, e do prazo no qual pode ser apresentado o recurso.

▼M1

As decisões de concessão ou revogação de uma autorização de introdução no mercado devem ser facultadas ao público.

▼M1

Artigo 95.º

Os Estados-Membros não autorizam que géneros alimentícios destinados ao consumo humano sejam obtidos de animais utilizados em ensaios de medicamentos, a menos que as autoridades competentes tenham fixado um intervalo de segurança adequado. O intervalo de segurança deve ser:

a) No mínimo, o mencionado no n.º 2 do artigo 11.º, eventualmente acompanhado de um factor de segurança que tenha em conta a natureza da substância sujeita a ensaio; ou

b) Se tiverem sido estabelecidos pela Comunidade limites máximos de resíduos, nos termos do disposto no Regulamento (CEE) n.º 2377/90, o necessário para assegurar que esse limite máximo não seja excedido nos géneros alimentícios.

Artigo 95.º-A

Os Estados-Membros assegurarão a existência de sistemas de recolha adequados para os medicamentos veterinários não utilizados ou cujo prazo de validade tenha expirado.

Artigo 95.º-B

Quando um medicamento veterinário estiver em vias de ser autorizado nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004, e o Comité Científico remeter, no seu parecer, para condições ou restrições recomendadas relativamente à utilização segura e eficaz do medicamento veterinário, tal como previsto na alínea d) do n.º 4 do artigo 31.º do referido regulamento, deve ser aprovada, nos termos dos artigos 37.º e 38.º da presente directiva, uma decisão dirigida aos Estados-Membros relativa à execução dessas condições ou restrições.

▼B

TÍTULO XI

DISPOSIÇÕES FINAIS

Artigo 96.º

As Directivas 81/85/CEE e 81/852/CEE, tais como alteradas pelas directivas que constam da parte A do anexo II, são revogadas, sem prejuízo das obrigações dos Estados-Membros relativamente aos prazos de transposição que constam da parte B do anexo II.

As referências feitas às directivas revogadas devem entender-se como feitas à presente directiva e ser lidas de acordo com o quadro de correspondência que consta do anexo III.

Artigo 97.º

A presente directiva entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial das Comunidades Europeias*.

Artigo 98.º

Os Estados-Membros são os destinatários da presente directiva.

