

Este texto constitui um instrumento de documentação e não tem qualquer efeito jurídico. As Instituições da União não assumem qualquer responsabilidade pelo respetivo conteúdo. As versões dos atos relevantes que fazem fé, incluindo os respetivos preâmbulos, são as publicadas no Jornal Oficial da União Europeia e encontram-se disponíveis no EUR-Lex. É possível aceder diretamente a esses textos oficiais através das ligações incluídas no presente documento

► **B** **REGULAMENTO (UE) 2019/6 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO**
de 11 de dezembro de 2018
relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE
(Texto relevante para efeitos do EEE)
(JO L 4 de 7.1.2019, p. 43)

Alterado por:

		Jornal Oficial		
		n.º	página	data
► <u>M1</u>	Regulamento Delegado (UE) 2021/805 da Comissão de 8 de março de 2021	L 180	3	21.5.2021
► <u>M2</u>	Regulamento Delegado (UE) 2023/183 da Comissão de 23 de novembro de 2022	L 26	7	30.1.2023

**REGULAMENTO (UE) 2019/6 DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO****de 11 de dezembro de 2018****relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE****(Texto relevante para efeitos do EEE)***CAPÍTULO I***OBJETO, ÂMBITO DE APLICAÇÃO E DEFINIÇÕES***Artigo 1.º***Objeto**

O presente regulamento estabelece regras para a introdução no mercado, o fabrico, a importação, a exportação, o fornecimento, a distribuição, a farmacovigilância, o controlo e a utilização de medicamentos veterinários.

*Artigo 2.º***Âmbito de aplicação**

1. O presente regulamento aplica-se aos medicamentos veterinários preparados industrialmente ou por um método que envolva um processo industrial e destinados a serem introduzidos no mercado.
2. Além dos medicamentos mencionados no n.º 1 do presente artigo, os artigos 94.º e 95.º, aplicam-se também a substâncias ativas utilizadas como matérias-primas em medicamentos veterinários.
3. Para além dos medicamentos referidos no n.º 1 do presente artigo, os artigos 94.º, 105.º, 108.º, 117.º, 120.º, 123.º e 134.º, aplicam-se também aos medicamentos veterinários imunológicos inativados fabricados a partir de patogénios e antigénios provenientes de um animal ou de animais de uma unidade epidemiológica e utilizados no tratamento desse animal ou desses animais da mesma unidade epidemiológica, ou no tratamento de um animal ou de animais numa unidade com uma ligação epidemiológica confirmada.
4. Em derrogação ao disposto nos n.ºs 1 e 2 do presente artigo, só os artigos 55.º, 56.º, 94.º, 117.º, 119.º, 123.º, 134.º e a Secção 5 do Capítulo IV se aplicam aos medicamentos veterinários autorizados em conformidade com o artigo 5.º, n.º 6.
5. Em derrogação ao disposto no n.º 1 do presente artigo, os artigos 5.º a 15.º, 17.º a 33.º, 35.º a 54.º, 57.º a 72.º, 82.º a 84.º, 95.º, 98.º, 106.º, 107.º, 110.º, 112.º a 116.º, 128.º, 130.º e 136.º não se aplicam aos medicamentos veterinários homeopáticos registados em conformidade com o artigo 86.º.
6. Além dos medicamentos mencionados no n.º 1 do presente artigo, o capítulo VII aplica-se também a:
 - a) Substâncias com propriedades anabolizantes, anti-infecciosas, antiparasitárias, anti-inflamatórias, hormonais, narcóticas ou psicotrópicas suscetíveis de ser utilizadas em animais;
 - b) Medicamentos veterinários preparados numa farmácia, ou por uma pessoa autorizada para o efeito, nos termos da legislação nacional, segundo uma receita médico-veterinária destinada a um animal específico ou a um pequeno grupo de animais («fórmula magistral»).

▼B

- c) Medicamentos veterinários preparados numa farmácia segundo as indicações de uma farmacopeia e destinados a ser diretamente fornecidos ao utilizador final («fórmula oficial»). A preparação dessa fórmula oficial está sujeita a uma receita médico-veterinária quando o medicamento se destine a animais produtores de géneros alimentícios para consumo humano.
7. O presente regulamento não se aplica:
- a) Aos medicamentos veterinários que contenham células ou tecidos autólogos ou alogénicos que não foram submetidos a um processo industrial;
- b) Aos medicamentos veterinários à base de isótopos radioativos;
- c) Aos aditivos para a alimentação animal na aceção do artigo 2.º, n.º 2, alínea a) do Regulamento (CE) n.º 1831/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁾;
- d) Aos medicamentos veterinários destinados a investigação e a desenvolvimento;
- e) Aos alimentos medicamentosos para animais e aos produtos intermédios para alimentação animal na aceção do artigo 3.º, n.º 2, alíneas a) e b), do Regulamento (UE) 2019/4.
8. O presente regulamento aplica-se, sem prejuízo das disposições nacionais em matéria de taxas, exceto no que se refere ao procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado.
9. Nenhuma disposição do presente regulamento impede um Estado-Membro de manter ou introduzir, no seu território, medidas nacionais de controlo que considere adequadas em matéria de estupefacientes e de substâncias psicotrópicas.

*Artigo 3.º***Conflito de leis**

1. Caso um medicamento veterinário referido no artigo 2.º, n.º 1 do presente regulamento seja também abrangido pelo âmbito de aplicação do Regulamento (UE) n.º 528/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾ ou do Regulamento (CE) n.º 1831/2003, e exista um conflito entre o presente regulamento e o Regulamento (UE) n.º 528/2012 ou o Regulamento (CE) n.º 1831/2003, prevalece o disposto no presente regulamento.
2. Para efeitos do disposto no n.º 1 do presente artigo a Comissão pode, sob a forma de atos de execução, adotar decisões sobre se um determinado medicamento ou grupo de medicamentos devem ser considerados medicamentos veterinários. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

*Artigo 4.º***Definições**

Para efeitos do presente regulamento, entende-se por:

- ⁽¹⁾ Regulamento (CE) n.º 1831/2003 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de setembro de 2003, relativo aos aditivos destinados à alimentação animal (JO L 268 de 18.10.2003, p. 29).
- ⁽²⁾ Regulamento (UE) n.º 528/2012 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 22 de maio de 2012, relativo à disponibilização no mercado e a utilização de produtos biocidas (JO L 167 de 27.6.2012, p. 1).

▼B

- 1) «Medicamento veterinário», qualquer substância ou associação de substâncias que satisfaça, pelo menos, uma das seguintes condições:
 - a) É apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais;
 - b) Destina-se a ser utilizada nos animais ou a ser-lhes administrada com vista a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas ao exercer uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica;
 - c) Destina-se a ser utilizada em animais para fazer um diagnóstico médico;
 - d) Destina-se a ser utilizada para a eutanásia de animais;
- 2) «Substância», qualquer matéria das seguintes origens:
 - a) Humana;
 - b) Animal;
 - c) Vegetal;
 - d) Química.
- 3) «Substância ativa», qualquer substância ou mistura de substâncias destinada a ser utilizada no fabrico de um medicamento veterinário que, quando utilizada na sua produção, se torna um princípio ativo desse medicamento;
- 4) «Excipiente», qualquer componente de um medicamento veterinário, exceto uma substância ativa ou materiais de acondicionamento;
- 5) «Medicamento veterinário imunológico», um medicamento veterinário destinado a ser administrado aos animais a fim de provocar uma imunidade ativa ou passiva ou a diagnosticar o seu estado de imunidade;
- 6) «Medicamento veterinário biológico», um medicamento veterinário que contém uma substância ativa que é biológica;
- 7) «Substância biológica», uma substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica e cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos, bem como o conhecimento do processo de fabrico e respetivo controlo;
- 8) «Medicamento veterinário de referência», um medicamento veterinário autorizado nos termos dos artigos 44.º, 47.º, 49.º, 52.º, 53.º ou 54.º, tal como previsto no artigo 5.º, n.º 1, com base num pedido submetido nos termos do artigo 8.º;
- 9) «Medicamento veterinário genérico», um medicamento veterinário que tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica que o medicamento veterinário de referência, e em relação ao qual a bioequivalência com o medicamento veterinário de referência foi demonstrada;
- 10) «Medicamento veterinário homeopático», um medicamento veterinário, produzido a partir de stocks homeopáticos, de acordo com um processo de fabrico homeopático descrito na Farmacopeia Europeia ou, quando dela não conste, nas farmacopeias utilizadas oficialmente nos Estados-Membros;

▼B

- 11) «Resistência aos antimicrobianos», a capacidade de microrganismos sobreviverem ou crescerem na presença de uma concentração de um agente antimicrobiano, a qual é geralmente suficiente para inibir ou matar microrganismos das mesmas espécies;
- 12) «Antimicrobiano», qualquer substância com uma ação direta nos microrganismos, utilizada no tratamento ou na prevenção de infeções ou de doenças infecciosas, incluindo os antibióticos, os antivíricos, os antifúngicos e os antiprotozoários;
- 13) «Antiparasitário», uma substância que mata ou interrompe o desenvolvimento de parasitas, utilizada para tratar ou prevenir uma infeção, uma infestação ou uma doença provocada ou transmitida por parasitas, incluindo substâncias com atividade repelente;
- 14) «Antibiótico», qualquer substância com uma ação direta nas bactérias, utilizada no tratamento ou prevenção de infeções ou de doenças infecciosas;
- 15) «Metafilaxia », a administração de um medicamento a um grupo de animais após ter sido estabelecido o diagnóstico de uma doença clínica em parte do grupo, com o objetivo de tratar os animais clinicamente doentes e de controlar a disseminação da doença a animais em estreito contacto e em risco, os quais podem estar já subclínicamente infetados;
- 16) «Profilaxia», a administração de um medicamento a um animal ou um grupo de animais antes de surgirem sinais clínicos de doença, a fim de prevenir a ocorrência da doença ou da infeção;
- 17) «Ensaio clínico», um estudo que visa analisar em condições de campo a segurança ou a eficácia de um medicamento veterinário, em condições normais de criação animal ou no âmbito de práticas veterinárias comuns para efeitos de obtenção de uma autorização de introdução no mercado ou de uma alteração da mesma;
- 18) «Estudo pré-clínico», um estudo não abrangido pela definição de ensaio clínico que visa investigar a segurança ou a eficácia de um medicamento veterinário para efeitos da obtenção de uma autorização de introdução no mercado ou de uma alteração da mesma;
- 19) «Relação benefício-risco», uma avaliação dos efeitos positivos do medicamento veterinário em relação aos seguintes riscos relacionados com a utilização desse medicamento:
 - a) Qualquer risco para a saúde dos animais ou humana relacionado com a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos veterinários;
 - b) Qualquer risco de efeitos indesejáveis para o ambiente;
 - c) Qualquer risco relacionado com o desenvolvimento de resistência;
- 20) «Denominação comum», a designação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) de uma substância, ou, se não existir, a designação comum habitual;
- 21) «Nome do medicamento veterinário», um nome de fantasia que não seja suscetível de se confundir 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;

▼B

- 22) «Dosagem», o teor de substâncias ativas num medicamento veterinário, expresso quantitativamente por unidade de dose, por unidade de volume ou por unidade de peso, consoante a forma farmacêutica;
- 23) «Autoridade competente», uma autoridade designada por um Estado-Membro nos termos do artigo 137.º;
- 24) «Rotulagem», a informação constante do acondicionamento primário ou do acondicionamento secundário;
- 25) «Acondicionamento primário», o recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto direto com o medicamento veterinário;
- 26) «Acondicionamento secundário», o acondicionamento em que o acondicionamento primário é colocado;
- 27) «Folheto informativo», a informação escrita sobre um medicamento veterinário para garantir o seu uso seguro e eficaz;
- 28) «Carta de acesso», um documento original, assinado pelo proprietário dos dados ou pelo seu representante, em que se declara que os dados podem ser utilizados em benefício do requerente no que se refere à relação com as autoridades competentes, pela Agência Europeia dos Medicamentos, criada pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004 (a «Agência») ou pela Comissão, para efeito do presente regulamento;
- 29) «Mercado limitado», um mercado para um dos seguintes tipos de medicamentos:
 - a) Medicamentos veterinários para o tratamento ou a prevenção de doenças que ocorrem com pouca frequência ou em zonas geográficas limitadas;
 - b) Medicamentos veterinários para espécies animais que não bovinos, ovinos para produção de carne, suínos, galinhas, cães e gatos;
- 30) «Farmacovigilância», a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção de suspeitas de eventos adversos ou qualquer outro problema relacionado com um medicamento;
- 31) «Dossiê principal do sistema de farmacovigilância», uma descrição pormenorizada do sistema de farmacovigilância utilizado pelo titular da autorização de introdução no mercado no que diz respeito a um ou vários medicamentos veterinários autorizados;
- 32) «Controlo», qualquer tarefa executada por uma autoridade competente para a verificação da conformidade com o presente regulamento;
- 33) «Receita médico-veterinária», um documento emitido por um médico veterinário no qual este prescreve um ou mais medicamentos veterinários ou medicamentos para uso humano para utilização em animais;
- 34) «Intervalo de segurança», período mínimo entre a última administração de um medicamento veterinário a um animal e a produção de alimentos provenientes desse animal e que é necessário, em condições normais de utilização, para garantir que esses alimentos não contêm resíduos em quantidades prejudiciais para a saúde pública;
- 35) «Colocação no mercado», a primeira disponibilização de um medicamento veterinário na totalidade do mercado da União ou em um ou mais Estados-Membros, consoante o caso;

▼B

- 36) «Distribuição por grosso», qualquer atividade que consista no abastecimento, na posse, no fornecimento ou na exportação de medicamentos veterinários, a título oneroso ou gratuito, excluindo a venda a retalho de medicamentos veterinários ao público;
- 37) «Espécies aquáticas», as espécies referidas no artigo 4.º, n.º 3, do Regulamento (UE) 2016/429 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽³⁾;
- 38) «Animais produtores de géneros alimentícios», animais produtores de géneros alimentícios, na aceção do artigo 2.º, alínea b), do Regulamento (CE) n.º 470/2009;
- 39) «Alteração», uma modificação dos termos de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário, na aceção do artigo 36.º.
- 40) «Publicidade dos medicamentos veterinários»: qualquer forma de representação de medicamentos veterinários com o objetivo de promover o fornecimento, a distribuição, a venda, a prescrição ou a utilização de medicamentos veterinários, incluindo também o fornecimento de amostras e patrocínios;
- 41) «Processo de gestão de sinais», um processo de vigilância ativa dos dados de farmacovigilância dos medicamentos veterinários, a fim de avaliar os dados de farmacovigilância e determinar se existe qualquer alteração na relação benefício-risco desses medicamentos veterinários, com vista à deteção de riscos para a saúde animal ou pública ou para o ambiente;
- 42) «Potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente», uma situação em que existe uma probabilidade significativamente elevada de que um perigo grave resultante da utilização de um medicamento veterinário afete a saúde humana ou animal ou o ambiente;
- 43) «Medicamento veterinário para terapias inovadoras»:
- a) Um medicamento veterinário especificamente concebido para a terapia genética, a medicina regenerativa, a engenharia de tecidos, a terapia de produtos sanguíneos, a fagoterapia;
 - b) Um medicamento veterinário resultante das nanotecnologias; ou
 - c) qualquer outro tratamento que seja considerado como domínio emergente na medicina veterinária;
- 44) «Unidade epidemiológica», uma unidade epidemiológica na aceção do artigo 4.º, ponto 39, do Regulamento (UE) 2016/429.

⁽³⁾ Regulamento (UE) 2016/429 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de março de 2016, relativo às doenças animais transmissíveis e que altera e revoga determinados atos no domínio da saúde animal («Lei da Saúde Animal») (JO L 84 de 31.3.2016, p. 1).



CAPÍTULO II

AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO – DISPOSIÇÕES GERAIS E REGRAS RELATIVAS AOS PEDIDOS

Secção 1

Disposições gerais

Artigo 5.º

Autorizações de introdução no mercado

1. Um medicamento veterinário só pode ser introduzido no mercado quando uma autoridade competente ou a Comissão, consoante o caso, tiverem concedido uma autorização de introdução no mercado para esse medicamento nos termos dos artigos 44.º, 47.º, 49.º, 52.º, 53.º ou 54.º.
2. A autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário é válida por um período ilimitado de tempo.
3. As decisões de concessão, recusa, suspensão, revogação ou modificação através de uma alteração da autorização de introdução no mercado devem ser divulgadas ao público.
4. Uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário só pode ser concedida a um requerente estabelecido na União. O requisito de estar estabelecido na União é igualmente aplicável aos titulares de autorizações de introdução no mercado.
5. Uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário destinado a uma ou mais espécies animais produtoras de géneros alimentícios só pode ser concedida se a substância farmacologicamente ativa estiver autorizada de acordo com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 e os atos nele baseados para as espécies animais abrangidas.
6. No caso dos medicamentos veterinários destinados a animais mantidos exclusivamente como animais de companhia – animais em aquários ou lagos, peixes ornamentais, aves ornamentais, pombos-correio, animais de terrário, pequenos roedores, furões e coelhos – os Estados-Membros podem permitir derrogações do presente artigo, desde que tais medicamentos veterinários não sejam medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária e que tenham sido adotadas no Estado-Membro todas as medidas necessárias para impedir a utilização não autorizada desses medicamentos veterinários noutros animais.

Artigo 6.º

Submissão de pedidos de autorização de introdução no mercado

1. Os pedidos de autorizações de introdução no mercado devem ser submetidos à autoridade competente quando digam respeito à concessão de autorizações de introdução no mercado em conformidade com um dos seguintes procedimentos:
 - a) O procedimento nacional previsto nos artigos 46.º e 47.º;
 - b) O procedimento descentralizado previsto nos artigos 48.º e 49.º;
 - c) O procedimento de reconhecimento mútuo previsto nos artigos 51.º e 52.º;
 - d) O procedimento de reconhecimento subsequente previsto no artigo 53.º.
2. Os pedidos de autorizações de introdução no mercado devem ser submetidos à Agência quando digam respeito à concessão de autorizações de introdução no mercado em conformidade com o procedimento centralizado previsto nos artigos 42.º a 45.º.

▼B

3. Os pedidos a que se referem os n.ºs 1 e 2 devem ser submetidos por via eletrónica e devem ser utilizados os formatos disponibilizados pela Agência.
4. O requerente é responsável pela exatidão das informações e dos documentos apresentados no que respeita ao seu pedido.
5. No prazo de 15 dias a contar da receção do pedido, a autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, devem comunicar ao requerente se toda a informação e documentos exigidos nos termos do artigo 8.º foram apresentados e se o pedido é válido.
6. Se a autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, considerar que o pedido está incompleto, deve informar o requerente e fixar um prazo para a apresentação das informações e dos documentos em falta. Se o requerente não apresentar as informações e os documentos em falta no prazo fixado, o pedido será considerado como tendo sido retirado.
7. Se o requerente não apresentar a tradução correta dos documentos exigidos no prazo de seis meses após ter recebido as informações a que se referem os artigos 49.º, n.º 7, 52.º, n.º 8 ou 53.º, n.º 2, o pedido será considerado como tendo sido retirado.

*Artigo 7.º***Línguas**

1. O resumo das características do medicamento veterinário e as informações constantes do rótulo e do folheto informativo devem ser redigidos numa língua ou nas línguas oficiais do Estado-Membro em que o medicamento veterinário é disponibilizado no mercado, salvo decisão em contrário do Estado-Membro.
2. Os medicamentos veterinários podem ser rotulados em vários idiomas.

*Secção 2***Requisitos relativos ao dossiê***Artigo 8.º***Dados a apresentar com o pedido**

1. Um pedido de autorização de introdução no mercado deve conter:
 - a) As informações indicadas no anexo I;
 - b) Documentação técnica necessária para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento veterinário em conformidade com os requisitos estabelecidos no anexo II;
 - c) Um resumo do dossiê principal do sistema de farmacovigilância.
2. Se o pedido disser respeito a medicamentos veterinários antimicrobianos, devem ser apresentados, além das informações, dos documentos técnicos e do resumo a que se refere o n.º 1, os seguintes elementos:

▼B

- a) Documentação sobre os riscos diretos ou indiretos para a saúde pública ou animal ou para o ambiente da utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais;
- b) Informações sobre medidas de mitigação dos riscos para limitar o desenvolvimento da resistência aos antimicrobianos relacionada com a utilização do medicamento veterinário.

3. Se o pedido disser respeito a um medicamento veterinário destinado a animais produtores de géneros alimentícios e que contenha substâncias farmacologicamente ativas que não estejam autorizadas em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 e em todos os atos adotados com base no mesmo para a espécie animal em causa, deve ser apresentado, para além das informações, dos documentos técnicos e do resumo a que se refere o n.º 1 do presente artigo, um documento que certifique que foi submetido à Agência um pedido válido de estabelecimento de limites máximos de resíduos, em conformidade com o referido regulamento.

4. O n.º 3 do presente artigo não se aplica aos medicamentos veterinários destinados a animais da espécie equina que foram declarados como não sendo destinados a abate para consumo humano no documento de identificação único vitalício referido no artigo 114.º, n.º 1, alínea c), do Regulamento (UE) 2016/429 e em todos os atos nele baseados, e as substâncias ativas contidas nesses medicamentos veterinários não estão autorizadas nos termos do Regulamento (CE) n.º 470/2009 nem nos termos dos atos nele baseados.

5. Se o pedido disser respeito a medicamentos veterinários que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados na aceção do artigo 2.º da Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho⁽⁴⁾, o pedido deve, para além das informações, dos documentos técnicos e do resumo a que se refere o n.º 1 do presente artigo, ser acompanhado:

- a) De uma cópia da autorização escrita da autoridade competente para a libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados para fins de investigação ou de desenvolvimento, como previsto na parte B da Diretiva 2001/18/CEE;
- b) De documentação técnica completa com as informações requeridas nos anexos III e IV da Diretiva 2001/18/CE;
- c) Da avaliação do risco ambiental em conformidade com os princípios estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE; e
- d) Dos resultados de quaisquer pesquisas realizadas para efeitos de investigação ou desenvolvimento.

6. Se o pedido for submetido em conformidade com o procedimento nacional previsto nos artigos 46.º e 47.º, o requerente deve, para além das informações, dos documentos técnicos e do resumo a que se refere o n.º 1 do presente artigo, apresentar uma declaração afirmando que não submeteu um pedido de autorização de introdução no mercado para o mesmo medicamento veterinário noutro Estado-Membro ou na União, e, se for caso disso, que não foi concedida uma autorização de introdução no mercado noutro Estado-Membro ou na União.

⁽⁴⁾ Diretiva 2001/18/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 12 de março de 2001, relativa à libertação deliberada no ambiente de organismos geneticamente modificados e que revoga a Diretiva 90/220/CEE do Conselho (JO L 106 de 17.4.2001, p. 1).



Secção 3

Ensaaios clínicos

Artigo 9.º

Ensaaios clínicos

1. Os pedidos de autorização de ensaios clínicos devem ser submetidos a uma autoridade competente do Estado-Membro onde o ensaio clínico deverá ocorrer, de acordo com a legislação nacional aplicável.
2. A autorização dos ensaios clínicos deve ser subordinada à condição de os animais produtores de géneros alimentícios utilizados nos ensaios clínicos ou os seus produtos não entrarem na cadeia alimentar, a menos que tenha sido previsto, pela autoridade competente, um intervalo de segurança adequado.
3. A autoridade competente emite uma decisão de autorização ou de recusa do ensaio clínico no prazo de 60 dias a contar da receção de um pedido válido.
4. Os ensaios clínicos devem ser realizados tendo em devida conta as orientações internacionais em matéria de boas práticas clínicas da Cooperação internacional para a harmonização dos requisitos técnicos para o registo dos medicamentos veterinários) (VICH).
5. Os dados provenientes dos resultados dos ensaios clínicos devem ser apresentados com o pedido de autorização de introdução no mercado para efeitos da apresentação da documentação referida no artigo 8.º, n.º 1, alínea b).
6. Os dados provenientes de ensaios clínicos realizados fora da União só podem ser tomados em consideração na avaliação de um pedido de autorização de introdução no mercado se esses ensaios tiverem sido concebidos, executados e comunicados em conformidade com as orientações internacionais em matéria de boas práticas clínicas da VICH.

Secção 4

Rotulagem e folheto informativo

Artigo 10.º

Rotulagem do acondicionamento primário dos medicamentos veterinários

1. O acondicionamento primário de um medicamento veterinário deve conter as informações que se seguem, e, nos termos do artigo 11.º, n.º 4, apenas estas:
 - a) O nome do medicamento veterinário, seguido da dosagem e da forma farmacêutica;
 - b) A indicação das substâncias ativas, 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;
 - c) O número do lote, precedido da menção «Lot»;
 - d) O nome ou firma ou logótipo do titular da autorização de introdução no mercado;
 - e) As espécies alvo;
 - f) O prazo de validade, no formato «mm/aaaa», precedido da abreviatura «Exp.»;
 - g) Precauções especiais de conservação, se necessário;

▼B

- h) Via de administração; e
 - i) Se for caso disso, o intervalo de segurança, ainda que tal intervalo seja igual a zero.
2. As informações referidas no n.º 1 do presente artigo devem figurar em caracteres claramente legíveis e facilmente compreensíveis, ou abreviaturas ou pictogramas comuns em toda a União, de acordo com o estipulado no artigo 17.º, n.º 2.
3. Não obstante o disposto no n.º 1, os Estados-Membros podem decidir que, no acondicionamento primário de um medicamento veterinário disponibilizado no seu território, deve ser acrescentado um código de identificação à informação exigida no n.º 1.

*Artigo 11.º***Rotulagem do acondicionamento secundário dos medicamentos veterinários**

1. O acondicionamento secundário de um medicamento veterinário deve conter apenas as informações a seguir enumeradas e apenas estas:
- a) As informações referidas no artigo 10.º, n.º 1;
 - b) O conteúdo em peso, volume ou número de unidades de acondicionamento primário do medicamento veterinário;
 - c) Um aviso de que o medicamento veterinário deve ser mantido fora da vista e do alcance das crianças;
 - d) Um aviso de que o medicamento veterinário é de «Uso veterinário»;
 - e) Sem prejuízo do disposto no artigo 14.º, n.º 4, uma recomendação para que o folheto informativo seja lido;
 - f) No caso de medicamentos veterinários homeopáticos, a menção «medicamento veterinário homeopático»;
 - g) No caso de medicamentos veterinários não sujeitos a receita médico-veterinária, a indicação ou indicações;
 - h) O número da autorização de introdução no mercado.
2. Os Estados-Membros podem decidir que, no acondicionamento secundário de um medicamento veterinário disponibilizado no seu território, deve ser acrescentado um código de identificação às informações exigidas no n.º 1. Esse código pode ser utilizado para substituir o número da autorização de introdução no mercado a que se refere o n.º 1, alínea h).
3. As informações referidas no n.º 1 do presente artigo devem figurar em caracteres facilmente legíveis e claramente compreensíveis, ou abreviaturas ou pictogramas comuns em toda a União, de acordo com o estipulado no artigo 17.º, n.º 2.
4. Quando não haja acondicionamento secundário, toda a informação a que se referem os n.ºs 1 e 2 deve constar do acondicionamento primário.

*Artigo 12.º***Rotulagem de pequenas unidades de acondicionamento primário de medicamentos veterinários**

1. Em derrogação ao disposto no artigo 10.º, as pequenas unidades de acondicionamento primário que sejam demasiado pequenas para conter a informação num formato legível a que se refere aquele artigo devem conter as seguintes informações e apenas estas:
- a) O nome do medicamento veterinário;

▼B

- b) A composição quantitativa das substâncias ativas;
 - c) O número do lote, precedido da menção «Lot»;
 - d) O prazo de validade, no formato «mm/aaaa», precedido da abreviatura «Exp.».
2. As unidades de acondicionamento primário referidas no n.º 1 do presente artigo devem apresentar um acondicionamento secundário que contenha a informação requerida no artigo 11.º, n.ºs 1, 2 e 3.

*Artigo 13.º***Informação adicional sobre o acondicionamento primário ou acondicionamento secundário dos medicamentos veterinários**

Em derrogação ao disposto nos artigos 10.º, n.º 1, 11.º, n.º 1, e 12.º, n.º 1, os Estados-Membros podem, no seu território e a pedido do requerente, permitir a esse requerente incluir no acondicionamento primário ou acondicionamento secundário de um medicamento veterinário informações adicionais úteis que sejam compatíveis com o resumo das características do medicamento veterinário, e que não seja uma publicidade a um medicamento veterinário.

*Artigo 14.º***Folheto informativo dos medicamentos veterinários**

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve disponibilizar de forma facilmente acessível um folheto informativo para cada medicamento veterinário. Do folheto informativo devem constar, pelo menos, as seguintes informações:
- a) O 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 da autorização de introdução;
 - b) O nome do medicamento veterinário, seguido da dosagem e da forma farmacêutica;
 - c) A composição qualitativa e quantitativa da substância ou substâncias ativas;
 - d) As espécies alvo, a dose em função de cada espécie, o modo e a via de administração, bem como, se necessário, as indicações para uma administração correta;
 - e) As indicações;
 - f) As contraindicações e os eventos adversos;
 - g) Se for caso disso, o intervalo de segurança, ainda que tal intervalo seja igual a zero;
 - h) Precauções especiais de conservação, se necessário;
 - i) Informações essenciais para a segurança ou para a proteção da saúde, incluindo as precauções especiais relacionadas com a utilização e quaisquer outras advertências;
 - j) Informações sobre os sistemas de recolha a que se refere o artigo 117.º e que sejam aplicáveis ao medicamento veterinário em causa;
 - k) O número da autorização de introdução no mercado;
 - l) Dados de contacto do titular da autorização de introdução no mercado ou do seu representante, conforme aplicável, para a comunicação de suspeitas de eventos adversos;
 - m) Classificação do medicamento veterinário nos termos previstos no artigo 34.º.

▼B

2. O folheto informativo pode conter informações suplementares relativas à distribuição, posse ou quaisquer precauções necessárias em conformidade com a autorização de introdução no mercado, desde que sejam informações não promocionais. Essas informações suplementares mencionadas devem figurar no folheto informativo, claramente separadas das informações referidas no n.º 1.

3. O folheto informativo deve ser redigido e estruturado de modo legível, claro e compreensível, em termos que o público em geral possa compreender. Os Estados-Membros podem decidir que deve ser disponibilizado em papel ou por via eletrónica, ou em ambos os formatos.

4. Em derrogação ao disposto no n.º 1, as informações exigidas em conformidade com o presente artigo podem, em alternativa, ser fornecidas no acondicionamento do medicamento veterinário.

*Artigo 15.º***Requisitos gerais respeitantes às informações sobre o medicamento**

As informações referidas nos artigos 10.º a 14.º devem estar em conformidade com o resumo das características do medicamento veterinário, tal como previsto no artigo 35.º.

*Artigo 16.º***Folheto informativo de medicamentos veterinários homeopáticos registados**

Em derrogação ao disposto no artigo 14.º, n.º 1, o folheto informativo dos medicamentos veterinários homeopáticos registados em conformidade com o artigo 86.º deve conter, pelo menos, as seguintes informações:

- a) Denominação científica do ou dos stocks, seguida do grau de diluição utilizando os símbolos da Farmacopeia Europeia ou, na sua falta, das farmacopeias utilizadas oficialmente nos Estados-Membros;
- b) Nome ou firma e domicílio ou sede social do titular do registo e, se for caso disso, do fabricante;
- c) Modo de administração e, se necessário, via de administração;
- d) Forma farmacêutica;
- e) Precauções especiais de conservação, se necessário;
- f) Espécies alvo e, se for caso disso, a dose para cada uma dessas espécies;
- g) Uma advertência especial no caso de o medicamento veterinário homeopático assim o exigir;
- h) O número de registo;
- i) O intervalo de segurança, se for caso disso;
- j) A indicação «medicamento veterinário homeopático».

▼B*Artigo 17.º***Competências de execução no que diz respeito à presente Secção**

1. A Comissão, conforme aplicável e sob a forma de atos de execução, estabelece regras uniformes sobre o código de identificação referido nos artigos 10.º, n.º 3) e 11, n.º 2. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.
2. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota uma lista de abreviaturas e pictogramas comuns em toda a União a utilizar para efeitos dos artigos 10.º, n.º 2, e 11.º, n.º 3. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.
3. A Comissão, sob a forma de atos de execução, estabelece regras uniformes para as dimensões das pequenas unidades de acondicionamento primário a que se refere o artigo 12.º. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

Secção 5

Requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos veterinários genéricos, híbridos e que contenham associações de substâncias, e a pedidos com base num consentimento informado e em dados bibliográficos*Artigo 18.º***Medicamentos veterinários genéricos**

1. Em derrogação ao disposto no artigo 8.º, n.º 1, alínea b), não será obrigatório que um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário genérico inclua a documentação sobre a segurança e a eficácia se estiverem preenchidas todas as seguintes condições:
 - a) Os estudos de biodisponibilidade tiverem demonstrado a bioequivalência de um medicamento veterinário genérico com o medicamento veterinário de referência ou tiver sido apresentada uma justificação sobre a razão pela qual esses estudos não foram realizados;
 - b) O pedido preenche os requisitos estabelecidos no anexo II;
 - c) O requerente demonstrar que o pedido diz respeito a um medicamento veterinário genérico de um medicamento veterinário de referência para o qual o período de proteção da documentação técnica, estabelecido nos artigos 39.º e 40.º, terminou ou terminará em menos de dois anos.
2. Se a substância ativa de um medicamento veterinário genérico consistir em sais, ésteres, éteres, isómeros e misturas de isómeros, complexos ou derivados que difiram da substância ativa utilizada no medicamento veterinário de referência, deve ser considerada como a mesma

▼B

substância ativa utilizada no medicamento veterinário de referência, a menos que difira significativamente no que se refere a propriedades relacionadas com a segurança ou a eficácia. Quando diferir significativamente no que se refere a essas propriedades, o requerente deve apresentar informações suplementares a fim de comprovar a segurança ou a eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados da substância ativa autorizada do medicamento veterinário de referência.

3. Quando forem apresentadas várias formas farmacêuticas orais de libertação imediata de um medicamento veterinário genérico, devem ser consideradas como a mesma forma farmacêutica.

4. Se o medicamento veterinário de referência não tiver sido autorizado no Estado-Membro em que o pedido relativo ao medicamento veterinário genérico é submetido, ou se o pedido for submetido nos termos do artigo 42.º, n.º 4, e o medicamento veterinário de referência tiver sido autorizado num Estado-Membro, o requerente deve indicar no pedido qual o Estado-Membro em que o medicamento veterinário de referência foi autorizado.

5. A autoridade competente ou a Agência podem, conforme aplicável, solicitar informações sobre o medicamento veterinário de referência à autoridade competente do Estado-Membro em que foi autorizado. Essas informações devem ser comunicadas à entidade requerente no prazo de 30 dias a contar da data de receção do pedido.

6. O resumo das características do medicamento veterinário genérico deve ser essencialmente similar ao do medicamento veterinário de referência. No entanto, esse requisito não é aplicável às partes do resumo das características do medicamento veterinário de referência relativas a indicações ou formas farmacêuticas que ainda estão abrangidas pelo direito das patentes na altura em que o medicamento veterinário genérico é autorizado.

7. No caso da autorização de introdução no mercado para o medicamento veterinário de referência ter sido concedida antes de 1 de outubro de 2005, a autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, podem exigir que o requerente apresente dados de segurança sobre os potenciais riscos que o medicamento veterinário genérico representa para o ambiente.

*Artigo 19.º***Medicamentos veterinários híbridos**

1. Em derrogação ao disposto no artigo 18.º, n.º 1, devem ser exigidos os resultados dos estudos pré-clínicos ou dos ensaios clínicos adequados quando o medicamento veterinário não apresentar todas as características de um medicamento veterinário genérico devido a um ou mais dos seguintes motivos:

▼B

- a) Existirem alterações na substância ou substâncias ativas, nas indicações terapêuticas, na dosagem, na forma farmacêutica ou na via de administração do medicamento veterinário genérico em relação ao medicamento veterinário de referência;
- b) Não puderem ser utilizados estudos de biodisponibilidade para demonstrar a bioequivalência com o medicamento veterinário de referência; ou
- c) Existirem diferenças no que diz respeito às matérias-primas ou aos processos de fabrico entre o medicamento veterinário biológico e o medicamento veterinário biológico de referência.

2. Os estudos pré-clínicos ou ensaios clínicos para um medicamento veterinário híbrido podem ser realizados com lotes de medicamentos veterinários de referência autorizados na União ou num país terceiro.

O requerente deve demonstrar que o medicamento veterinário de referência autorizado num país terceiro, foi autorizado em conformidade com requisitos equivalentes aos estabelecidos na União para o medicamento veterinário de referência e que são de tal modo semelhantes que podem substituir-se mutuamente nos ensaios clínicos.

*Artigo 20.º***Medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias**

Em derrogação ao disposto no artigo 8.º, n.º 1, alínea b), no caso de medicamentos veterinários que contenham substâncias ativas utilizadas na composição de medicamentos veterinários autorizados não será obrigatório fornecer dados de segurança e eficácia relativos a cada substância ativa.

*Artigo 21.º***Pedido com base num consentimento informado**

Em derrogação ao disposto no artigo 8.º, n.º 1, alínea b), o requerente de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário não é ser obrigado a apresentar a documentação técnica relativa à qualidade, à segurança e à eficácia, se esse requerente demonstrar, através de uma carta de acesso, que está autorizado a utilizar essa documentação apresentada relativamente ao medicamento veterinário já autorizado.

*Artigo 22.º***Pedido com base em dados bibliográficos**

1. Em derrogação ao disposto no artigo 8.º, n.º 1, alínea b), o requerente não deve ser obrigado a apresentar a documentação relativa à segurança e eficácia se esse requerente demonstrar que as substâncias ativas do medicamento veterinário têm um uso veterinário bem estabelecido na União há, pelo menos, 10 anos, que a sua eficácia está documentada e que proporcionam um nível de segurança aceitável.

2. O pedido deve preencher os requisitos estabelecidos no anexo II.



Secção 6

Autorizações de introdução no mercado relativas a mercados limitados e em circunstâncias excepcionais

Artigo 23.º

Pedidos relativos a mercados limitados

1. Em derrogação ao disposto no artigo 8.º, n.º 1, alínea b), o requerente não será obrigado a apresentar a documentação completa relativa à segurança ou à eficácia requerida nos termos do anexo II se estiverem preenchidas todas as seguintes condições:

- a) Os benefícios para a saúde animal ou pública da disponibilidade no mercado do medicamento veterinário superam os riscos inerentes ao facto de certos documentos não terem sido apresentados;
- b) O requerente fornece a prova de que o medicamento veterinário se destina a um mercado limitado.