▼M2

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

TÍTULO I

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

PARTE 1: RESUMO DO PROCESSO

A. INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

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

C. RESUMOS PORMENORIZADOS E CRÍTICOS

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

Princípios e requisitos básicos

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

1. Composição qualitativa

2. Terminologia habitual

3. Composição quantitativa

4. Desenvolvimento de medicamentos

B. DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE FABRICO

C. CONTROLO DOS MATERIAIS DE BASE

1. Requisitos de carácter geral

1.1. Substâncias activas

1.1.1. Substâncias activas constantes das farmacopeias

1.1.2. Substâncias activas que não constam de qualquer farmacopeia

1.1.3. Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade

1.2. Excipientes

1.3. Recipientes e sistemas de fecho

1.3.1. Substância activa

1.3.2. Produto acabado

1.4. Substâncias de origem biológica

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

▼M2

E. TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

1. Características gerais do produto acabado

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

3. Identificação e doseamento dos componentes do excipiente

4. Ensaios de segurança

F. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

1. Substância(s) activa(s)

2. Produto acabado

G. OUTRAS INFORMAÇÕES

PARTE 3: ENSAIOS DE SEGURANÇA E DE RESÍDUOS

A. Ensaios de segurança

CAPÍTULO I: EXECUÇÃO DOS ENSAIOS

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

2. Farmacologia

2.1. Farmacodinâmica

2.2. Farmacocinética

3. Toxicologia

3.1. Toxicidade por dose única

3.2. Toxicidade por dose repetida

3.3. Tolerância nas espécies-alvo

3.4. Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

3.4.1. Estudo dos efeitos na reprodução

3.4.2. Estudo da toxicidade para o desenvolvimento

3.5. Genotoxicidade

3.6. Carcinogenicidade

3.7. Excepções

4. Outros requisitos

4.1. Estudos especiais

4.2. Propriedades microbiológicas dos resíduos

4.2.1. Potenciais efeitos na flora intestinal humana

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

4.3. Observações no ser humano

4.4. Desenvolvimento de resistência

5. Segurança do utilizador

▼M2

6. Avaliação do risco ambiental

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

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

CAPÍTULO II: APRESENTAÇÃO DE ELEMENTOS E DOCUMENTOS

B. Ensaios de resíduos

CAPÍTULO I: EXECUÇÃO DOS ENSAIOS

1. Introdução

2. Metabolismo e cinética dos resíduos

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

2.2. Depleção de resíduos

3. Método de análise dos resíduos

CAPÍTULO II: APRESENTAÇÃO DE ELEMENTOS E DOCUMENTOS

1. Identificação do produto

PARTE 4: ENSAIOS PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

CAPÍTULO I: REQUISITOS PRÉ-CLÍNICOS

A. Farmacologia

A.1. Farmacodinâmica

A.2. Desenvolvimento de resistência

A.3. Farmacocinética

B. Tolerância nas espécies-alvo

CAPÍTULO II: REQUISITOS CLÍNICOS

1. Princípios gerais

2. Execução dos ensaios clínicos

CAPÍTULO III: ELEMENTOS E DOCUMENTOS

1. Resultados dos ensaios pré-clínicos

2. Resultados dos ensaios clínicos

TÍTULO II

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

PARTE 1: RESUMO DO PROCESSO

A. INFORMAÇÕES ADMINISTRATIVAS

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

C. RESUMOS PORMENORIZADOS E CRÍTICOS

▼M2

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

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

1. Composição qualitativa

2. «Terminologia habitual»

3. Composição quantitativa

4. Desenvolvimento de medicamentos

B. DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE FABRICO

C. PRODUÇÃO E CONTROLO DOS MATERIAIS DE BASE

1. Materiais de base constantes das farmacopeias

2. Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia

2.1. Materiais de base de origem biológica

2.2. Materiais de base de origem não biológica

D. TESTES DE CONTROLO NO DECURSO DO PROCESSO DE FABRICO

E. TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

1. Características gerais do produto acabado

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

3. Titulação ou potência dos lotes

4. Identificação e doseamento de adjuvantes

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

6. Ensaios de segurança

7. Testes de esterilidade e pureza

8. Humidade residual

9. Inactivação

F. UNIFORMIDADE DOS LOTES

G. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

H. OUTRAS INFORMAÇÕES

PARTE 3: ENSAIOS DE SEGURANÇA

A. INTRODUÇÃO E REQUISITOS GERAIS

B. ENSAIOS LABORATORIAIS

1. Segurança da administração de uma dose

2. Segurança da administração única de uma sobredosagem

3. Segurança da administração repetida de uma dose

4. Exame da função reprodutora

5. Exame de funções imunológicas

▼M2

6. Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas

6.1. Disseminação da estirpe utilizada na vacina

6.2. Disseminação no animal vacinado

6.3. Reversão da virulência nas vacinas atenuadas

6.4. Propriedades biológicas da estirpe utilizada na vacina

6.5. Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes

7. Segurança do utilizador

8. Estudos de resíduos

9. Interacções

C. ESTUDOS DE CAMPO

D. AVALIAÇÃO DO RISCO AMBIENTAL

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

PARTE 4: ENSAIOS DE EFICÁCIA

CAPÍTULO I

1. Princípios gerais

2. Execução dos ensaios

CAPÍTULO II

A. Requisitos de carácter geral

B. Ensaios laboratoriais

C. Ensaios de campo

PARTE 5: ELEMENTOS E DOCUMENTOS

A. INTRODUÇÃO

B. ESTUDOS LABORATORIAIS

C. ESTUDOS DE CAMPO

PARTE 6: REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

TÍTULO III

REQUISITOS APLICÁVEIS A PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO ESPECÍFICOS

1. Medicamentos veterinários genéricos

2. Medicamentos veterinários biológicos similares

3. Uso veterinário bem estabelecido

4. Medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias

5. Pedidos com base em consentimento informado

6. Documentação para pedidos em circunstâncias excepcionais

7. Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado

TÍTULO IV

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

1. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

2. MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS HOMEOPÁTICOS

▼M2

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 13º-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.