2. Caso tenha sido concedida uma autorização de introdução no mercado a um medicamento veterinário nos termos do presente artigo, o resumo das características do medicamento deve mencionar claramente que, devido à falta de dados completos de segurança ou eficácia, apenas foi efetuada uma avaliação limitada da segurança ou eficácia.

Artigo 24.º

Validade de uma autorização de introdução no mercado para um mercado limitado e procedimento para o seu reexame

1. Em derrogação ao disposto no artigo 5.º, n.º 2, uma autorização de introdução no mercado para um mercado limitado é válida por um prazo de cinco anos.

2. Antes do termo do prazo de cinco anos previsto no n.º 1 do presente artigo, as autorizações de introdução no mercado para um mercado limitado concedidas em conformidade com o artigo 23.º devem ser reexaminadas com base num pedido do titular dessa autorização de introdução no mercado. Esse pedido deve incluir uma avaliação atualizada da relação benefício-risco.

3. O titular de uma autorização de introdução no mercado para um mercado limitado deve submeter um pedido de reexame à autoridade competente que concedeu a autorização ou à Agência, conforme aplicável, pelo menos seis meses antes de expirar o prazo de validade de cinco anos previsto no n.º 1 do presente artigo. O pedido de reexame deve limitar-se a demonstrar que as condições referidas no artigo 23.º, n.º 1, continuam a ser cumpridas.

4. Quando um pedido de reexame tiver sido submetido, a autorização de introdução no mercado para um mercado limitado permanece válida até que uma decisão tenha sido adotada pela autoridade competente ou pela Comissão, conforme aplicável.

5. A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, devem avaliar os pedidos de reexame e de prorrogação da validade da autorização de introdução no mercado.

Com base nessa avaliação, caso a relação benefício-risco se mantenha positiva, a autoridade competente ou a Comissão, conforme aplicável, prorrogam a validade da autorização de introdução no mercado por períodos adicionais de cinco anos.

▼B

6. A autoridade competente ou a Comissão, conforme aplicável, podem, em qualquer momento, conceder uma autorização de introdução no mercado válida por um período ilimitado no que diz respeito a um medicamento veterinário autorizado para um mercado limitado, desde que o titular da autorização de introdução no mercado para um mercado limitado apresente os dados em falta relativos à segurança ou eficácia referidos no artigo 23.º, n.º 1.

*Artigo 25.º***Pedidos em circunstâncias excepcionais**

Em derrogação ao disposto no artigo 8.º, n.º 1, alínea b), em circunstâncias excepcionais relacionadas com a saúde animal ou pública, um requerente pode apresentar um pedido que não satisfaça todos os requisitos dessa alínea, sendo que os benefícios para a saúde animal ou pública decorrentes da disponibilidade imediata no mercado do medicamento veterinário em causa prevalecem sobre os riscos inerentes ao facto de determinados documentos de qualidade, segurança ou eficácia não terem sido fornecidos. Nesse caso, o requerente deve demonstrar que, por razões objetivas e comprováveis, determinada documentação relativa à qualidade, à segurança ou à eficácia exigida em conformidade com o anexo II não pode ser fornecida.

*Artigo 26.º***Termos da autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais**

1. Nas circunstâncias excepcionais referidas no artigo 25.º, uma autorização de introdução no mercado pode ser concedida sujeita a um ou mais dos seguintes requisitos para o titular da autorização de introdução no mercado:

- a) A obrigação de incluir condições ou restrições, em particular relativamente à segurança do medicamento veterinário;
- b) A obrigação de notificar as autoridades competentes, ou a Agência, conforme aplicável, de qualquer evento adverso associado à utilização do medicamento veterinário;
- c) A obrigação de realização de estudos após autorização.

2. Sempre que um medicamento veterinário tenha recebido uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o presente artigo, o resumo das características do medicamento deve mencionar claramente que, devido à falta de dados completos de qualidade, segurança ou eficácia, apenas foi efetuada uma avaliação limitada da qualidade, segurança ou eficácia.

*Artigo 27.º***Validade de uma autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais e procedimento para o seu reexame**

1. Em derrogação ao disposto no artigo 5.º, n.º 2, uma autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais será válida pelo prazo de um ano.

2. Antes do termo do prazo de validade de um ano referido no n.º 1 do presente artigo, as autorizações de introdução no mercado concedidas em conformidade com os artigos 25.º e 26.º devem ser reexaminadas com base num pedido do titular dessa autorização de introdução no mercado. Esse pedido deve incluir uma avaliação atualizada da relação benefício-risco.

▼B

3. O titular da autorização de introdução no mercado em circunstâncias excepcionais deve apresentar um pedido de reexame à autoridade competente que concedeu a autorização ou à Agência, conforme aplicável, pelo menos três meses antes de expirar o prazo de validade de um ano previsto no n.º 1. O pedido de reexame deve limitar-se a demonstrar que as condições excepcionais relacionadas com a saúde pública e a saúde animal continuam a verificar-se.

4. Quando um pedido de reexame tiver sido submetido, a autorização de introdução no mercado permanece válida até que uma decisão tenha sido adotada pela autoridade competente ou pela Comissão, conforme aplicável.

5. A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, devem avaliar o pedido.

Com base nessa avaliação, caso a relação benefício-risco se mantenha positiva, a autoridade competente ou a Comissão, conforme aplicável, prorrogam a validade da autorização de introdução no mercado por um ano.

6. A autoridade competente ou a Comissão podem, conforme aplicável, conceder em qualquer altura uma autorização de introdução no mercado válida por um período ilimitado no que diz respeito a um medicamento veterinário autorizado nos termos dos artigos 25.º e 26.º, desde que o titular da autorização de introdução no mercado apresente os dados em falta relativos à qualidade, segurança ou eficácia referidos no artigo 25.º.

Secção 7

Exame dos pedidos e base para a concessão de autorizações de introdução no mercado

Artigo 28.º

Exame dos pedidos

1. A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, a quem o pedido foi submetido em conformidade com o artigo 6.º deve:

- a) Verificar se os dados apresentados estão em conformidade com os requisitos estabelecidos no artigo 8.º;
- b) Avaliar o medicamento veterinário no que respeita à documentação fornecida relativa à qualidade, à segurança e à eficácia;
- c) Elaborar uma conclusão sobre a relação benefício-risco do medicamento veterinário.

2. No decorrer do processo de exame dos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, tal como referidos no artigo 8.º, n.º 5 do presente regulamento, a Agência deve proceder às consultas necessárias com os organismos criados pela União ou pelos Estados-Membros em conformidade com a Diretiva 2001/18/CE.



Artigo 29.º

Solicitações a laboratórios no decurso do exame dos pedidos

1. A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, que examina o pedido pode exigir que o requerente forneça ao laboratório de referência da União Europeia, a um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou a um laboratório que um Estado-Membro tenha designado para o efeito, as amostras necessárias a fim de:

- a) Testar o medicamento veterinário, as suas matérias primas e, se necessário, os seus produtos intermédios ou outros componentes, por forma a certificar-se de que os métodos de controlo utilizados pelo fabricante e descritos no pedido são satisfatórios;
- b) Verificar, no caso de medicamentos veterinários destinados a animais produtores de géneros alimentícios, que o método de deteção analítico proposto pelo requerente para os ensaios de depleção de resíduos é satisfatório e adequado detetar a presença de resíduos, especialmente aqueles que excedem o limite máximo de resíduos da substância farmacologicamente ativa estabelecido pela Comissão em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 e para os controlos oficiais de animais e produtos de origem animal em conformidade com o Regulamento (UE) 2017/625.

2. Os prazos previstos nos artigos 44.º, 47.º, 49.º, 52.º e 53.º devem ser suspensos até que as amostras solicitadas em conformidade com o n.º 1 do presente artigo tenham sido fornecidas.

Artigo 30.º

Informações sobre os fabricantes em países terceiros

A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, a que o pedido tiver sido submetido nos termos do artigo 6.º deve certificar-se, através do processo previsto nos artigos 88.º, 89.º e 90.º, que os fabricantes de medicamentos veterinários estabelecidos em países terceiros estão em condições de fabricar o medicamento em causa ou de efetuar os testes de controlo de acordo com os métodos descritos na documentação apresentada em apoio do pedido em conformidade com o artigo 8.º, n.º 1. A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, podem solicitar à autoridade relevante que apresente informações para se assegurarem que os fabricantes de medicamentos veterinários estão aptos a realizar as atividades referidas no presente artigo.

Artigo 31.º

Informações complementares do requerente

Se a documentação apresentada em apoio do pedido for insuficiente, a autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, à qual o pedido foi submetido nos termos do artigo 6.º, deve informar o requerente. A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, deve solicitar ao requerente que apresente a informação adicional dentro de um determinado prazo. Nesse caso, os prazos previstos nos artigos 44.º, 47.º, 49.º, 52.º e 53.º devem ser suspensos até a informação adicional ser prestada.

▼B*Artigo 32.º***Retirada de pedidos**

1. Um requerente pode retirar o seu pedido de autorização de introdução no mercado submetido a uma autoridade competente ou à Agência, conforme aplicável, em qualquer momento antes de a decisão a que se referem os artigos 44.º, 47.º, 49.º, 52.º ou 53.º ter sido adotada.
2. Se um requerente retirar o seu pedido de autorização de introdução no mercado submetido a uma autoridade competente ou à Agência, conforme aplicável, antes da avaliação do pedido referida no artigo 28.º ter sido concluída, o requerente deve comunicar as razões que o levaram a tal à autoridade competente ou à Agência, conforme aplicável, à qual foi submetido o pedido nos termos do artigo 6.º.
3. A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, devem disponibilizar publicamente a informação de que o pedido foi retirado, juntamente com o relatório ou o parecer, consoante o caso, se já elaborado, depois de suprimidas todas as informações comerciais confidenciais.

*Artigo 33.º***Resultado da avaliação**

1. A autoridade competente ou a Agência, conforme aplicável, que examinar o pedido em conformidade com o artigo 28.º deve elaborar, respetivamente, um relatório de avaliação ou um parecer. Em caso de avaliação favorável, o relatório de avaliação ou o parecer deve incluir o seguinte:
 - a) Um resumo das características do medicamento veterinário, contendo as informações previstas no artigo 35.º;
 - b) A exposição pormenorizada de quaisquer condições ou restrições a impor no que diz respeito ao fornecimento ou à utilização eficaz e em segurança do medicamento veterinário em causa, incluindo a classificação de um medicamento veterinário em conformidade com o artigo 34.º;
 - c) O texto da rotulagem e do folheto informativo referidos nos artigos 10.º a 14.º.
2. No caso de uma avaliação desfavorável, o relatório de avaliação ou o parecer a que se refere o n.º 1 deve conter a justificação das suas conclusões.

*Artigo 34.º***Classificação de medicamentos veterinários**

1. A autoridade competente ou a Comissão, conforme aplicável, que conceder a autorização de introdução no mercado a que se refere o artigo 5.º, n.º 1, deve classificar os seguintes medicamentos veterinários como sujeitos a receita médico-veterinária:
 - a) Medicamentos veterinários que contêm estupefacientes ou substâncias psicotrópicas, ou substâncias frequentemente utilizadas no fabrico ilícito desses estupefacientes ou substâncias, incluindo os abrangidos pela Convenção Única das Nações Unidas sobre os Estupefacientes, de 1961, alterada pelo Protocolo de 1972, a Convenção das Nações Unidas sobre as Substâncias Psicotrópicas, de 1971, a Convenção das Nações Unidas contra o Tráfico Ilícito de Estupefacientes e Substâncias Psicotrópicas, de 1988, ou a legislação da União em matéria de precursores de drogas;

▼B

- b) Medicamentos veterinários destinados a animais produtores de géneros alimentícios;
- c) Medicamentos veterinários antimicrobianos;
- d) Medicamentos veterinários destinados a tratamentos de processos patológicos que exijam um diagnóstico prévio preciso, ou cuja utilização possa ter efeitos que dificultem ou interfiram com o diagnóstico ou terapêuticas posteriores;
- e) Medicamentos veterinários utilizados para a eutanásia de animais;
- f) Medicamentos veterinários que contenham uma substância ativa que foi autorizada há menos de cinco anos na União;
- g) Medicamentos veterinários imunológicos;
- h) Sem prejuízo do disposto na Diretiva 96/22/CE do Conselho ⁽⁵⁾, medicamentos veterinários que contenham substâncias ativas com efeitos hormonais ou tireostáticos ou substâncias β -agonistas.

2. Não obstante o disposto no n.º 1 do presente artigo, a autoridade competente ou a Comissão, conforme aplicável, pode classificar um medicamento veterinário como sujeito a receita médico-veterinária se for classificado como estupefaciente, em conformidade com a legislação nacional, ou quando o resumo das características do medicamento referido no artigo 35.º contenha precauções especiais.

3. Em derrogação ao disposto no n.º 1, a autoridade competente ou a Comissão, conforme aplicável, podem, exceto no que diz respeito aos medicamentos veterinários referidos nas alíneas a), c), e) e h) do n.º 1, classificar um medicamento veterinário como não sujeito a receita médico-veterinária se todas as seguintes condições estiverem preenchidas:

- a) A administração do medicamento veterinário envolve apenas formas farmacêuticas que não carecem de aptidões ou conhecimentos específicos para o seu manuseamento;
- b) O medicamento veterinário não constitui um risco direto ou indireto, mesmo que administrado incorretamente, para o animal ou os animais tratados, ou para outros animais, para a pessoa que o administra ou para o ambiente;
- c) O resumo das características do medicamento veterinário não contém qualquer advertência em relação a potenciais eventos adversos graves decorrentes da sua correta utilização;
- d) Nem o medicamento veterinário nem qualquer outro produto que contenha a mesma substância ativa foi anteriormente objeto de comunicações de eventos adversos frequentes;
- e) O resumo das características do medicamento veterinário não menciona contraindicações associadas a outros medicamentos veterinários normalmente não sujeitos a receita médico-veterinária;

⁽⁵⁾ Diretiva 96/22/CE do Conselho, de 29 de abril de 1996, relativa à proibição de utilização de certas substâncias com efeitos hormonais ou tireostáticos e de substâncias β -agonistas em produção animal e que revoga as Diretivas 81/602/CEE, 88/146/CEE e 88/299/CEE (JO L 125 de 23.5.1996, p. 3).

▼B

- f) Não existe um risco para a saúde pública no que se refere a resíduos em alimentos obtidos a partir de animais tratados mesmo que o medicamento veterinário seja usado incorretamente;
- g) Não há riscos para a saúde pública ou animal no que se refere ao desenvolvimento de resistência a substâncias, mesmo que o medicamento veterinário que contenha essas substâncias seja usado incorretamente.

*Artigo 35.º***Resumo das características do medicamento**

1. O resumo das características do medicamento referido no artigo 33.º, n.º 1, alínea a), deve conter as seguintes informações pela ordem a seguir indicada:

- a) Nome do medicamento veterinário, seguido da respetiva dosagem e forma farmacêutica, e, quando aplicável, uma lista dos nomes do medicamento veterinário, tal como autorizado em diferentes Estados-Membros;
- b) Composição qualitativa e quantitativa da ou das substâncias ativas e composição qualitativa dos excipientes e outros componentes indicando a sua designação comum ou descrição química e a sua composição quantitativa, se essa informação for essencial para uma correta administração do medicamento veterinário;
- c) Informações clínicas:
 - i) espécies alvo,
 - ii) indicações para cada uma das espécies alvo,
 - iii) contraindicações,
 - iv) advertências especiais,
 - v) precauções especiais de utilização, incluindo designadamente precauções especiais para utilização segura nas espécies alvo, precauções especiais a adotar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais e precauções especiais para a proteção do ambiente,
 - vi) frequência e gravidade dos eventos adversos,
 - vii) utilização durante a gestação, a lactação ou a postura de ovos,
 - viii) interações medicamentosas e outras formas de interação,
 - ix) via de administração e dose,
 - x) sintomas de sobredosagem e, se for caso disso, procedimentos de urgência e antídotos em caso de sobredosagem,
 - xi) restrições especiais de utilização,

▼B

- xii) condições especiais de utilização, incluindo restrições à utilização de medicamentos veterinários antimicrobianos e antiparasitários para limitar o risco de desenvolvimento de resistência,
 - xiii) Se for caso disso, intervalos de segurança, mesmo que tais intervalos sejam iguais a zero;
- d) Informações farmacológicas:
- i) Código de classificação Anatômico-Terapêutico-Químico Veterinário («Código ATC vet»),
 - ii) farmacodinâmica,
 - iii) farmacocinética.
- No caso de um medicamento veterinário imunológico, em vez dos pontos (i), (ii) e (iii), informação imunológica;
- e) informações farmacêuticas,
- i) incompatibilidades importantes,
 - ii) prazo de validade, se for caso disso após reconstituição do medicamento veterinário ou após o acondicionamento primário ter sido aberto pela primeira vez,
 - iii) precauções especiais de conservação,
 - iv) natureza e composição do acondicionamento primário,
 - v) o requisito de utilizar regimes de retoma de medicamentos veterinários para a eliminação de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos resultantes da utilização desses medicamentos e, se for caso disso, precauções suplementares no que diz respeito à eliminação de resíduos perigosos de medicamentos veterinários não utilizados ou de resíduos derivados da utilização desses medicamentos;
- f) Nome do titular da autorização de introdução no mercado;
- g) Número ou números da autorização de introdução no mercado;
- h) Data da primeira autorização de introdução no mercado;
- i) Data da última revisão do resumo das características do medicamento;
- j) Se aplicável, no caso dos medicamentos veterinários mencionados no artigo 23.º e no artigo 25.º, a menção:
- i) «a autorização de introdução no mercado foi concedida para um mercado limitado e, como tal, a avaliação baseou-se em requisitos próprios de documentação», ou
 - ii) «a autorização de introdução no mercado em circunstâncias excecionais e, como tal, a avaliação baseou-se em requisitos próprios de documentação»;
- k) Informações sobre os sistemas de recolha a que se refere o artigo 117.º aplicáveis ao medicamento veterinário em causa;
- l) Classificação do medicamento veterinário nos termos previstos no artigo 34.º para cada Estado-Membro em que estiver autorizado.

▼B

2. No caso de medicamentos veterinários genéricos, podem ser omitidas as partes do resumo das características do medicamento de referência que se referem às indicações ou formas farmacêuticas que estão protegidas pelo direito das patentes num Estado-Membro aquando da introdução no mercado do medicamento veterinário genérico.

*Artigo 36.º***Decisões de concessão de autorizações de introdução no mercado**

1. As decisões de concessão de autorizações de introdução no mercado mencionadas no artigo 5.º, n.º 1, devem ser adotadas com base nos documentos elaborados em conformidade com o artigo 33.º, n.º 1, e devem estabelecer todas as condições de introdução no mercado do medicamento veterinário e o resumo das características do medicamento veterinário («termos da autorização de introdução no mercado»).

2. Se o pedido disser respeito a um medicamento veterinário antimicrobiano, a autoridade competente ou a Comissão, conforme aplicável, pode solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado que realize estudos pós-autorização, a fim de assegurar que a relação benefício-risco continua a ser positiva face a um potencial desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos.

*Artigo 37.º***Decisões de recusa de autorizações de introdução no mercado**

1. As decisões de recusa de autorizações de introdução no mercado previstas no artigo 5.º, n.º 1, devem ser adotadas com base nos documentos elaborados em conformidade com o artigo 33.º, n.º 1, e devem ser devidamente fundamentadas e incluir as razões da recusa.