([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.

▼M2

(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 ([1]). 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 ([2]), tendo em conta os documentos de orientação publicados pela Comissão.

(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.

([1]) JO L 106 de 17.4.2001, p. 1.
([2]) JO L 136 de 30.4.2004, p. 1.

▼M2

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.

([1]) JO L 311 de 28.11.2001, p. 67.

▼M2

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, a estabilidade, 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 reprodutíveis 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.

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.

▼M2

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.

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.

([1]) JO L 11 de 14.1.1978, p. 18.

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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.

([1]) JO L 226 de 22.9.1995, p. 1.

▼M2

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.

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.

([1]) JO C 24 de 28.1.2004, p. 6.

▼M2

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. **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 refracção, 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.

▼M2

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 ± 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. **Ensaios 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.

▼M2

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.

▼M2

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. ***Ensaios 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 refracção, rotação, etc.,

— Formulação do produto.

▼M2

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 se 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 acidental no homem,

— as doses a utilizar nos estudos de toxicidade com dose repetida.

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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. ***Ensaios 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.

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.

([1]) JO L 224 de 18.8.1990, p. 1.

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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 tecidular 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.

▼M2

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.

▼M2

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;

▼M2

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 injecção, 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 exaustiva 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;

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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 antigénio 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,

▼M2

— 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.

▼M2

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.

▼M2

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.

▼M2

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. **Ensaios de segurança**

Para além dos resultados apresentados em conformidade com a parte 3 do presente título (Ensaios 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 cumpriria 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.

▼M2

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.

▼M2

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 injecção. 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 injecção. 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 injecção, 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.

▼M2

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 injecção.

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.

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.

([1]) JO L 325 de 12.12.2003, p. 31.

▼M2

9. **Interacções**

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 interacções 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.

▼M2

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 antigénios ou das estirpes utilizadas na vacina deve ser fundamentada com base em dados epizoológicos.

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.

▼M2

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.

▼M2

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;

▼M2

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, anexando-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,

▼M2

— 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;

▼M2

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 contenham 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 adventícios.

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.

▼M2

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.

▼M2

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) *Ensaios 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.

▼M2

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.

▼B

ANEXO II

PARTE A

Directivas revogadas e suas sucessivas alterações

(referidas no artigo 96.º)

Directiva 81/851/CEE do Conselho (JO L 317 de 6.11.1981, p. 1)

Directiva 90/676/CEE do Conselho (JO L 373 de 31.12.1990, p. 15)

Directiva 90/677/CEE do Conselho (JO L 373 de 31.12.1990, p. 26)

Directiva 92/74/CEE do Conselho (JO L 297 de 13.10.1992, p. 12)

Directiva 93/40/CEE do Conselho (JO L 214 de 24.8.1993, p. 31)

Directiva 2000/37/CE da Comissão (JO L 139 de 10.6.2000, p. 25)

Directiva 81/852/CEE do Conselho (JO L 317 de 6.11.1981, p. 16)

Directiva 87/20/CEE do Conselho (JO L 15 de 17.1.1987, p. 34)

Directiva 92/18/CEE do Conselho (JO L 97 de 10.4.1992, p. 1)

Directiva 93/40/CEE do Conselho

Directiva 1999/104/CE da Comissão (JO L 3 de 6.1.2000, p. 18)

PARTE B

Lista dos prazos de transposição para o direito nacional

(referidos no artigo 96.º)