2. Uma autorização de introdução no mercado deve ser recusada se se verificar qualquer uma das seguintes condições:

- a) O pedido não cumpre as disposições relevantes do presente capítulo;
- b) A relação benefício-risco do medicamento veterinário é negativa;
- c) O requerente não forneceu informações suficientes sobre a qualidade, a segurança ou a eficácia do medicamento veterinário;
- d) O medicamento veterinário é um medicamento veterinário antimicrobiano apresentado para utilização como potenciador de rendimento a fim de promover o crescimento dos animais tratados ou aumentar a sua produtividade;
- e) O intervalo de segurança proposto é insuficiente para garantir a segurança dos géneros alimentícios ou não se encontra suficientemente fundamentado;
- f) O risco para a saúde pública em caso de desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos ou aos antiparasitários é superior aos benefícios do medicamento veterinário para a saúde animal;

▼B

- g) O requerente não apresentou suficientes dados comprovativos da eficácia no que diz respeito às espécies alvo;
 - h) A composição qualitativa ou quantitativa do medicamento veterinário não é a que consta do pedido;
 - i) Os riscos para a saúde pública ou para a saúde animal ou para o ambiente não são suficientemente tidos em conta; ou
 - j) A substância ativa do medicamento veterinário satisfaz os critérios para classificação como persistente, bioacumulável e tóxica, ou muito persistente e muito bioacumulável, e o medicamento veterinário destina-se a animais produtores de géneros alimentícios, salvo se se demonstrar que a substância ativa é essencial para prevenir ou controlar um risco grave para a saúde animal.
3. Uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário antimicrobiano deve ser recusada se o agente antimicrobiano estiver reservado para o tratamento de certas infeções nos seres humanos, tal como previsto no n.º 5.
4. A Comissão adota atos delegados nos termos do artigo 147.º, a fim de completar as disposições do presente regulamento no que diz respeito ao estabelecimento de critérios para a designação dos antimicrobianos que devem ser reservados para o tratamento de certas infeções nos seres humanos, a fim de preservar a eficácia desses antimicrobianos.
5. A Comissão, sob a forma de atos de execução, designa antimicrobianos ou grupos de antimicrobianos reservados para o tratamento de certas infeções nos seres humanos. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame referido no artigo 145.º, n.º 2.
6. A Comissão, quando adotar os atos referidos nos n.ºs 4 e 5, deve ter em conta os pareceres científicos da Agência, da EFSA e de outras agências relevantes da União.

Secção 8**Proteção da documentação técnica***Artigo 38.º***Proteção da documentação técnica**

1. Sem prejuízo dos requisitos e obrigações estabelecidos na Diretiva 2010/63/UE, a documentação técnica relativa à qualidade, à segurança e à eficácia apresentada inicialmente com vista à obtenção de uma autorização de introdução no mercado ou uma alteração da mesma não pode ser utilizada como referência ou invocada por outros requerentes de uma autorização de introdução no mercado ou de um pedido de alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário, a menos que:
- a) O período de proteção da documentação técnica definido nos artigos 39.º e 40.º do presente regulamento tenha cessado, ou esteja previsto que cesse num prazo inferior a dois anos;
 - b) Os requerentes tenham obtido um acordo escrito relativo a essa documentação, sob a forma de uma carta de acesso.
2. A proteção da documentação técnica estabelecida no n.º 1 («proteção da documentação técnica») deve ser igualmente aplicável nos Estados-Membros em que o medicamento veterinário não estiver autorizado ou tenha deixado de estar autorizado.

▼B

3. Para efeitos de aplicação das regras de proteção da documentação técnica, uma autorização de introdução no mercado ou alteração dos termos de uma autorização de introdução no mercado que difira da autorização de introdução no mercado anteriormente concedida ao mesmo titular da autorização de introdução no mercado apenas no que diz respeito às espécies alvo, dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração ou apresentações deve ser considerada como a mesma autorização de introdução no mercado que a anteriormente concedida ao mesmo titular da autorização de introdução no mercado.

*Artigo 39.º***Períodos de proteção da documentação técnica**

1. O período de proteção da documentação técnica deve ser:
 - a) 10 anos para os medicamentos veterinários destinados a bovinos, ovinos para produção de carne, suínos, galinhas, cães e gatos;
 - b) 14 anos para os medicamentos veterinários antimicrobianos destinados a bovinos, ovinos para produção de carne, suínos, galinhas, cães e gatos que contenham uma substância ativa antimicrobiana que não constituía uma substância ativa de um medicamento veterinário autorizado na União à data da submissão do pedido;
 - c) 18 anos para os medicamentos veterinários destinados às abelhas;
 - d) 14 anos para medicamentos veterinários destinados a espécies animais não referidas nas alíneas a) e c).
2. A proteção da documentação técnica é aplicável a partir do dia em que a autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário foi concedida em conformidade com o artigo 5.º, n.º 1.

*Artigo 40.º***Prorrogação e introdução de períodos adicionais de proteção da documentação técnica**

1. Se a primeira autorização de introdução no mercado for concedida a mais do que uma das espécies animais referidas nas alíneas a) ou b) do artigo 39.º, n.º 1, ou se for aprovada uma alteração em conformidade com o artigo 67.º, tornando extensiva a autorização de introdução no mercado a outra espécie referida no artigo 39.º, n.º 1, alíneas a) ou b), o período de proteção previsto no artigo 39.º deve ser prorrogado por um ano para cada espécie alvo adicional, desde que, no caso de uma alteração, o pedido tenha sido submetido pelo menos três anos antes do termo do período de proteção previsto no artigo 39.º, n.º 1, alíneas a) ou b).
2. Se a primeira autorização de introdução no mercado for concedida a mais do que uma das espécies animais referidas na alínea d) do artigo 39.º, n.º 1, ou se uma alteração for aprovada em conformidade com o artigo 67.º, tornando extensiva a autorização a outra espécie animal não referida no artigo 39.º, n.º 1, alínea a), o período de proteção previsto no artigo 39.º deve ser prorrogado por quatro anos, desde que, no caso de uma alteração, o pedido tenha sido submetido pelo menos três anos antes do termo do período de proteção previsto no artigo 39.º, n.º 1, alínea d).
3. O período de proteção da documentação técnica previsto no artigo 39.º para a primeira autorização de introdução no mercado, prorrogado por períodos adicionais de proteção devido a eventuais alterações ou novas autorizações respeitantes à mesma autorização de introdução no mercado, não pode exceder 18 anos.

▼B

4. Se o requerente de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário ou de uma alteração dos termos da autorização de introdução no mercado submeter um pedido em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 para o estabelecimento de um limite máximo de resíduos, juntamente com testes de segurança e de resíduos e estudos pré-clínicos e ensaios clínicos durante o processo de avaliação do pedido, os resultados desses testes, estudos e ensaios não podem ser referidos por outros requerentes durante um período de cinco anos a contar da data de concessão da autorização de introdução no mercado para a qual foram efetuados. A proibição de utilizar esses resultados não é aplicável desde que os outros requerentes tenham obtido uma carta de acesso relativamente a esses testes, estudos e ensaios.

5. Se uma alteração dos termos da autorização de introdução no mercado, autorizada nos termos do artigo 67.º implicar uma alteração da forma farmacêutica, via de administração ou dose que seja avaliada pela Agência ou as autoridades competentes referidas no artigo 66.º como tendo demonstrado:

- a) Uma redução da resistência aos antimicrobianos ou antiparasitária; ou
- b) Uma melhoria da relação benefício-risco do medicamento veterinário em causa,

os resultados dos estudos pré-clínicos ou ensaios clínicos em causa devem beneficiar de uma proteção durante quatro anos.

A proibição de utilizar esses resultados não se aplicará desde que os outros requerentes tenham obtido uma carta de acesso relativamente a esses testes, estudos e ensaios.

*Artigo 41.º***Direitos relativos a patentes**

A realização dos testes, estudos e ensaios necessários com vista a requerer uma autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 18.º não é considerada contrária aos direitos relativos a patentes nem aos direitos relativos aos certificados complementares de proteção de medicamentos veterinários e medicamentos para uso humano.

*CAPÍTULO III***PROCEDIMENTOS PARA AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Secção 1

Autorizações de introdução no mercado válidas em toda a União («Autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado»)*Artigo 42.º***Âmbito do procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado**

1. As autorizações de introdução no mercado por procedimento centralizado são válidas em toda a União.

▼B

2. O procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado é aplicável no que diz respeito aos seguintes medicamentos veterinários:
- a) Medicamentos veterinários desenvolvidos por meio de um dos seguintes processos biotecnológicos:
 - i) tecnologia do ADN recombinante,
 - ii) expressão controlada da codificação de genes para proteínas biologicamente ativas em procariotas e eucariotas, incluindo células mamíferas transformadas,
 - iii) métodos de hibridoma e de anticorpos monoclonais;
 - b) Medicamentos veterinários destinados a ser utilizados sobretudo como potenciadores de rendimento a fim de promover o crescimento dos animais tratados ou para aumentar a produtividade dos animais tratados;
 - c) Medicamentos veterinários que contenham uma substância ativa que não tenha sido autorizada como medicamento veterinário na União à data de submissão do pedido;
 - d) Medicamentos veterinários biológicos que contenham células ou tecidos alogénicos derivados de engenharia tissular ou celular ou que consistam nesses tecidos ou células;
 - e) Medicamentos veterinários para novas terapias.
3. As alíneas d) e e) do n.º 2 não se aplicam aos medicamentos veterinários constituídos exclusivamente por componentes sanguíneos.
4. No caso de medicamentos veterinários não referidos no n.º 2, a autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado pode ser concedida se nenhuma outra autorização de introdução no mercado tiver sido concedida para o medicamento veterinário na União.

*Artigo 43.º***Pedido de autorização de introdução do mercado por procedimento centralizado**

1. O pedido de autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado deve ser submetidos à Agência. O pedido é acompanhado da taxa a pagar à Agência pela sua análise.
2. O pedido de autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado de um medicamento veterinário deve indicar um nome único para o medicamento veterinário a utilizar em toda a União.

*Artigo 44.º***Procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado**

1. A Agência avalia o pedido referido no artigo 43.º. Em resultado da avaliação, a Agência prepara um parecer contendo as informações referidas no artigo 33.º.
2. A Agência emite o parecer a que se refere o n.º 1 no prazo de 210 dias a contar da receção de um pedido válido. A título excepcional, quando são necessários conhecimentos especializados o prazo pode ser prorrogado por um máximo de 90 dias.

▼B

3. Caso a submissão de um pedido de autorização de introdução no mercado diga respeito a medicamentos veterinários que revistam interesse fundamental, nomeadamente do ponto de vista da saúde animal e da inovação terapêutica, o requerente pode solicitar um procedimento de avaliação acelerado. Este pedido deve ser devidamente fundamentado. Caso a Agência aceite o pedido, o prazo de 210 dias é reduzido para 150 dias.
4. A Agência deve transmitir o parecer ao requerente. No prazo de 15 dias a contar da receção do parecer, o requerente pode comunicar à Agência, por escrito, a sua intenção de requerer o reexame do parecer. Nesse caso, é aplicável o artigo 45.º;
5. Se o requerente não tiver fornecido uma comunicação por escrito em conformidade com o disposto no n.º 4, a Agência, sem demora injustificada, transmite o seu parecer à Comissão.
6. A Comissão pode solicitar esclarecimentos à Agência no que diz respeito ao conteúdo do parecer, devendo, neste caso, a Agência dar resposta a este pedido no prazo de 90 dias.
7. O requerente apresenta à Agência as necessárias traduções do resumo das características do medicamento, do folheto informativo e da rotulagem, em conformidade com o artigo 7.º, no prazo fixado pela Agência, mas o mais tardar na data em que o projeto de decisão é transmitido às autoridades competentes em conformidade com o n.º 8 do presente artigo.
8. No prazo de 15 dias após a receção do parecer da Agência, a Comissão elabora um projeto de decisão a adotar relativamente ao pedido. No caso de um projeto de decisão que preveja a concessão de uma autorização de introdução no mercado, esse projeto deve incluir o parecer da Agência elaborado nos termos do n.º 1. Caso o projeto de decisão não seja conforme ao parecer da Agência, a Comissão deve explicar pormenorizadamente num anexo os motivos das divergências. A Comissão envia o projeto de decisão às autoridades competentes dos Estados-Membros e ao requerente.
9. Nos termos da presente secção e com base no parecer da Agência, a Comissão, sob a forma de atos de execução, adota uma decisão sobre a concessão ou recusa de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.
10. A Agência torna público o seu parecer, depois de suprimidas todas as informações comerciais confidenciais

*Artigo 45.º***Reexame do parecer da Agência**

1. Se o requerente solicitar um reexame do parecer da Agência em conformidade com o artigo 44.º, n.º 4, o mesmo apresenta à Agência a fundamentação pormenorizada desse pedido de reexame no prazo de 60 dias a contar da receção do parecer.
2. No prazo de 90 dias a contar da receção da fundamentação pormenorizada do pedido, a Agência reexamina o seu parecer. As conclusões alcançadas e as razões que as fundamentam são anexadas ao seu parecer e são parte integrante do mesmo.
3. No prazo de 15 dias após o reexame do seu parecer, a Agência transmite o seu parecer à Comissão e ao requerente.

▼B

4. No seguimento do procedimento previsto no n.º 3 do presente artigo aplica-se o artigo 44.º, n.ºs 6 a 10.

Secção 2**Autorizações de introdução no mercado válidas num único Estado-Membro («autorizações nacionais de introdução no mercado»)***Artigo 46.º***Âmbito das autorizações nacionais de introdução no mercado**

1. O pedido de autorização nacional de introdução no mercado deve ser submetido à autoridade competente do Estado-Membro ao qual é solicitada a autorização. A autoridade competente concede as autorizações nacionais de introdução no mercado em conformidade com a presente secção e as disposições nacionais aplicáveis. Uma autorização nacional de introdução no mercado é válida apenas no Estado-Membro da autoridade competente que a concedeu.

2. As autorizações nacionais de introdução no mercado não podem ser concedidas aos medicamentos veterinários que sejam abrangidos pelo âmbito de aplicação do artigo 42.º, n.º 2, ou relativamente aos quais tenha sido concedida uma autorização nacional de introdução no mercado ou esteja pendente noutra Estado-Membro, à data do pedido, um pedido de autorização nacional de introdução no mercado.

*Artigo 47.º***Procedimento de autorização nacional de introdução no mercado**

1. O procedimento relativo à concessão ou recusa de uma autorização nacional de introdução no mercado de um medicamento veterinário deve ser concluído no prazo máximo de 210 dias a contar da data de submissão do pedido válido.

2. A autoridade competente prepara um relatório de avaliação que inclua as informações a que se refere o artigo 33.º.

3. A autoridade competente deve tornar público o relatório de avaliação, depois de suprimidas todas as informações comerciais confidenciais.

Secção 3**Autorizações de introdução no mercado válidas em vários Estados-Membros («autorizações de introdução no mercado por procedimento descentralizado»)***Artigo 48.º***Âmbito das autorizações de introdução no mercado por procedimento descentralizado**

1. As autorizações de introdução no mercado por procedimento descentralizado devem ser concedidas pelas autoridades competentes nos Estados-Membros em que o requerente solicitar uma autorização de introdução no mercado («Estados-Membros em causa») em conformidade com a presente secção. Essas autorizações de introdução no mercado por procedimento descentralizado são válidas nesses Estados-Membros.

▼B

2. As autorizações de introdução no mercado por procedimento descentralizado não podem ser concedidas relativamente a medicamentos veterinários para os quais tenha sido concedida uma autorização nacional de introdução no mercado, ou esteja pendente um pedido de autorização para introdução no mercado na altura em que foi apresentado o pedido de autorização de introdução no mercado por procedimento descentralizado, ou que sejam abrangidos pelo âmbito de aplicação do artigo 42.º, n.º 2.

*Artigo 49.º***Autorização de introdução no mercado por procedimento descentralizado**

1. Os pedidos de autorização de introdução no mercado por procedimento descentralizado devem ser submetidos à autoridade competente do Estado-Membro escolhido pelo requerente para preparar um relatório de avaliação e agir em conformidade com a presente secção («Estado-Membro de referência») e às autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa.

2. O pedido deve indicar a lista de Estados-Membros em causa.

3. Se o requerente indicar que um ou mais dos Estados-Membros em causa devem deixar de ser considerados como tal, as autoridades competentes desses Estados-Membros devem fornecer à autoridade competente do Estado-Membro de referência e às autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa todas as informações que considerem pertinentes no que diz respeito à retirada do pedido.

4. No prazo de 120 dias após a receção de um pedido válido, a autoridade competente do Estado-Membro de referência elabora um relatório de avaliação que inclua as informações referidas no artigo 33.º, e transmite-o às autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa e ao requerente.

5. No prazo de 90 dias após a receção do relatório de avaliação referido no n.º 4, as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa devem avaliar o relatório e informar as autoridades competentes do Estado-Membro de referência se têm quaisquer objeções ao medicamento veterinário fundamentadas num potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente. A autoridade competente do Estado-Membro de referência transmite o relatório de avaliação resultante desse exame às autoridades competentes dos Estados-Membros em causa e ao requerente.

6. A pedido da autoridade competente do Estado-Membro de referência ou da autoridade competente de um dos Estados-Membros em causa, o grupo de coordenação será convocado para examinar o relatório de avaliação no prazo referido no n.º 5.

7. Se o relatório de avaliação for favorável e nenhuma autoridade competente tiver informado a autoridade competente do Estado-Membro de referência de uma objeção a este, tal como referido no n.º 5, a autoridade competente do Estado-Membro de referência regista que existe um acordo, encerra o procedimento e, sem atrasos injustificados, informa o requerente e as autoridades competentes de todos os Estados-Membros em conformidade. As autoridades competentes dos Estados-Membros em causa concedem uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o relatório de avaliação no prazo de 30 dias a contar da data de receção da informação sobre a concordância da autoridade competente do Estado-Membro de referência e também da receção das traduções corretas do resumo das características do medicamento, do rótulo e da rotulagem, submetidos pelo requerente.

▼B

8. Se o relatório de avaliação for desfavorável e nenhuma autoridade competente dos Estados-Membros em causa tiver informado a autoridade competente do Estado-Membro de referência de uma objeção ao mesmo, tal como previsto no n.º 5, a autoridade competente do Estado-Membro de referência regista que existe uma recusa de concessão da autorização de introdução no mercado, encerra o procedimento e, sem atrasos injustificados, informa o requerente e as autoridades competentes de todos os Estados-Membros em conformidade.

9. Caso uma autoridade competente do Estado-Membro em causa informe a autoridade competente do Estado-Membro de referência de uma objeção na avaliação do relatório nos termos do n.º 5 do presente artigo, aplica-se o procedimento previsto no artigo 54.º.

10. Se, em qualquer fase do processo de autorização de introdução no mercado por procedimento descentralizado, a autoridade competente de um Estado-Membro em causa invocar os motivos referidos no artigo 110.º, n.º 1, para proibir o medicamento veterinário, esse Estado-Membro deixa de ser considerado como Estado-Membro em causa.

11. A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve tornar público o relatório de avaliação, depois de suprimidas todas as informações comerciais confidenciais.

*Artigo 50.º***Pedido de reexame do relatório de avaliação submetido pelo requerente**

1. No prazo de 15 dias a contar da data de receção do relatório de avaliação referido no artigo 49.º, n.º 5, o requerente pode comunicar à autoridade competente do Estado-Membro de referência, por escrito, um pedido de reexame do relatório de avaliação. Nesse caso, o requerente apresenta à autoridade competente do Estado-Membro de referência uma fundamentação pormenorizada para tal pedido no prazo de 60 dias a contar da receção desse relatório de avaliação. A autoridade competente do Estado-Membro de referência envia, sem demora, esse pedido e a fundamentação pormenorizada ao grupo de coordenação.

2. No prazo de 60 dias a contar da receção da fundamentação pormenorizada do pedido de reexame do relatório de avaliação o grupo de coordenação reexamina o relatório de avaliação. As conclusões alcançadas pelo grupo de coordenação e as razões que as fundamentam devem ser anexadas ao relatório de avaliação e ser parte integrante do mesmo.

3. No prazo de 15 dias a contar da data do reexame do relatório de avaliação a autoridade competente do Estado-Membro de referência envia o relatório de avaliação ao requerente.

4. No seguimento do procedimento previsto no n.º 3 do presente artigo aplica-se o artigo 49.º, n.ºs 7, 8, 10 e 11.

*Secção 4***Reconhecimento mútuo das autorizações nacionais de introdução no mercado***Artigo 51.º***Âmbito do reconhecimento mútuo das autorizações nacionais de introdução no mercado**

Uma autorização nacional de introdução no mercado de um medicamento veterinário, concedida em conformidade com o artigo 47.º deve ser reconhecida noutros Estados-Membros, em conformidade com o procedimento previsto no artigo 52.º.



Artigo 52.º

Procedimento de reconhecimento mútuo das autorizações nacionais de introdução no mercado

1. Os pedidos de reconhecimento mútuo de uma autorização nacional de introdução no mercado devem ser submetidos à autoridade competente do Estado-Membro que concedeu a autorização nacional de introdução no mercado em conformidade com o artigo 47.º («Estado-Membro de referência») e às autoridades competentes dos Estados-Membros onde o requerente pretende obter uma autorização de introdução no mercado («Estados-Membros em causa»).
2. Do pedido de reconhecimento mútuo deve conter a lista de Estados-Membros em causa.
3. Devem decorrer pelo menos seis meses entre a decisão de concessão da autorização nacional de introdução no mercado e a submissão do pedido de reconhecimento mútuo dessa autorização nacional de introdução no mercado.
4. Se o requerente indicar que um ou mais dos Estados-Membros em causa devem deixar de ser considerados como tal, as autoridades competentes nesses Estados-Membros devem fornecer à autoridade competente do Estado-Membro de referência e às autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa todas as informações que considerem pertinentes no que diz respeito à retirada do pedido.
5. No prazo de 90 dias após a receção de um pedido de reconhecimento mútuo válido, a autoridade competente do Estado-Membro de referência elabora um relatório de avaliação atualizado do medicamento veterinário que inclua as informações referidas no artigo 33.º e transmite-o às autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa e ao requerente.
6. No prazo de 90 dias após a receção do relatório de avaliação atualizado referido no n.º 5, as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa devem examiná-lo e informar as autoridades competentes do Estado-Membro de referência se têm quaisquer objeções ao medicamento veterinário, fundamentadas num potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente. A autoridade competente do Estado-Membro de referência envia o relatório de avaliação resultante desse exame às autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa e ao requerente.
7. A pedido da autoridade competente do Estado-Membro de referência ou de outra autoridade competente de um dos Estados-Membros em causa, o grupo de coordenação será convocado para examinar o relatório de avaliação atualizado no prazo fixado no n.º 6.
8. Se nenhuma autoridade competente de nenhum Estado-Membro em causa tiver informado a autoridade competente do Estado-Membro de referência de uma objeção ao relatório de avaliação atualizado, tal como referido no n.º 6, a autoridade competente do Estado-Membro de referência regista o acordo, encerra o procedimento e, sem atrasos injustificados informa o requerente e as autoridades competentes de todos os Estados-Membros em conformidade. As autoridades competentes dos Estados-Membros em causa devem conceder uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o relatório de avaliação atualizado no prazo de 30 dias a contar da receção da informação sobre a concordância da autoridade competente do Estado-Membro de referência e também das traduções corretas do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo, transmitidos pelo requerente.

▼B

9. Caso uma autoridade competente de qualquer Estado-Membro em causa informar a autoridade competente do Estado-Membro de referência de uma objeção ao relatório de avaliação atualizado nos termos do n.º 6 do presente artigo, aplica-se o procedimento referido no artigo 54.º.

10. Se, em qualquer fase do processo de reconhecimento mútuo, a autoridade competente de um Estado-Membro em causa invocar os motivos referidos no artigo 110.º, n.º 1, para proibir o medicamento veterinário, esse Estado-Membro deixa de ser considerado como Estado-Membro em causa.

11. A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve tornar público o relatório de avaliação, depois de suprimidas todas as informações comerciais confidenciais.

Secção 5**Reconhecimento subsequente no âmbito dos procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado de autorização de introdução no mercado***Artigo 53.º***Reconhecimento subsequente das autorizações de introdução no mercado por outros Estados-Membros em causa**

1. Após a conclusão de um procedimento descentralizado previsto no artigo 49.º, ou de um procedimento de reconhecimento mútuo previsto no artigo 52.º no âmbito da concessão de uma autorização de introdução no mercado, o titular da autorização de introdução no mercado pode apresentar um pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário às autoridades competentes de outros Estados-Membros em causa e à autoridade competente do Estado-Membro de referência a que se referem os artigos 49.º ou 52.º, consoante o caso, em conformidade com o procedimento previsto no presente artigo. Para além dos dados mencionados no artigo 8.º, o pedido deve incluir:

- a) Uma lista de todas as decisões de concessão, suspensão ou revogação de autorizações de introdução no mercado relativas ao medicamento veterinário;
- b) Informação sobre as alterações introduzidas desde a concessão da autorização de introdução no mercado por procedimento descentralizado previsto no artigo 49.º, n.º 7, ou por procedimento de reconhecimento mútuo previsto no artigo 52.º, n.º 8;
- c) Um relatório de síntese sobre os dados de farmacovigilância.

2. A autoridade competente do Estado-Membro de referência referida nos artigos 49.º ou 52.º, conforme aplicável, envia no prazo de 60 dias às autoridades competentes de outros Estados-Membros em causa a decisão de conceder a autorização de introdução no mercado e eventuais alterações da mesma, e, nesse prazo, elabora e transmite um relatório de avaliação atualizado relativo a essa autorização de introdução no mercado e respetivas alterações, conforme aplicável, e informa o requerente em conformidade.

3. A autoridade competente de cada Estado-Membro em causa adicional deve conceder uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o relatório de avaliação atualizado referido no n.º 2 no prazo de 60 dias a contar da receção dos dados e da informação referidos no n.º 1 e das traduções corretas do resumo das características do medicamento, da rotulagem e do folheto informativo.

▼B

4. Em derrogação ao disposto no n.º 3 do presente artigo, se a autoridade competente de um Estado-Membro em causa adicional tiver razões para recusar a autorização de introdução no mercado com o fundamento de que o medicamento veterinário constituiria um potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, deve, o mais tardar no prazo de 60 dias a contar da receção dos dados referidos no n.º 1 e do relatório de avaliação atualizado referido no n.º 2 do presente artigo, levantar as suas objeções e apresentar uma exposição pormenorizada das suas razões à autoridade competente do Estado-Membro de referência referido nos artigos 49.º ou 52.º, conforme aplicável, e às autoridades competentes dos Estados-Membros em causa a que se referem esses artigos, bem como ao requerente.

5. No caso de objeções levantadas pela autoridade competente de um Estado-Membro em causa adicional, em conformidade com o n.º 4, a autoridade competente do Estado-Membro de referência adota as medidas adequadas para procurar obter um acordo no que diz respeito às objeções formuladas. As autoridades competentes de um Estado-Membro de referência e de outro Estado-Membro em causa envidam os seus melhores esforços para chegarem a acordo sobre as medidas a adotar.

6. A autoridade competente do Estado-Membro de referência faculta ao requerente a possibilidade de expor a sua opinião, oralmente ou por escrito no que diz respeito às objeções levantadas pela autoridade competente de outro Estado-Membro em causa adicional.

7. Caso, na sequência de medidas adotadas pela autoridade competente do Estado-Membro de referência, seja alcançado um acordo entre as autoridades competentes do Estado-Membro de referência e dos Estados-Membros que já tenham concedido uma autorização de introdução no mercado e as autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa, as autoridades competentes destes Estados-Membros em causa concedem uma autorização de introdução no mercado nos termos do n.º 3.

8. Se a autoridade competente do Estado-Membro de referência não tiver conseguido chegar a um acordo com as autoridades competentes dos Estados-Membros em causa e de outros Estados-Membros em causa, o mais tardar no prazo de 60 dias a contar da data em que as objeções referidas no n.º 4 do presente artigo foram formuladas, transmite o pedido, juntamente com o relatório de avaliação atualizado a que se refere o n.º 2 do presente artigo e as objeções das autoridades competentes dos outros Estados-Membros em causa, ao grupo de coordenação em conformidade com o procedimento de recurso estabelecido no artigo 54.º.

Secção 6**Procedimento de revisão***Artigo 54.º***Procedimento de revisão**

1. Se a autoridade competente de um Estado-Membro em causa levantar uma objeção, em conformidade com o artigo 49.º, n.º 5, o artigo 52.º, n.º 6, o artigo 53.º (n.º 8) ou o artigo 66.º (n.º 8), tal como referido nesses artigos, respetivamente ao relatório de avaliação ou ao relatório de avaliação atualizado, deve facultar, sem demora, uma exposição pormenorizada dos motivos fundamentados dessa objeção à

▼B

autoridade competente do Estado-Membro de referência, às autoridades competentes dos Estados-Membros em causa e ao requerente ou titular da autorização de introdução no mercado. A autoridade competente do Estado-Membro de referência deve, sem demora, enviar a matéria de discordância ao grupo de coordenação.

2. A autoridade competente do Estado-Membro de referência adota as medidas adequadas, no prazo de 90 dias a contar da data de receção da objeção, a fim de obter um acordo relativamente à objeção levantada.

3. A autoridade competente do Estado-Membro de referência faculta ao requerente ou titular da autorização de introdução no mercado a possibilidade de expor a sua opinião, oralmente ou por escrito relativamente à objeção levantada.

4. Caso um acordo entre as autoridades competentes a que se referem os artigos 49.º, n.º 1, 52.º, n.º 1, 53.º, n.º 1, e 66.º, n.º 1, seja alcançado, a autoridade competente do Estado-Membro de referência encerra o procedimento e informa o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado. As autoridades competentes do Estado-Membro em causa devem conceder ou alterar uma autorização de introdução no mercado.

5. Sempre que um acordo entre as autoridades competentes a que se refere o artigo 49.º, n.º 1, o artigo 52.º, n.º 1, o artigo 53.º, n.º 1, e o artigo 66.º, n.º 1, for alcançado por consenso no sentido de recusar a autorização de introdução no mercado, ou rejeitar a alteração, a autoridade competente do Estado-Membro de referência encerra o procedimento e informa desse facto o requerente ou o titular da autorização de introdução no mercado, justificando devidamente a recusa ou a rejeição. Em seguida, as autoridades competentes do Estado-Membro em causa devem recusar a autorização de introdução no mercado ou rejeitar a alteração.

6. Caso um acordo entre as autoridades competentes a que se referem os artigos 49.º, n.º 1, 52.º, n.º 1, 53.º, n.º 1 e 66.º, n.º 1, não puder ser alcançado por consenso, o grupo de coordenação deve apresentar à Comissão o relatório de avaliação a que se referem os artigos 49.º, n.º 5, 52.º, n.º 6, 53.º, n.º 2, e 66.º, n.º 3 respetivamente, juntamente com informações sobre a matéria de desacordo, o mais tardar no prazo de 90 dias a contar da data em que a objeção a que se refere o n.º 1 do presente artigo tiver sido levantada.

7. No prazo de 30 dias a contar da receção do relatório e da informação referidos no n.º 6, a Comissão elabora um projeto da decisão a adotar quanto ao pedido. A Comissão envia o projeto de decisão às autoridades competentes e ao requerente ou titular da autorização de introdução no mercado.

8. A Comissão pode solicitar esclarecimentos às autoridades competentes ou à Agência. O prazo previsto no n.º 7 deve ser suspenso até os esclarecimentos terem sido prestados.

▼B

9. Para efeitos do procedimento de partilha de tarefas relativamente a alterações que exigem uma avaliação nos termos do artigo 66.º, as referências feitas no presente artigo a uma autoridade competente do Estado-Membro de referência devem ser entendidas como referências a uma autoridade competente acordadas em conformidade com o disposto no artigo 65.º, n.º 3, e as referências aos Estados-Membros em causa como referências aos Estados-Membros relevantes.

10. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota uma decisão sobre a concessão, alteração, recusa ou revogação de uma autorização de introdução no mercado, ou rejeição de uma alteração. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

*CAPÍTULO IV***MEDIDAS APÓS A AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO****Secção 1****Base de dados de medicamentos da União***Artigo 55.º***Base de dados de medicamentos veterinários da União**

1. A Agência cria e, em colaboração com os Estados-Membros, mantém uma base de dados da União para medicamentos veterinários (base de dados de medicamentos»).
2. A base de dados de medicamentos deve conter pelo menos as seguintes informações:
 - a) Para os medicamentos veterinários autorizados na União pela Comissão e pelas autoridades competentes:
 - i) o nome do medicamento veterinário,
 - ii) a substância ou substâncias ativas do mesmo e a dosagem do medicamento veterinário,
 - iii) o resumo das características do medicamento veterinário,
 - iv) o folheto informativo,
 - v) o relatório de avaliação,
 - vi) as listas dos locais onde o medicamento veterinário é fabricado, e
 - vii) as datas da introdução do medicamento veterinário no mercado num Estado-Membro;
 - b) Para os medicamentos veterinários homeopáticos registados em conformidade com o Capítulo V na União pelas autoridades competentes:
 - i) o nome do medicamento veterinário homeopático registado,
 - ii) o folheto informativo, e
 - iii) as listas dos locais onde o medicamento veterinário homeopático registado é fabricado;
 - c) Medicamentos veterinários autorizados que podem ser utilizados num Estado-Membro em conformidade com o artigo 5.º, n.º 6;

▼B

- d) O volume de vendas anual e informações sobre a disponibilidade de cada medicamento veterinário.
3. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota as medidas necessárias e as disposições práticas estabelecendo:
- a) As especificações técnicas da base de dados de medicamentos, incluindo o mecanismo eletrónico de intercâmbio de dados para a partilhas com os sistemas nacionais existentes e o formato para a transmissão de dados por via eletrónica;
- b) As modalidades práticas para o funcionamento da base de dados de medicamentos, tendo em vista, em especial, garantir a proteção das informações comerciais confidenciais e a segurança do intercâmbio de informações;
- c) As especificações pormenorizadas sobre a informação a introduzir, a atualizar e a partilhar na base de dados de medicamentos e por quem;
- d) As medidas de intervenção a aplicar em caso de indisponibilidade de qualquer das funcionalidades da base de dados de medicamentos;
- e) Se necessário, os dados a introduzir na base de dados de medicamentos para além das informações referidas no n.º 2 do presente artigo.

Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

*Artigo 56.º***Acesso à base de dados de medicamentos**

1. As autoridades competentes, a Agência e a Comissão devem ter pleno acesso às informações contidas na base de dados de medicamentos.
2. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem ter pleno acesso às informações contidas na base de dados de medicamentos no que se refere às suas autorizações de introdução no mercado.
3. O público em geral deve ter acesso às informações contidas na base de dados de medicamentos, sem a possibilidade de alterar as informações nela contidas, no que diz respeito à lista de medicamentos veterinários, aos resumos das características do medicamento veterinário, aos folhetos informativos e, após eliminação da informação comercial confidencial pela autoridade competente, aos relatórios de avaliação.

*Secção 2***Recolha de dados pelos Estados-Membros e responsabilidades dos titulares de autorizações de introdução no mercado***Artigo 57.º***Recolha de dados sobre medicamentos antimicrobianos utilizados nos animais**

1. Os Estados-Membros devem recolher dados pertinentes e comparáveis sobre o volume de vendas e a utilização de medicamentos antimicrobianos utilizados nos animais, a fim de permitir, em particular, realizar uma avaliação direta ou indireta da utilização de tais medicamentos em

▼B

animais produtores de géneros alimentícios ao nível da exploração pecuária, em conformidade com o presente artigo e dentro dos prazos fixados no n.º 5.

2. Os Estados-Membros devem enviar à Agência os dados recolhidos sobre o volume de vendas e o uso por espécie animal e por tipo de medicamento veterinário antimicrobiano utilizado nos animais, em conformidade com o n.º 5 e dentro dos prazos aí referidos. A Agência analisa aqueles dados em cooperação com os Estados-Membros e com outras agências da União e publica um relatório anual. A Agência deve ter em conta esses dados ao adotar quaisquer diretrizes ou recomendações aplicáveis.

3. A Comissão adota atos delegados nos termos do artigo 147.º, a fim de completar o presente artigo no que diz respeito ao estabelecimento dos requisitos relativos:

- a) Aos tipos de medicamentos antimicrobianos utilizados nos animais para os quais devem ser recolhidos dados;
- b) À garantia de qualidade a fornecer pelos Estados-Membros e pela Agência, a fim de assegurar a qualidade e comparabilidade dos dados; e
- c) Às regras e aos métodos de recolha de dados relativos ao uso de medicamentos antimicrobianos utilizados nos animais e ao método de transferência desses dados para a Agência.

4. A Comissão, sob a forma de atos de execução, estabelece o modelo relativo aos dados a recolher em conformidade com o presente artigo. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

5. Os Estados-Membros devem poder aplicar uma abordagem faseada progressiva no que respeita às obrigações estabelecidas no presente artigo, tendo em vista o seguinte:

- a) No prazo de dois anos a contar de 28 de janeiro de 2022, os dados são recolhidos pelo menos para as espécies e categorias incluídas na Decisão de Execução 2013/652/UE da Comissão ⁽⁶⁾ na sua versão aplicável em 11 de dezembro de 2018;
- b) No prazo de cinco anos a contar de 28 de janeiro de 2022, os dados são recolhidos para todas as espécies animais produtoras de géneros alimentícios;
- c) No prazo de oito anos a contar de 28 de janeiro de 2022, os dados são recolhidos para outros animais criados ou mantidos.

6. O disposto na alínea c) do n.º 5 não deve ser entendido como incluindo uma obrigação de recolher dados de pessoas singulares que detêm animais de companhia.

*Artigo 58.º***Responsabilidades dos titulares de autorizações de introdução no mercado**

1. O titular da autorização de introdução no mercado é responsável pela introdução dos seus medicamentos veterinários no mercado. A designação de um representante não exonera o titular da autorização de introdução no mercado da responsabilidade jurídica.

⁽⁶⁾ Decisão de Execução 2013/652/UE da Comissão, de 12 de novembro de 2013, relativa à vigilância e comunicação de dados sobre a resistência antimicrobiana em bactérias zoonóticas e comensais (JO L 303 de 14.11.2013, p. 26).