Directiva	Data-limite de transposição
Directiva 81/851/CEE	9 de Outubro de 1983
Directiva 81/852/CEE	9 de Outubro de 1983
Directiva 87/20/CEE	1 de Julho de 1987
Directiva 90/676/CEE	1 de Janeiro de 1992
Directiva 90/677/CEE	20 de Março de 1993
Directiva 92/18/CEE	1 de Abril de 1993
Directiva 92/74/CEE	31 de Dezembro de 1993
Directiva 93/40/CEE	1 de Janeiro de 1995
	1 de Janeiro de 1998 (Artigo 1.º, n.º 7)
Directiva 1999/104/CE	1 de Janeiro de 2000
Directiva 2000/37/CE	5 de Dezembro de 2001

▼B

ANEXO III

QUADRO DE CORRESPONDÊNCIA

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 1.º, pontos 1 e 2	Artigo 1.º, pontos 1 e 2	Artigo 1.º, n.º 1			
Artigo 1.º, ponto 3		Artigo 1.º, n.º 2, 2.º travessão			
Artigo 1.º, ponto 4	Artigo 1.º, ponto 3	Artigo 1.º, n.º 1			
Artigo 1.º, pontos 5 e 6		Artigo 1.º, n.º 2, 3.º e 4.º travessões			
Artigo 1.º, ponto 7				Artigo 1.º, n.º 2	
Artigo 1.º, ponto 8					Artigo 1.º
Artigo 1.º, ponto 9		Artigo 5.º, 3.º parágrafo, ponto 8			
Artigo 1.º, pontos 10 a 16		Artigo 42.ºB, 1.º parágrafo			
Artigo 1.º, ponto 17		Artigo 50.ºA, n.º 1, 2.º parágrafo			
Artigo 1.º, ponto 18		Artigo 16.º, n.º 1			
Artigo 1.º, ponto 19		Artigo 18.º, n.º 1, nota de rodapé			
Artigo 2.º		Artigo 2.º, n.º 1			
Artigo 3.º, ponto 1, 1.º parágrafo		Artigo 2.º, n.º 2, 1.º travessão			
Artigo 3.º, ponto 1, 2.º parágrafo		Artigo 2.º, n.º 3			
Artigo 3.º, ponto 2				Artigo 1.º, n.º 3	
Artigo 3.º, pontos 3 e 4	Artigo 1.º, pontos 4 e 5 e artigo 2.º, n.º 3	Artigo 1.º, n.º 1			
Artigo 3.º, ponto 5		Artigo 2.º, n.º 2, 3.º travessão			

▼B

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 3.º, ponto 6		Artigo 1 ponto 4			
Artigo 4.º, n.º 1				Artigo 1.º, n.º 4	
Artigo 4.º, n.º 2		Artigo 3.º			
Artigo 5.º		Artigo 4.º, n.º 1, 1.º parágrafo			
Artigo 6.º		Artigo 4.º, n.º 2, 1.º parágrafo			
Artigo 7.º		Artigo 4.º, n.º 1, 2.º parágrafo			
Artigo 8.º		Artigo 4.º, n.º 1, 3.º parágrafo			
Artigo 9.º		Artigo 4.º, n.º 3, 1.º parágrafo			
Artigo 10.º, n.os 1 e 2, parágrafos 1 e 2		Artigo 4.º, n.º 4, 1.º e 2.º parágrafos			
Artigo 10.º, n.º 2, parágrafo 3					Artigo 2.º, n.º 1, 2.º parágrafo
Artigo 11.º		Artigo 4.º, n.º 4, 3.º parágrafo			
Artigo 12.º, n.º 1		Artigo 5.º, 1.º parágrafo			
Artigo 12.º, n.º 2		Artigo 5.º, 2.º parágrafo			
Artigo 12.º, n.º 3, alíneas a) a i)		Artigo 5.º, 3.º parágrafo, pontos 1 a 9	Artigo 1.º, 1.º parágrafo		
Artigo 12.º, n.º 3, alínea j)		Artigo 5.º, 3.º parágrafo, ponto 10, 1.º parágrafo			
Artigo 12.º, n.º 3, alíneas k) a n)		Artigo 5.º, 3.º parágrafo, pontos 11 a 14			
Artigo 13.º, n.º 1		Artigo 5, 3.º parágrafo, ponto 10, 2.º parágrafo			
Artigo 13.º, n.º 2			Artigo 1.º, 2.º parágrafo		