▼B

2. O titular da autorização de introdução no mercado assegura, dentro dos limites da sua responsabilidade, um fornecimento adequado e contínuo dos seus medicamentos veterinários.
3. Após a concessão de uma autorização de introdução no mercado, o titular da autorização de introdução no mercado deve, no que diz respeito aos métodos de fabrico e de controlo indicados no pedido dessa autorização de introdução no mercado, ter em conta os progressos científicos e técnicos e introduzir todas as alterações necessárias para permitir que o medicamento veterinário seja fabricado e controlado através de métodos científicos geralmente aceites. A introdução dessas alterações está sujeita aos procedimentos estabelecidos na secção 3 do presente capítulo.
4. O titular da autorização de introdução no mercado assegura que o resumo das características do medicamento veterinário, o folheto informativo e a rotulagem são mantidos atualizados de acordo com os conhecimentos científicos mais recentes.
5. O titular da autorização de introdução no mercado não pode introduzir os medicamentos veterinários genéricos e os medicamentos veterinários híbridos no mercado da União até que o período de proteção da documentação técnica do medicamento veterinário de referência tenha cessado, tal como previsto nos artigos 39.º e 40.º.
6. O titular da autorização de introdução no mercado regista na base de dados de medicamentos as datas em que os seus medicamentos veterinários autorizados são introduzidos no mercado, informações sobre a disponibilidade de cada medicamento veterinário em cada Estado-Membro relevante e, se for caso disso, as datas de qualquer suspensão ou revogação das autorizações de introdução no mercado em causa.
7. A pedido das autoridades competentes, os titulares de autorizações de introdução no mercado devem fornecer-lhes quantidades suficientes de amostras para permitir a realização dos controlos dos seus medicamentos veterinários introduzidos no mercado da União.
8. A pedido de uma autoridade competente, o titular da autorização de introdução no mercado deve disponibilizar os seus conhecimentos técnicos para facilitar a aplicação do método analítico de deteção de resíduos dos medicamentos veterinários no laboratório de referência da União Europeia designado por força do disposto no Regulamento (UE) 2017/625.
9. A pedido de uma autoridade competente ou da Agência o titular da autorização de introdução no mercado, dentro do prazo fixado nesse pedido, transmite os dados que demonstrem que a relação benefício-risco se mantém positiva.
10. O titular da autorização de introdução no mercado deve informar sem demora a autoridade competente que concedeu a autorização de introdução no mercado ou a Comissão, consoante o caso, de qualquer proibição ou restrição imposta por uma autoridade competente ou por uma autoridade de um país terceiro e de quaisquer outras novas informações que possam influenciar a avaliação dos benefícios e dos riscos do medicamento veterinário em causa, incluindo a informação resultante do processo de gestão de sinais realizado em conformidade com o artigo 81.º.
11. O titular da autorização de introdução no mercado deve disponibilizar à autoridade competente, à Comissão ou à Agência, consoante o caso, dentro dos prazos fixados, todos os dados em sua posse relativos ao volume de vendas do medicamento veterinário em causa.
12. O titular da autorização de introdução no mercado regista na base de dados de medicamentos o volume anual de vendas de cada um dos seus medicamentos veterinários.

▼B

13. O titular da autorização de introdução no mercado informa previamente, sem demora, a autoridade competente que concedeu a autorização de introdução no mercado, ou a Comissão, consoante o caso, sobre quaisquer medidas que tencione adotar a fim de suspender a comercialização de um medicamento veterinário, antes de adotar tais medidas, indicando os motivos que justifiquem tais medidas.

*Artigo 59.º***Pequenas e médias empresas**

Os Estados-Membros, de acordo com o direito nacional, adotam as medidas adequadas para prestar aconselhamento às PME sobre o cumprimento dos requisitos do presente regulamento.

Secção 3**Alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado***Artigo 60.º***Alterações**

1. A Comissão, sob a forma de atos de execução, estabelece uma lista das alterações que não exijam avaliação. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.
2. A Comissão deve ter em conta os seguintes critérios aquando da adoção dos atos de execução a que se refere o n.º 1:
 - a) A necessidade de proceder a uma avaliação científica das alterações, a fim de determinar o risco para a saúde pública ou animal ou para o ambiente;
 - b) Se as alterações têm impacto na qualidade, segurança ou eficácia do medicamento veterinário;
 - c) Se as alterações implicam apenas uma modificação mínima do resumo das características do medicamento.
 - d) Se as alterações são de natureza administrativa.

*Artigo 61.º***Alterações que não exigem avaliação**

1. Caso seja incluída uma alteração na lista estabelecida nos termos do artigo 60.º, n.º 1, o titular da autorização de introdução no mercado deve registar a alteração na base de dados de medicamentos, incluindo, se for caso disso, o resumo das características do medicamento veterinário, a rotulagem ou o folheto informativo nas línguas referidas no artigo 7.º, num prazo de 30 dias após a aplicação dessa alteração.
2. Se necessário, as autoridades competentes ou, quando o medicamento veterinário for autorizado ao abrigo do procedimento centralizado de autorização de introdução no mercado, a Comissão, sob a forma de atos de execução, devem alterar a decisão que concede a autorização de introdução no mercado em conformidade com a alteração registada tal como referido no n.º 1 do presente artigo. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

▼B

3. A autoridade competente do Estado-Membro de referência ou, no caso de uma alteração dos termos de uma autorização nacional de introdução no mercado, a autoridade competente do Estado-Membro relevante ou a Comissão, consoante o caso, informam o titular da autorização de introdução no mercado e as autoridades competentes dos Estados-Membros relevantes da aprovação ou rejeição da alteração, através do registo dessa informação na base de dados de medicamentos.

*Artigo 62.º***Pedido de alterações que exigem avaliação**

1. Se uma alteração não figurar na lista estabelecida em conformidade com o artigo 60.º, n.º 1, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar um pedido de alteração solicitando a avaliação à autoridade competente que concedeu a autorização de introdução no mercado ou à Agência, consoante o caso. Os pedidos devem ser submetidos por via eletrónica.

2. Os pedidos referidos no n.º 1 devem incluir:

- a) A descrição da alteração;
- b) Os dados referidos no artigo 8.º que sejam relevantes para a alteração;
- c) Informações detalhadas sobre a autorização de introdução no mercado afetadas pelo pedido;
- d) Se a alteração implicar outras alterações consequentes dos termos da mesma autorização de introdução no mercado, uma descrição dessas alterações consequentes;
- e) Caso a alteração diga respeito a autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo do procedimento de reconhecimento mútuo ou do procedimento descentralizado, uma lista dos Estados-Membros que concederam essas autorizações de introdução no mercado.

*Artigo 63.º***Modificações das informações sobre o medicamento decorrentes de uma alteração**

Nos casos em que uma alteração implique modificações do resumo das características do medicamento veterinário, da rotulagem ou do folheto informativo, as mesmas devem ser consideradas parte integrante da alteração para efeitos de exame do pedido de alteração.

*Artigo 64.º***Grupos de alterações**

Se o titular da autorização de introdução no mercado requerer várias alterações que não figurem na lista estabelecida nos termos do artigo 60.º, n.º 1, relativas à mesma autorização de introdução no mercado, ou uma alteração que não figure nessa lista relativa a várias autorizações de introdução no mercado diferentes, esse titular da autorização de introdução no mercado pode apresentar um pedido único para todas as alterações.

*Artigo 65.º***Procedimento de partilha de tarefas**

1. Se o titular da autorização de introdução no mercado requerer uma ou mais alterações que sejam idênticas em todos os Estados-Membros relevantes e não figurem na lista estabelecida em conformidade com o artigo 60.º, n.º 1, relativas a várias autorizações de introdução no mercado pertencentes ao mesmo titular e concedidas por diferentes autoridades competentes ou pela Comissão, esse titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar um pedido idêntico às autoridades competentes em todos os Estados-Membros relevantes e, se o pedido incluir uma alteração a um medicamento veterinário autorizado centralmente, à Agência.
2. Se qualquer uma das autorizações de introdução no mercado previstas no n.º 1 do presente artigo for uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Agência deve avaliar o pedido em conformidade com o procedimento previsto no artigo 66.º.
3. Se nenhuma das autorizações de introdução no mercado previstas no n.º 1 do presente artigo for uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, o grupo de coordenação deve mediante acordo, designar uma autoridade competente, entre aquelas que concederam as autorizações de introdução no mercado, para avaliar o pedido em conformidade com o procedimento previsto no artigo 66.º.
4. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota as disposições necessárias relacionadas com o procedimento de partilha de tarefas. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

*Artigo 66.º***Procedimento para alterações que exigem avaliação**

1. Se um pedido de alteração cumprir os requisitos estabelecidos no artigo 62.º, a autoridade competente, a Agência, a autoridade competente designada em conformidade com o artigo 65.º, n.º 3, ou a autoridade competente no Estado-Membro de referência, consoante o caso, deve, no prazo de 15 dias, acusar a receção de um pedido válido.
2. Se o pedido não estiver completo, a autoridade competente, a Agência, a autoridade competente designada em conformidade com o artigo 65.º, n.º 3, ou a autoridade competente no Estado-Membro de referência, consoante o caso, deve exigir que o titular da autorização de introdução no mercado apresente as informações e os documentos em falta dentro de um prazo razoável.
3. A autoridade competente, a Agência, a autoridade competente designada em conformidade com o artigo 65.º, n.º 3, ou a autoridade competente no Estado-Membro de referência, consoante o caso, deve avaliar o pedido e elaborar, respetivamente, um relatório de avaliação ou um parecer, de acordo com o artigo 33.º, sobre a alteração. Esse relatório de avaliação ou o parecer devem ser elaborados no prazo de 60 dias a contar da receção de um pedido válido. Se a avaliação de um pedido de alteração exigir mais tempo devido à sua complexidade, a autoridade competente relevante ou a Agência pode, consoante o caso, prorrogar este prazo por 90 dias. Em tal caso, a autoridade competente relevante ou a Agência, consoante o caso, deve informar o titular da autorização de introdução no mercado em conformidade.

▼B

4. Durante o período referido no n.º 3, a autoridade competente relevante ou a Agência, consoante o que for aplicável, pode solicitar que o titular da autorização de introdução no mercado forneça informações suplementares num determinado prazo. O procedimento fica suspenso até à receção das informações suplementares.

5. Se o parecer referido no n.º 3 for elaborado pela Agência, a Agência deve transmiti-lo à Comissão e ao titular da autorização de introdução no mercado.

6. Se o parecer a que se refere o n.º 3 do presente artigo for elaborado pela Agência, em conformidade com o artigo 65.º, n.º 2, a Agência deve transmiti-lo a todas as autoridades competentes nos Estados-Membros relevantes, à Comissão e ao titular da autorização de introdução no mercado.

7. Se o relatório de avaliação a que se refere o n.º 3 do presente artigo for elaborado pela autoridade competente designada em conformidade com o artigo 65.º, n.º 3, ou elaborado pela autoridade competente do Estado-Membro de referência, deve ser enviado às autoridades competentes de todos os Estados-Membros relevantes e ao titular da autorização de introdução no mercado.

8. Se uma autoridade competente não concordar com o relatório de avaliação a que se refere o n.º 7 do presente artigo por si recebido, é aplicável o procedimento de revisão previsto no artigo 54.º.

9. Sob reserva do resultado do procedimento previsto no n.º 8, se aplicável, o parecer ou o relatório de avaliação a que se refere o n.º 3 deve ser transmitido ao titular da autorização de introdução no mercado sem demora.

10. No prazo de 15 dias após a receção do parecer ou do relatório de avaliação, o titular da autorização de introdução no mercado pode solicitar, por escrito, à autoridade competente, à Agência, à autoridade competente designada em conformidade com o artigo 65.º, n.º 3, ou à autoridade competente no Estado-Membro de referência, consoante o caso, o reexame do parecer ou do relatório de avaliação. Uma fundamentação pormenorizada para a solicitação do reexame deve ser enviada à autoridade competente, à Agência, à autoridade competente designada em conformidade com o artigo 65.º, n.º 3, ou à autoridade competente no Estado-Membro de referência, consoante o caso, no prazo de 60 dias após a receção do parecer ou do relatório de avaliação.

11. No prazo de 60 dias a contar da receção da fundamentação do pedido de reexame, a autoridade competente, a Agência, a autoridade competente designada em conformidade com o artigo 65.º, n.º 3, ou a autoridade competente no Estado-Membro de referência, consoante o caso, deve reexaminar os elementos do parecer ou do relatório de avaliação identificados pelo titular da autorização de introdução no mercado no pedido de reexame e adotar um parecer ou relatório de avaliação reexaminado. As razões que fundamentam as conclusões devem ser anexadas ao parecer de reexame ou ao relatório de avaliação.

*Artigo 67.º***Medidas de conclusão dos procedimentos para alterações que exigem avaliação**

1. No prazo de 30 dias a contar da data de conclusão do procedimento previsto no artigo 66.º e da receção das traduções corretas do resumo das características do medicamento veterinário, da rotulagem e do folheto informativo submetidos pelo titular da autorização de introdução no mercado, a autoridade competente, a Comissão ou as autoridades competentes nos Estados-Membros enumerados de acordo com o

▼B

artigo 62.º, n.º 2, alínea e), consoante o caso, devem alterar a autorização de introdução no mercado ou recusar a alteração em conformidade com o parecer ou o relatório de avaliação a que se refere o artigo 66.º e informar o titular da autorização de introdução no mercado dos motivos da rejeição.

2. No caso de uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado, a Comissão deve elaborar um projeto da decisão a adotar relativamente à alteração. Caso o projeto de decisão não seja conforme ao parecer da Agência, a Comissão deve explicar pormenorizadamente os motivos para discordar do parecer da Agência. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota uma decisão de alteração da autorização de introdução no mercado ou de recusa da alteração. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

3. A autoridade competente ou a Comissão, consoante o que for aplicável, deve notificar sem demora o titular da autorização de introdução no mercado da alteração desta autorização.

4. A autoridade competente, a Comissão, a Agência ou as autoridades competentes nos Estados-Membros enumerados em conformidade com o artigo 62.º, n.º 2, alínea e), consoante o caso, mantêm atualizada a base de dados de medicamentos em conformidade.

*Artigo 68.º***Aplicação das alterações que exigem avaliação**

1. O titular de uma autorização de introdução no mercado só pode aplicar uma alteração que exija avaliação depois de a autoridade competente ou a Comissão, consoante o caso, ter modificado a decisão que concede a autorização de introdução no mercado em conformidade com essa alteração, ter fixado um prazo para a aplicação e ter notificado o titular da autorização de introdução no mercado do facto nos termos do artigo 67.º, n.º 3.

2. A pedido de uma autoridade competente ou da Comissão, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer, sem demora, todas as informações relativas à aplicação de uma alteração.

Secção 4

Harmonização dos resumos das características do medicamento para medicamentos autorizados a nível nacional*Artigo 69.º***Âmbito da harmonização dos resumos das características do medicamento de um medicamento veterinário**

Deve ser elaborado um resumo das características do medicamento harmonizado nos termos do procedimento previsto nos artigos 70.º e 71.º para:

▼B

- a) Medicamentos veterinários de referência que tenham a mesma composição qualitativa e quantitativa das respetivas substâncias ativas, a mesma forma farmacêutica e para os quais tenham sido concedidas autorizações de introdução no mercado em conformidade com o artigo 47.º em vários Estados-Membros ao mesmo titular da autorização de introdução no mercado;
- b) Medicamentos veterinários genéricos e híbridos.

*Artigo 70.º***Procedimentos para a harmonização dos resumos das características do medicamento para os medicamentos veterinários de referência**

1. As autoridades competentes enviam anualmente ao grupo de coordenação uma lista dos medicamentos veterinários de referência e os respetivos resumos das características dos medicamentos veterinários para os quais foram concedidas autorizações de introdução no mercado em conformidade com o artigo 47.º se, de acordo com a autoridade competente, devam ser objeto do procedimento de harmonização dos respetivos resumos das características dos medicamentos veterinários.

2. O titular da autorização de introdução no mercado pode solicitar o procedimento de harmonização do resumo das características do medicamento veterinário para um medicamento veterinário de referência, mediante a apresentação ao grupo de coordenação da lista dos diferentes nomes deste medicamento veterinário e dos diferentes resumos das características do medicamento veterinário para o qual foi concedida uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o artigo 47.º em diferentes Estados-Membros.

3. O grupo de coordenação deve, tendo em conta as listas apresentadas pelos Estados-Membros, em conformidade com o n.º 1, ou qualquer pedido apresentado por um titular da autorização de introdução no mercado, em conformidade com o n.º 2, elaborar anualmente e publicar uma lista de medicamentos veterinários de referência cujos resumos das características do medicamento veterinário devem ser sujeitos a um procedimento de harmonização e nomeiam um Estado-Membro de referência para cada um dos medicamentos veterinários de referência em causa.

4. Aquando da elaboração da lista de medicamentos veterinários de referência sujeitos a procedimentos de harmonização dos resumos das características do medicamento, o grupo de coordenação pode decidir dar prioridade ao seu trabalho de harmonização dos resumos das características do medicamento, tendo em conta as recomendações da Agência quanto à classe ou grupo de medicamentos veterinários de referência a harmonizar, a fim de proteger a saúde humana ou animal ou o ambiente, incluindo medidas de mitigação para evitar riscos para o ambiente.

5. A pedido da autoridade competente do Estado-Membro de referência a que se refere o n.º 3, do presente artigo, o titular da autorização de introdução no mercado apresenta ao grupo de coordenação um resumo que especifique as diferenças entre os resumos das características do medicamento, a sua proposta de harmonização do resumo das características do medicamento veterinário, do folheto informativo e da rotulagem, em conformidade com o artigo 7.º, apoiado pelos dados existentes adequados, apresentados nos termos do artigo 8.º, e que são relevantes para a proposta de harmonização em causa.

▼B

6. No prazo de 180 dias a contar da receção da informação referida no n.º 5, a autoridade competente no Estado-Membro de referência examina, em consulta com o titular da autorização de introdução no mercado, os documentos apresentados em conformidade com o n.º 5, elabora um relatório e apresenta-o ao grupo de coordenação e ao titular da autorização de introdução no mercado.

7. Após a receção do relatório, se o grupo de coordenação concordar por consenso com o resumo harmonizado das características do medicamento veterinário harmonizado, a autoridade competente no Estado-Membro de referência regista que existe um acordo, encerra o procedimento, informa o titular da autorização de introdução no mercado em conformidade e transmite-lhe o resumo harmonizado das características do medicamento.

8. O titular da autorização de introdução no mercado apresenta às autoridades competentes de cada Estado-Membro relevante as traduções necessárias do resumo das características do medicamento, do folheto informativo e da rotulagem, em conformidade com o artigo 7.º, no prazo fixado pelo grupo de coordenação.

9. Na sequência de um acordo nos termos do n.º 7, as autoridades competentes de cada Estado-Membro relevante alteram a autorização de introdução no mercado em conformidade com o acordo, no prazo de 30 dias a contar da receção das traduções referidas no n.º 8.

10. A autoridade competente do Estado-Membro de referência adota as medidas adequadas a fim de obter um acordo no âmbito do grupo de coordenação antes do início do procedimento referido no n.º 11.

11. Na impossibilidade de obter um acordo devido à falta de consenso a favor de um resumo das características do medicamento harmonizado na sequência dos esforços a que se refere o n.º 10 do presente artigo, é aplicável o procedimento de consulta no interesse da União a que se referem os artigos 83.º e 84.º.

12. A fim de manter o nível de harmonização alcançado do resumo das características do medicamento veterinário, qualquer futura alteração das autorizações de introdução no mercado em causa deve seguir o procedimento de reconhecimento mútuo.

*Artigo 71.º***Procedimentos para a harmonização dos resumos das características do medicamento para os medicamentos veterinários genéricos e híbridos**

1. Quando o procedimento referido no artigo 70.º tiver sido encerrado e um resumo harmonizado das características do medicamento para um medicamento veterinário de referência tiver sido acordado, os titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários genéricos devem solicitar, no prazo de 60 dias a contar da data da decisão das autoridades competentes em cada Estado-Membro e em conformidade com o artigo 62.º, a harmonização das seguintes secções do resumo das características do medicamento para os medicamentos veterinários genéricos em causa, conforme aplicável:

- a) Espécies alvo;
- b) Informações clínicas referidas no artigo 35.º, n.º 1, alínea c);
- c) Intervalo de segurança.