▼B

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 14.º		Artigo 5.ºA			
Artigo 15.º, n.º 1		Artigo 6.º			
Artigo 15.º, n.os 2 e 3		Artigo 7.º			
Artigo 16.º					Artigo 6.º
Artigo 17.º, n.º 1					Artigo 7.º, n.º 1
Artigo 17.º, n.º 2					Artigo 7.º, n.º 3
Artigo 17.º, n.º 3					Artigo 4.º, 2.º parágrafo
Artigo 18.º					Artigo 8.º
Artigo 19.º					Artigo 9.º
Artigo 20.º, primeiro parágrafo					Artigo 2.º, n.º 3
Artigo 20.º, segundo parágrafo					Artigo 9.º
Artigo 21.º		Artigo 8.º			
Artigo 22.º		Artigo 8.ºA			
Artigo 23.º		Artigo 9.º			
Artigo 24.º		Artigo 10.º			
Artigo 25.º		Artigo 5.ºB			
Artigo 26.º, n.os 1 e 2		Artigo 12.º			
Artigo 26.º, n.º 3		Artigo 15.º, n.º 2			
Artigo 27.º, n.º 1		Artigo 14.º, n.º 1, 1.º parágrafo			
Artigo 27.º, n.º 2		Artigo 14.º, n.º 1, 2.º parágrafo			
Artigo 27.º, n.º 3		Artigo 14.º, n.º 2			
Artigo 27.º, n.os 4 e 5		Artigo 14.º, n.os 3 e 4			

▼B

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 28.º		Artigo 15.º, n.º 1			
Artigo 29.º		Artigo 13.º			
Artigo 30.º		Artigo 11.º			
Artigo 31.º, n.º 1		Artigo 16.º, n.º 1	Artigo 2.º		
Artigo 31.º, n.º 2		Artigo 16.º, n.º 2			
Artigo 31.º, n.º 3		Artigo 16.º, n.º 3			
Artigo 32.º, n.º 1		Artigo 17.º, n.º 3			
Artigo 32.º, n.º 2		Artigo 17.º, n.º 1			
Artigo 32.º, n.º 3		Artigo 17.º, n.º 2			
Artigo 32.º, n.º 4		Artigo 17.º, n.º 4			
Artigo 33.º		Artigo 18.º			
Artigo 34.º		Artigo 19.º			
Artigo 35.º		Artigo 20.º			
Artigo 36.º		Artigo 21.º			
Artigo 37.º		Artigo 22.º, n.º 1			
Artigo 38.º		Artigo 22.º, n.os 2, 3 e 4			
Artigo 39.º		Artigo 23.º			
Artigo 40.º		Artigo 23.ºA			
Artigo 41.º		Artigo 23.ºB			
Artigo 42.º		Artigo 23.ºC			
Artigo 43.º		Artigo 22.º, n.º 5			
Artigo 44.º		Artigo 24.º			

▼B

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 45.º		Artigo 25.º			
Artigo 46.º		Artigo 26.º			
Artigo 47.º		Artigo 28.º, n.º 1			
Artigo 48.º		Artigo 28.º, n.º 2			
Artigo 49.º		Artigo 28.º, n.º 3			
Artigo 50.º		Artigo 27.º			
Artigo 51.º		Artigo 27.ºA			
Artigo 52.º		Artigo 29.º			
Artigo 53.º		Artigo 31.º			
Artigo 54.º		Artigo 32.º			
Artigo 55.º, n.º 1		Artigo 30.º, n.º 1, 1.º e 2.º parágrafos			
Artigo 55.º, n.º 2		Artigo 30.º, n.º 1, 3.º parágrafo			
Artigo 55.º, n.º 3		Artigo 30.º, n.º 2			
Artigo 56.º		Artigo 33.º			
Artigo 57.º					Artigo 3.º
Artigo 58.º, n.os 1 a 3		Artigo 43.º			
Artigo 58.º, n.º 4		Artigo 47.º			
Artigo 59.º, n.º 1		Artigo 44.º			
Artigo 59.º, n.º 2		Artigo 45.º			
Artigo 59.º, n.º 3		Artigo 47.º			
Artigo 60.º		Artigo 46.º			