▼B

2. Em derrogação ao disposto no n.º 1, no caso de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário híbrido fundadas em estudos pré-clínicos ou ensaios clínicos adicionais, as secções pertinentes do resumo das características do medicamento a que se refere o n.º 1 não são consideradas objeto de harmonização.

3. Os titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários genéricos e híbridos asseguram que o resumo das características dos seus medicamentos é essencialmente similar aos dos medicamentos veterinários de referência.

*Artigo 72.º***Documentação relativa à segurança do ambiente e avaliação dos riscos ambientais de determinados medicamentos veterinários**

Da lista a que se refere o artigo 70.º, n.º 1, não podem constar medicamentos veterinários de referência autorizados antes de 1 de outubro de 2005, que estejam identificados como potencialmente prejudiciais para o ambiente e não tenham sido sujeito a uma avaliação dos riscos ambientais.

Se os medicamentos veterinários de referência tiverem sido autorizados antes de 1 de outubro de 2005 e estiverem identificados como potencialmente prejudiciais para o ambiente e não tenham sido sujeito a uma avaliação dos riscos ambientais, a autoridade competente deve solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado uma atualização da documentação pertinente relativa à segurança do ambiente referida no artigo 8.º, n.º 1, alínea b), tendo em conta a revisão prevista no artigo 156.º e, se aplicável, a avaliação dos riscos para o ambiente dos medicamentos veterinários genéricos desses medicamentos de referência.

*Secção 5***Farmacovigilância***Artigo 73.º***Sistema de farmacovigilância da União**

1. Os Estados-Membros, a Comissão, a Agência e os titulares de autorizações de introdução no mercado devem colaborar na criação e manutenção de um sistema de farmacovigilância da União para executar tarefas de farmacovigilância no que respeita à segurança e eficácia dos medicamentos veterinários autorizados, a fim de garantir uma avaliação contínua da relação benefício-risco.

2. As autoridades competentes, a Agência e os titulares de autorizações de introdução no mercado devem adotar as medidas necessárias para pôr à disposição meios para comunicar e incentivar a comunicação das seguintes suspeitas de eventos adversos:

- a) Qualquer reação adversa e não intencional a um medicamento veterinário ocorrida num animal;
- b) Qualquer constatação de falha de eficácia de um medicamento veterinário após ser administrado a um animal, em conformidade ou não com o resumo das características do medicamento;

▼B

- c) Quaisquer incidentes ambientais observados após a administração de um medicamento veterinário a um animal;
- d) Qualquer reação nociva nos seres humanos expostos a um medicamento veterinário;
- e) Qualquer detecção de uma substância farmacologicamente ativa ou de um de resíduo marcador num produto de origem animal que ultrapasse o limite máximo de resíduos estabelecido em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 após ter sido respeitado o intervalo de segurança previsto;
- f) Qualquer suspeita de transmissão de um agente infeccioso através de um medicamento veterinário;
- g) Qualquer reação adversa e não intencional a um medicamento para uso humano, ocorrida num animal.

*Artigo 74.º***Base de dados de farmacovigilância da União**

1. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros, cria e mantém uma base de dados da União sobre a farmacovigilância para a comunicação e o registo das suspeitas de eventos adversos, tal como referido no artigo 73.º, n.º 2, («base de dados de farmacovigilância»), a qual deve incluir informações sobre a pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância a que se refere o artigo 77.º, n.º 8, os números de referência ao dossiê principal do sistema de farmacovigilância, os resultados e as conclusões do processo de gestão de sinais e os resultados e as conclusões das inspeções de farmacovigilância, em conformidade com o artigo 126.º.
2. A base de dados de farmacovigilância está interligada com a base de dados de medicamentos referida no artigo 55.º.
3. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, estabelece as especificações funcionais para a base de dados da farmacovigilância.
4. A Agência garante que as informações comunicadas são carregadas na base de dados de farmacovigilância e disponibilizadas nos termos do artigo 75.º.
5. O sistema de base de dados de farmacovigilância deve ser criado como uma rede de processamento de dados que permita a transmissão de dados entre os Estados-Membros, a Comissão, a Agência e os titulares de autorizações de introdução no mercado, a fim de assegurar que, em caso de alerta relacionado com os dados de farmacovigilância, possam ser consideradas as opções em matéria de gestão dos riscos e quaisquer medidas adequadas tal como previsto nos artigos 129.º, 130.º e 134.º.

*Artigo 75.º***Acesso à base de dados de farmacovigilância**

1. As autoridades competentes têm acesso pleno à base de dados de farmacovigilância.

▼B

2. Os titulares de autorizações de introdução no mercado têm acesso à base de dados de farmacovigilância, no que respeita aos dados relacionados com os medicamentos veterinários dos quais são titulares de uma autorização de introdução no mercado, bem como a outros dados não confidenciais relacionados com medicamentos veterinários dos quais não são titulares de uma autorização de introdução no mercado, na medida do necessário para cumprirem as suas responsabilidades em matéria de farmacovigilância, tal como referido nos artigos 77.º, 78.º e 81.º.
3. O público em geral deve ter acesso à base de dados de farmacovigilância, sem a possibilidade de alterar as informações nela contidas, no que se refere às seguintes informações:
 - a) O número e, o mais tardar no prazo de dois anos a contar de 28 de janeiro de 2022, a incidência de suspeitas de eventos adversos comunicadas em cada ano, discriminadas por medicamento veterinário, espécie animal e tipo de suspeita de evento adverso;
 - b) Os resultados e as conclusões a que se refere o artigo 81.º, n.º 1, do processo de gestão de sinais realizado pelo titular da autorização de introdução no mercado para os medicamentos veterinários ou grupos de medicamentos veterinários.

*Artigo 76.º***Comunicação e registo das suspeitas de eventos adversos**

1. As autoridades competentes devem registar na base de dados de farmacovigilância todas as suspeitas de eventos adversos que lhes tenham sido comunicadas e que tenham ocorrido no território do seu Estado-Membro, no prazo de 30 dias a contar da receção da comunicação das suspeitas de eventos adversos.
2. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem registar na base de dados de farmacovigilância todas as suspeitas de eventos adversos relacionados com os seus medicamentos veterinários autorizados que lhes tenham sido comunicadas e que tenham ocorrido na União ou num país terceiro ou que tenham sido publicadas em literatura científica, sem demora e no prazo máximo de 30 dias após a receção da comunicação das suspeitas de eventos adversos.
3. A Agência pode requerer ao titular de uma autorização de introdução no mercado para medicamentos veterinários autorizados por procedimento centralizado, ou para medicamentos autorizados a nível nacional caso se insiram no âmbito de um procedimento de consulta no interesse da União a que se refere o artigo 82.º, a recolha de dados específicos de farmacovigilância, suplementares aos dados enumerados no artigo 73.º, n.º 2, e a realização de estudos de vigilância pós-comercialização. A Agência deve fundamentar em pormenor as razões para este requerimento, fixar um prazo adequado e informar desse facto as autoridades competentes.
4. As autoridades competentes podem requerer ao titular da autorização de introdução no mercado para medicamentos autorizados a nível nacional a recolha de dados específicos de farmacovigilância, suplementares aos dados enumerados no artigo 73.º, n.º 2, e a realização de estudos de vigilância pós-comercialização. A autoridade competente deve fundamentar pormenorizadamente este pedido, fixar um prazo adequado e informar desse facto as outras autoridades competentes e a Agência.



Artigo 77.º

Responsabilidades do titular da autorização de introdução no mercado em matéria de farmacovigilância

1. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem criar e manter um sistema de recolha, compilação e avaliação das informações sobre as suspeitas de eventos adversos relacionados com os seus medicamentos veterinários autorizados, que lhes permita cumprir as suas responsabilidades em matéria de farmacovigilância («sistema de farmacovigilância»).
2. O titular da autorização de introdução no mercado deve dispor de um ou mais dossiês principais do sistema de farmacovigilância que descrevam em pormenor o sistema de farmacovigilância no que diz respeito aos seus medicamentos veterinários autorizados. Para cada medicamento veterinário, o titular da autorização de introdução no mercado não pode ter mais de um dossiê principal do sistema de farmacovigilância.
3. O titular da autorização de introdução no mercado deve designar um representante local ou regional responsável por receber comunicações de suspeitas de eventos adversos, que tenha capacidade para comunicar nas línguas dos Estados-Membros relevantes.
4. O titular da autorização de introdução no mercado é responsável pela farmacovigilância do medicamento veterinário do qual é titular de uma autorização de introdução no mercado e avalia continuamente e através dos meios adequados a relação benefício-risco do medicamento veterinário, procedendo à adoção das medidas adequadas, se necessário.
5. O titular da autorização de introdução no mercado deve respeitar as boas práticas de farmacovigilância para os medicamentos veterinários.
6. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota as medidas necessárias sobre as boas práticas de farmacovigilância relativas aos medicamentos veterinários, bem como sobre o formato e o conteúdo do dossiê principal do sistema de farmacovigilância e o seu resumo. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.
7. Quando as tarefas de farmacovigilância forem subcontratadas a terceiros pelo titular da autorização de introdução no mercado, as modalidades dessa subcontratação devem ser especificadas em pormenor no dossiê principal do sistema de farmacovigilância.
8. O titular da autorização de introdução no mercado deve designar uma ou mais pessoas responsáveis pela farmacovigilância («pessoas qualificadas») para desempenhar as funções previstas no artigo 78.º. Essas pessoas qualificadas devem residir e exercer a sua atividade na União e devem ter as qualificações adequadas e estar permanentemente à disposição do titular da autorização de introdução no mercado. Apenas uma dessas pessoas qualificadas deve ser designada por cada dossiê principal do sistema de farmacovigilância.
9. As funções da pessoa qualificada, previstas no artigo 78.º, a que se refere o n.º 8 do presente artigo podem ser subcontratadas a terceiros, nas condições estabelecidas nesse número. Nesse caso, as formas dessa subcontratação devem ser especificadas detalhadamente no contrato e incluídas no dossiê principal do sistema de farmacovigilância.

▼B

10. O titular da autorização de introdução no mercado deve, com base na avaliação dos dados de farmacovigilância, e se for necessário, apresentar sem demora injustificada um pedido de alteração aos termos de uma autorização de introdução no mercado em conformidade com o artigo 62.º.

11. O titular da autorização de introdução no mercado não pode divulgar ao grande público informações sobre questões de farmacovigilância relacionadas com os seus medicamentos veterinários sem ter antes ou simultaneamente notificado a sua intenção à autoridade competente que concedeu a autorização de introdução no mercado, ou à Agência, consoante o caso.

O titular da autorização de introdução no mercado deve certificar-se de que essa divulgação ao público é feita de forma objetiva e não enganosa.

*Artigo 78.º***Pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância**

1. A pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância referida no artigo 77.º, n.º 8, deve assegurar o desempenho das seguintes tarefas:

- a) Elaborar e manter o dossiê principal do sistema de farmacovigilância;
- b) Atribuir um número de referência ao dossiê principal do sistema de farmacovigilância e comunicar esse número de referência à base de dados de farmacovigilância para cada medicamento;
- c) Notificar às autoridades competentes e à Agência, consoante aplicável, o local de atividade;
- d) Estabelecer e manter um sistema que garanta que todas as suspeitas de eventos adversos que são levadas ao conhecimento do titular da autorização de introdução no mercado são recolhidas e registadas para que estejam acessíveis em pelo menos um local na União;
- e) Compilar as comunicações de suspeitas de eventos adversos referidas no artigo 76.º, n.º 2, avaliá-las, se necessário, e registá-las na base de dados de farmacovigilância;
- f) Assegurar uma resposta pronta e integral a qualquer pedido das autoridades competentes ou da Agência de informações suplementares necessárias à avaliação da relação benefício-risco de um medicamento veterinário;
- g) Prestar às autoridades competentes ou à agência, consoante aplicável, quaisquer outras informações relevantes para detetar uma alteração da relação benefício-risco de um medicamento veterinário, incluindo informações adequadas sobre estudos de vigilância pós-comercialização;
- h) Aplicar o processo de gestão de sinais referido no artigo 81.º e garantir que existem meios para o cumprimento das responsabilidades referidas no artigo 77.º, n.º 4;
- i) Monitorizar o sistema de farmacovigilância e assegurar que, se necessário, é elaborado e executado um plano adequado de medidas preventivas ou corretivas e, se necessário, assegurar que se efetuam alterações ao dossiê principal do sistema de farmacovigilância;

▼B

- j) Assegurar que todo o pessoal do titular da autorização de introdução no mercado que participa na realização das atividades de farmacovigilância recebe formação contínua;
 - k) Comunicar às autoridades competentes e à Agência todas as medidas regulamentares adotadas num país terceiro e relacionadas com dados de farmacovigilância, no prazo de 21 dias após a receção dessas informações.
2. A pessoa qualificada referida no artigo 77.º, n.º 8, é o ponto de contacto para o titular da autorização de introdução no mercado em matéria de inspeções de farmacovigilância.

*Artigo 79.º***Responsabilidades das autoridades competentes e da Agência em matéria de farmacovigilância**

1. As autoridades competentes estabelecem os procedimentos necessários para avaliar os resultados e as conclusões do processo de gestão de sinais registados na base de dados de farmacovigilância, em conformidade com o artigo 81.º, n.º 2, bem como as suspeitas de eventos adversos que lhes sejam comunicados, considerar as opções para a gestão dos riscos e adotar todas as medidas adequadas referidas nos artigos 129.º, 130.º e 134.º relativamente às autorizações de introdução no mercado.
2. As autoridades competentes podem impor obrigações específicas aos médicos veterinários e a outros profissionais de saúde em matéria de comunicação de suspeitas de eventos adversos. A Agência pode organizar reuniões ou uma rede de grupos de médicos veterinários ou de outros profissionais de saúde, quando haja uma necessidade particular de recolha, compilação ou análise de dados específicos de farmacovigilância.
3. As autoridades competentes e a Agência devem tornar acessíveis ao público todas as informações importantes relativas a eventos adversos relacionados com a utilização de um medicamento veterinário. Devem fazê-lo atempadamente e por quaisquer meios de comunicação publicamente acessíveis notificando antes ou simultaneamente o titular da autorização de introdução no mercado.
4. As autoridades competentes devem verificar, através dos controlos e inspeções referidas nos artigos 123.º e 126.º, que os titulares de autorizações de introdução no mercado cumprem os requisitos em matéria de farmacovigilância estabelecidos na presente secção.
5. A Agência deve estabelecer os procedimentos necessários para avaliar as suspeitas de eventos adversos que lhe tenham sido comunicadas relativas aos medicamentos veterinários autorizados por procedimento centralizado e recomendar medidas de gestão dos riscos à Comissão. A Comissão deve adotar quaisquer medidas adequadas referidas nos artigos 129.º, 130.º e 134.º relativamente às autorizações de introdução no mercado.
6. A autoridade competente ou a Agência, consoante o caso, pode, em qualquer altura, requerer ao titular da autorização de introdução no mercado a apresentação de uma cópia do dossiê principal do sistema de farmacovigilância. O titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar a referida cópia no prazo máximo de sete dias a contar da data de receção do pedido.

▼B*Artigo 80.º***Delegação de tarefas pela autoridade competente**

1. Uma autoridade competente pode delegar as tarefas que lhe são confiadas tal como referidas no artigo 79.º a uma autoridade competente de outro Estado-Membro, mediante acordo escrito deste último.
2. A autoridade competente delegante deve informar a Comissão, a Agência e as outras autoridades competentes da delegação referida no n.º 1 e tornar essa informação pública.

*Artigo 81.º***Processo de gestão de sinais**

1. Os titulares de autorizações de introdução no mercado devem efetuar um processo de gestão de sinais para os seus medicamentos veterinários, se necessário tendo em conta os dados sobre o volume de vendas, bem como outros dados de farmacovigilância pertinentes de que devam, razoavelmente, ter conhecimento e que possam ser úteis para esse processo de gestão de sinais. Esses dados podem incluir informações científicas recolhidas a partir de literatura científica.
2. Se os resultados do processo de gestão de sinais identificarem uma mudança na relação benefício-risco ou um novo risco, os titulares de autorizações de introdução no mercado devem notificar desse facto, sem demora e, o mais tardar, no prazo de 30 dias, às autoridades competentes ou à Agência, consoante o caso, e adotar as medidas necessárias em conformidade com o artigo 77.º, n.º 10.

O titular da autorização de introdução no mercado deve registar, pelo menos anualmente, todos os resultados e conclusões do processo de gestão de sinais, incluindo uma conclusão sobre a relação benefício-risco, e, se for caso disso, as referências à literatura científica pertinente, na base de dados de farmacovigilância.

No caso dos medicamentos veterinários referidos no artigo 42.º, n.º 2, alínea c), o titular da autorização de introdução no mercado deve registar na base de dados de farmacovigilância todos os resultados e conclusões do processo de gestão de sinais, incluindo uma conclusão sobre a relação benefício-risco, e, se for caso disso, as referências à literatura científica pertinente, de acordo com a frequência indicada na autorização de introdução no mercado.

3. As autoridades competentes e a Agência podem decidir efetuar um processo de gestão de sinais específico para um determinado medicamento veterinário ou grupo de medicamentos veterinários.
4. Para efeitos do n.º 3, a Agência e o grupo de coordenação partilham as tarefas relacionadas com o processo de gestão de sinais específico e selecionam conjuntamente para cada medicamento veterinário ou grupo de medicamentos veterinários uma autoridade competente ou a Agência como responsável por tal processo de gestão de sinais específico («autoridade principal»).

▼B

5. Ao selecionar uma autoridade principal, a Agência e o grupo de coordenação devem ter em conta a repartição equitativa das tarefas e evitar a duplicação de trabalho.

6. Se as autoridades competentes ou a Comissão, consoante o caso, considerarem que são necessárias ações de acompanhamento, devem adotar medidas adequadas, tal como referido nos artigos 129.º, 130.º e 134.º.

Secção 6**Consulta no interesse da União***Artigo 82.º***Âmbito da consulta no interesse da União**

1. Caso estejam envolvidos interesses da União e, em particular, os interesses de saúde pública ou animal ou do ambiente relacionados com a qualidade, a segurança e a eficácia dos medicamentos veterinários, o titular da autorização de introdução no mercado, uma ou mais autoridades competentes de um ou de vários Estados-Membros ou a Comissão podem transmitir as suas preocupações à Agência, com vista à aplicação do procedimento previsto no artigo 83.º. O motivo de preocupação deve ser claramente identificado.

2. O titular da autorização de introdução no mercado, a autoridade competente em causa ou a Comissão informam as outras partes interessadas em conformidade.

3. As autoridades competentes nos Estados-Membros e os titulares de autorizações de introdução no mercado devem apresentar à Agência, a seu pedido, todas as informações disponíveis relacionadas com o procedimento de consulta no interesse da União.

4. A Agência pode limitar a consulta no interesse da União a partes específicas da autorização de introdução no mercado.

*Artigo 83.º***Procedimento de consulta no interesse da União**

1. A Agência anuncia no seu sítio Web a realização de uma consulta nos termos do artigo 82.º e convida as partes interessadas a apresentar as suas observações.