▼B

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 61.º, n.º 1		Artigo 48.º, 1.º parágrafo			
Artigo 61.º, n.º 2		Artigo 48.º, 2.º parágrafo			
Artigo 61.º, n.º 3		Artigo 48.º, 3.º parágrafo			
Artigo 62.º		Artigo 49.º, 1.º parágrafo			
Artigo 63.º		Artigo 50.º			
Artigo 64.º, n.º 1					Artigo 2.º, n.º 2
Artigo 64.º, n.º 2					Artigo 7.º, n.º 2
Artigo 65.º, n.º 1		Artigo 50.ºA, n.º 1, 1.º e 3.º parágrafos			
Artigo 65.º, n.os 2, 3 e 4		Artigo 50.ºA, n.os 2, 3 e 4			
Artigo 66.º		Artigo 50.ºB			
Artigo 67.º		Artigo 4.º, n.º 3, 3.º parágrafo			
Artigo 68.º		Artigo 1.º, n.º 5			
Artigo 69.º		Artigo 50.ºC			
Artigo 70.º		Artigo 4.º, n.º 5			
Artigo 71.º				Artigo 4.º	
Artigo 72.º		Artigo 42.ºE			
Artigo 73.º		Artigo 42.ºA			
Artigo 74.º		Artigo 42.ºC			
Artigo 75.º		Artigo 42.ºD			
Artigo 76.º		Artigo 42.ºF			
Artigo 77.º, n.º 1		Artigo 42.ºG			
Artigo 77.º, n.º 2		Artigo 42.º B, 2.º parágrafo			

▼B

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 78.º		Artigo 42.º H			
Artigo 79.º		Artigo 42.ºI			
Artigo 80.º, n.º 1		Artigo 34.º, 1.º e 2.º parágrafo			
Artigo 80.º, n.º 2				Artigo 3.º, n.º 1	
Artigo 80.º, n.º 3		Artigo 34.º, 3.º parágrafo			
Artigo 81.º, n.º 1		Artigo 35.º			
Artigo 81.º, n.º 2				Artigo 3.º, n.º 2	
Artigo 82.º				Artigo 3.º, n.º 3	
Artigo 83.º		Artigo 36.º			
Artigo 84.º		Artigo 37.º			
Artigo 85.º		Artigo 38.º			
Artigo 86.º					Artigo 4.º, 1.º parágrafo
Artigo 87.º		Artigo 38.ºA			
Artigo 88.º			Artigo 2.ºA		
Artigo 89.º		Artigo 42.ºJ	Artigo 2.ºB		
Artigo 90.º		Artigo 39.º			
Artigo 91.º		Artigo 42.º			
Artigo 92.º					Artigo 5.º
Artigo 93.º		Artigo 24.ºA			
Artigo 94.º		Artigos 40.º, 41.º e 49.º, 2.º parágrafo			
Artigo 95.º		Artigo 4.º, n.º 2, 2.º parágrafo			

▼B

Presente directiva	Directiva 65/65/CEE	Directiva 81/851/CEE	Directiva 81/852/CEE	Directiva 90/677/CEE	Directiva 92/74/CEE
Artigo 96.º	—	—	—	—	—
Artigo 97.º	—	—	—	—	—
Artigo 98.º	—	—	—	—	—
Anexo I			Anexo		
Anexo II	—	—	—	—	—
Anexo III	—	—	—	—	—