2. A Agência deve solicitar ao Comité referido no artigo 139.º que analise o assunto objeto da consulta. O comité emite um parecer fundamentado no prazo de 120 dias a contar da data em que o assunto lhe foi remetido. Esse prazo pode ser prorrogado pelo comité por um período suplementar máximo de 60 dias, tendo em conta os pontos de vista dos titulares das autorizações de introdução no mercado em causa.

3. Antes de emitir o seu parecer, o comité facultará aos titulares de autorizações de introdução no mercado em causa a possibilidade de apresentar esclarecimentos dentro de um determinado prazo. O comité pode suspender o prazo previsto no n.º 2 a fim de permitir que os titulares das autorizações de introdução no mercado em causa preparem as suas explicações.

4. Para analisar o assunto, o comité deve nomear 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 deve definir as suas funções e fixar o prazo para a conclusão das suas tarefas.

▼B

5. No prazo de 15 dias após a sua adoção pelo comité, a Agência deve enviar o parecer do comité aos Estados-Membros, à Comissão e aos titulares de autorizações de introdução no mercado em causa, acompanhado de um relatório de avaliação do medicamento ou dos medicamentos veterinários e fundamentando as suas conclusões.

6. No prazo de 15 dias a contar da data de receção do parecer do comité, o titular da autorização de introdução no mercado pode notificar à Agência, por escrito, a sua intenção de requerer o reexame desse parecer. Nesse caso, no prazo de 60 dias a contar da data de receção do parecer, o titular da autorização de introdução no mercado deve enviar à Agência as razões pormenorizadas do pedido de reexame.

7. O comité deve reexaminar o seu parecer no prazo de 60 dias a contar da data de receção de um requerimento referido no n.º 6. As razões que fundamentam as conclusões são anexadas ao relatório de avaliação referido no n.º 5.

*Artigo 84.º***Decisão no seguimento da consulta no interesse da União**

1. No prazo de 15 dias após a receção do parecer referido no artigo 83.º, n.º 5, e sob reserva dos procedimentos a que se refere o artigo 83.º, n.ºs 6 e 7, a Comissão elabora um projeto de decisão. Caso o projeto de decisão não esteja em conformidade com o parecer da Agência, a Comissão apresenta também uma fundamentação pormenorizada dos motivos das divergências num anexo desse projeto de decisão.

2. A Comissão envia o projeto de decisão aos Estados-Membros.

3. A Comissão, sob a forma de atos de execução e com base no seu projeto de decisão, adota uma decisão sobre a consulta no interesse da União. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2. Salvo indicação em contrário na notificação da consulta nos termos do artigo 82.º, a decisão da Comissão aplica-se aos medicamentos veterinários objeto da consulta.

4. Se os medicamentos veterinários objeto da consulta tiverem sido autorizados em conformidade com o procedimento nacional, o procedimento de reconhecimento mútuo ou o procedimento descentralizado, a decisão da Comissão referida no n.º 3 deve ser dirigida a todos Estados-Membros e comunicada, a título informativo, aos titulares da autorização de introdução no mercado em causa.

5. As autoridades competentes e os titulares de autorizações de introdução no mercado em causa devem adotar as medidas necessárias, no que diz respeito às autorizações de introdução no mercado dos medicamentos veterinários em causa, para darem cumprimento ao disposto na decisão da Comissão a que se refere o n.º 3 do presente artigo no prazo de 30 dias a contar da data da sua notificação, a menos que a decisão estabeleça um prazo diferente. Tais medidas devem incluir, se necessário, solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado que apresente um pedido de alteração, tal como referido no artigo 62.º, n.º 1.

6. No caso de medicamentos veterinários autorizados por procedimento central que sejam objeto da consulta, a Comissão envia a sua decisão a que se refere o n.º 3 ao titular da autorização de introdução no mercado e também a comunica aos Estados-Membros.

7. Os medicamentos autorizados pelo procedimento a nível nacional que tenham sido objeto de uma consulta devem ser transferidos para um procedimento de reconhecimento mútuo.

*CAPÍTULO V***MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS HOMEOPÁTICOS***Artigo 85.º***Medicamentos veterinários homeopáticos**

1. Os medicamentos veterinários homeopáticos que cumpram as condições estabelecidas no artigo 86.º são registados em conformidade com o artigo 87.º.
2. Os medicamentos veterinários homeopáticos que não cumpram as condições estabelecidas no artigo 86.º são sujeitos ao disposto no artigo 5.º.

*Artigo 86.º***Registo dos medicamentos veterinários homeopáticos**

1. Um medicamento veterinário homeopático que cumpra todas as condições a seguir enumeradas é submetido a um processo de registo:
 - a) É administrado por uma via descrita na Farmacopeia Europeia ou, na sua falta, nas farmacopeias utilizadas oficialmente nos Estados-Membros;
 - b) Apresenta um grau de diluição que garante a sua segurança e não contém mais de uma parte por 10 000 da tintura mãe;
 - c) Não apresenta indicações terapêuticas específicas na rotulagem ou em qualquer informação relacionada com o medicamento.
2. Os Estados-Membros podem estabelecer procedimentos para o registo de medicamentos veterinários homeopáticos, suplementares aos estabelecidos no presente capítulo.

*Artigo 87.º***Pedido e procedimento de registo de medicamentos veterinários homeopáticos**

1. Os seguintes documentos devem ser incluídos no pedido de registo de um medicamento veterinário homeopático:
 - a) A denominação científica ou outra denominação constante de uma farmacopeia do ou dos stocks homeopáticos, juntamente com menção da via de administração, forma farmacêutica e graus de diluição que se pretendem registar;
 - b) Um dossiê que descreva o modo de obtenção e de controlo do ou dos stocks e que fundamente a sua utilização homeopática, com base em bibliografia adequada; no caso dos medicamentos veterinários homeopáticos que contenham substâncias biológicas, uma descrição das medidas adotadas para assegurar a inexistência de quaisquer agentes patogénicos;
 - c) O dossiê de fabrico e controlo para cada forma farmacêutica e uma descrição do método de diluição e dinamização;
 - d) A autorização de fabrico dos medicamentos veterinários homeopáticos em causa;

▼B

- e) Cópia dos registos obtidos para os mesmos medicamentos veterinários homeopáticos noutros Estados-Membros;
 - f) O texto a constar do folheto informativo, do acondicionamento secundário e do acondicionamento primário dos medicamentos veterinários homeopáticos a registar;
 - g) Dados relativos à estabilidade do medicamento veterinário homeopático;
 - h) No caso de medicamentos veterinários homeopáticos destinados a espécies animais produtoras de géneros alimentícios, as substâncias ativas são as substâncias farmacologicamente ativas autorizadas em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 e todos os atos adotados com base no mesmo.
2. Um pedido de registo pode abranger uma série de medicamentos veterinários homeopáticos com a mesma forma farmacêutica e obtidos a partir do ou dos mesmos stocks homeopáticos.
3. A autoridade competente pode determinar as condições em que os medicamentos veterinários homeopáticos registados podem ser disponibilizados.
4. O procedimento de registo de um medicamento veterinário homeopático deve ser concluído no prazo de 90 dias após a submissão de um pedido válido.
5. O titular de um registo de medicamentos veterinários homeopáticos fica sujeito às mesmas obrigações que um titular de uma autorização de introdução no mercado, em conformidade com o artigo 2.º, n.º 5.
6. O registo de um medicamento veterinário homeopático apenas é concedido a um requerente estabelecido na União. O requisito de estabelecimento na União é igualmente aplicável aos titulares de registo.

*CAPÍTULO VI***FABRICO, IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO***Artigo 88.º***Autorizações de fabrico**

1. É necessária uma autorização de fabrico para se exercer qualquer uma das seguintes atividades:
- a) Fabricar medicamentos veterinários mesmo que sejam destinados apenas à exportação;
 - b) Participar em qualquer fase do processo de fabrico de um medicamento veterinário ou de o fazer chegar ao seu estado final, incluindo intervenção na transformação, montagem, acondicionamento e recondicionamento, rotulagem e reetiquetagem, armazenamento, esterilização, testagem ou libertação do medicamento para fornecimento no âmbito desse processo; ou
 - c) Importar medicamentos veterinários.
2. Sem prejuízo do disposto no n.º 1 do presente artigo, os Estados-Membros podem decidir que não é necessária uma autorização de fabrico para a preparação, divisão, alteração de acondicionamento ou apresentação dos medicamentos veterinários, quando essas operações forem executadas unicamente para a venda a retalho diretamente ao público em conformidade com os artigos 103.º e 104.º.

▼B

3. Quando se aplique o n.º 2, o folheto informativo deve ser disponibilizado com cada parte dividida e o número do lote de fabrico e o prazo de validade devem ser claramente indicados.
4. As autoridades competentes registam as autorizações de fabrico por elas concedidas na base de dados de produção e distribuição por grosso estabelecida em conformidade com o artigo 91.º.
5. As autorizações de fabrico são válidas em toda a União.

*Artigo 89.º***Pedido de autorização de fabrico**

1. O pedido de autorização de fabrico deve ser submetido à autoridade competente do Estado-Membro em que está situado o local de fabrico.
2. Um pedido de autorização de fabrico deve conter pelo menos as seguintes informações:
 - a) Os medicamentos veterinários a fabricar ou a importar;
 - b) Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente;
 - c) As formas farmacêuticas a fabricar ou a importar;
 - d) Pormenores sobre o local de fabrico onde os medicamentos veterinários serão fabricados ou para onde serão importados;
 - e) Declaração de que o requerente cumpre os requisitos estabelecidos nos artigos 93.º e 97.º.

*Artigo 90.º***Procedimento para a concessão de autorizações de fabrico**

1. Antes de conceder uma autorização de fabrico, a autoridade competente deve efetuar uma inspeção ao local de fabrico.
2. A autoridade competente pode exigir que o requerente apresente mais informações para além das que acompanham o pedido em conformidade com o artigo 89.º. Quando a autoridade competente fizer uso dessa faculdade, o prazo previsto no n.º 4 do presente artigo fica suspenso ou é revogado até que o requerente tenha apresentado os dados suplementares requeridos.
3. A autorização de fabrico só se aplica ao local de fabrico e às formas farmacêuticas especificados no pedido referido no artigo 89.º.
4. Os Estados-Membros devem estabelecer procedimentos para a concessão ou a recusa de autorizações de fabrico. Esses procedimentos não devem exceder o prazo de 90 dias a contar da receção pela autoridade competente de um pedido de autorização de fabrico.
5. Uma autorização de fabrico pode ser concedida condicionalmente, sob reserva de o requerente adotar medidas ou introduzir procedimentos específicos dentro de um determinado prazo. A autorização de fabrico concedida condicionalmente deve ser suspensa ou revogada se estes requisitos não forem cumpridos.

▼B*Artigo 91.º***Base de dados do fabrico e distribuição por grosso**

1. A Agência cria e mantém uma base de dados da União sobre o fabrico, a importação e a distribuição por grosso («base de dados do fabrico e distribuição por grosso»).
2. A base de dados do fabrico e distribuição por grosso inclui informações sobre a concessão, suspensão ou revogação pelas autoridades competentes de quaisquer autorizações de fabrico, autorizações de distribuição por grosso, certificados de boas práticas de fabrico e registos de fabricantes, importadores e distribuidores de substâncias ativas.
3. As autoridades competentes registam na base de dados de fabrico e distribuição por grosso informações sobre as autorizações de fabrico e distribuição por grosso e os certificados concedidos em conformidade com os artigos 90.º, 94.º e 100.º, bem como informações sobre os importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas registados em conformidade com o artigo 95.º.
4. A Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, estabelece as especificações funcionais da base de dados do fabrico e distribuição por grosso, incluindo o formato da transmissão de dados por via eletrónica.
5. A Agência deve assegurar que as informações registadas na base de dados do fabrico e distribuição por grosso são coligidas e tornadas acessíveis, e que as informações são partilhadas.
6. As autoridades competentes têm pleno acesso à base de dados do fabrico e distribuição por grosso.
7. O público deve ter acesso às informações constantes da base de dados do fabrico e distribuição por grosso, sem a possibilidade de alterar essas informações nela contidas.

*Artigo 92.º***Alteração de autorizações de fabrico a pedido**

1. Se o titular de uma autorização de fabrico solicitar uma alteração dessa autorização de fabrico, o procedimento de análise desse pedido não pode exceder 30 dias a contar da data em que a autoridade competente recebeu o pedido. Em casos justificados, incluindo quando é necessária uma inspeção, esse prazo pode ser alargado para 90 dias pela autoridade competente.
2. O pedido a que se refere o n.º 1 deve incluir uma descrição da alteração solicitada.
3. Durante o prazo referido no n.º 1, a autoridade competente pode solicitar ao titular de autorização de fabrico que apresente informações suplementares num determinado prazo e pode decidir efetuar uma inspeção. O procedimento fica suspenso até que tenham sido fornecidas as informações suplementares solicitadas.
4. A autoridade competente avalia o pedido a que se refere o n.º 1, informa o titular de autorização de fabrico do resultado da avaliação e, se for caso disso, altera a autorização de fabrico e atualiza, se adequado, a base de dados do fabrico e distribuição por grosso.

▼B*Artigo 93.º***Obrigações do titular de uma autorização de fabrico**

1. O titular de uma autorização de fabrico deve:
 - a) Dispor de instalações adequadas e suficientes, equipamento técnico e instalações de testagem para as atividades indicadas na sua autorização de fabrico;
 - b) Dispor dos serviços de pelo menos uma pessoa qualificada referida no artigo 97.º e assegurar que a pessoa qualificada exerce a sua atividade em conformidade com o referido artigo;
 - c) Permitir que a pessoa qualificada referida no artigo 97.º desempenhe as suas funções, em especial concedendo-lhe acesso a todos os documentos e instalações necessários, e disponibilizando-lhe todo o equipamento técnico e as instalações de teste necessárias;
 - d) Informar previamente a autoridade competente, com pelo menos 30 dias de pré-aviso antes da substituição da pessoa qualificada referida no artigo 97.º ou, se um pré-aviso não for possível pelo facto de a substituição ser imprevista, informar de imediato a autoridade competente;
 - e) Dispor dos serviços de pessoal que corresponda às exigências legais previstas no Estado-Membro relevante, tanto do ponto de vista do fabrico como dos controlos;
 - f) Permitir, em qualquer altura, o acesso às instalações pelos representantes da autoridade competente;
 - g) Manter registos pormenorizados de todos os medicamentos veterinários apresentados pelo titular da uma autorização de fabrico tiver fornecido, em conformidade com o artigo 96.º, e manter amostras de cada lote;
 - h) Fornecer medicamentos veterinários apenas a distribuidores por grosso de medicamentos veterinários;
 - i) Informar imediatamente a autoridade competente e o titular da autorização de introdução no mercado, se obtiver a informação de que os medicamentos veterinários abrangidos no âmbito da sua autorização de fabrico são falsificados ou se há suspeitas de que o sejam, independentemente do facto desses medicamentos veterinários terem sido fornecidos através da cadeia de abastecimento legal ou por meios ilícitos, incluindo a venda ilegal através dos serviços da sociedade da informação;
 - j) Cumprir as boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários e utilizar como matérias primas apenas substâncias ativas que tenham sido fabricadas de acordo com as boas práticas de fabrico e distribuídas de acordo com as boas práticas de distribuição de substâncias ativas;
 - k) Verificar se cada fabricante, distribuidor ou importador estabelecido na União, do qual o titular de uma autorização de fabrico obtém substâncias ativas, se encontra registado pela autoridade competente do Estado-Membro no qual o fabricante, o distribuidor ou o importador está estabelecido, nos termos do artigo 95.º;
 - l) Efetuar auditorias, com base numa avaliação do risco, aos fabricantes, distribuidores e importadores junto dos quais o titular de uma autorização de fabrico se abastece de substâncias ativas;

▼B

2. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota medidas sobre boas práticas de fabrico para os medicamentos veterinários e substâncias ativas utilizadas como matérias primas, referidas no n.º 1, alínea j) do presente artigo. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

*Artigo 94.º***Certificados de boas práticas de fabrico**

1. No prazo de 90 dias após uma inspeção, a autoridade competente emite um certificado de boas práticas de fabrico do fabricante para o local de fabrico em causa, se a inspeção tiver estabelecido que o fabricante em questão cumpre os requisitos estabelecidos no presente regulamento e no ato de execução a que se refere o artigo 93.º, n.º 2.

2. Se da inspeção a que se refere o n.º 1 do presente artigo se concluir que o fabricante não cumpre as boas práticas de fabrico, essa informação deve ser introduzida na base de dados do fabrico e distribuíção por grosso referida no artigo 91.º.

3. As conclusões de uma inspeção a um fabricante são válidas em todo o território da União.

4. Uma autoridade competente, a Comissão ou a Agência pode solicitar a um fabricante estabelecido num país terceiro que se submeta a uma inspeção nos termos do n.º 1, sem prejuízo de eventuais acordos celebrados entre a União e um país terceiro.

5. Os importadores de medicamentos veterinários devem assegurar, antes desses medicamentos veterinários darem entrada na União, que o fabricante estabelecido num país terceiro detém um certificado de boas práticas de fabrico emitido por uma autoridade competente ou, no caso de o país terceiro ser parte num acordo celebrado entre a União e o país terceiro, que existe uma confirmação equivalente.

*Artigo 95.º***Importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas estabelecidos na União**

1. Os importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas, utilizadas como matérias primas no fabrico de medicamentos veterinários, que estejam estabelecidos na União devem registar a sua atividade junto da autoridade competente do Estado-Membro no qual estão estabelecidos, devendo cumprir as boas práticas de fabrico ou as boas práticas de distribuição, consoante o caso.

2. O formulário de registo da atividade junto da autoridade competente deve incluir, pelo menos, as seguintes informações:

- a) Nome ou firma e domicílio ou sede social;
- b) As substâncias ativas que se pretende importar, fabricar ou distribuir;
- c) Informações detalhadas sobre as instalações e o equipamento técnico.

▼B

3. Os importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas a que se refere o n.º 1 apresentam o formulário de registo à autoridade competente pelo menos 60 dias antes do início previsto da sua atividade. Os importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas que já exerçam a sua atividade antes de 28 de janeiro de 2022, apresentam o formulário de registo à autoridade competente no prazo de 29 de março de 2022.

4. A autoridade competente, com base numa avaliação do risco, pode decidir efetuar uma inspeção. Se a autoridade competente notificar, no prazo de 60 dias a contar da receção do formulário de registo, que será efetuada uma inspeção, a inspeção não pode ser iniciada antes de a autoridade competente notificar que pode ser dado início à mesma. Nesse caso, a autoridade competente deve efetuar a inspeção e comunicar aos importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas a que se refere o n.º 1 os resultados da inspeção no prazo de 60 dias a contar da data da notificação da sua intenção de efetuar uma inspeção. Se, no prazo de 60 dias a contar da receção do formulário de registo, a autoridade competente não tiver comunicado que será efetuada uma inspeção, a atividade pode ter início.

5. Os importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas a que se refere o artigo 1.º a que se refere o n.º 1 transmitem anualmente à autoridade competente as alterações relativas às informações constantes do formulário de registo. Devem ser imediatamente comunicadas as alterações que possam ter impacto na qualidade ou na segurança das substâncias ativas fabricadas, importadas ou distribuídas.

6. As autoridades competentes devem registar as informações fornecidas em conformidade com o n.º 2 do presente artigo e com o artigo 132.º na base de dados do fabrico e distribuição por grosso referida no artigo 91.º.

7. O presente artigo aplica-se sem prejuízo do disposto no artigo 94.º.

8. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota medidas sobre boas práticas de distribuição para substâncias ativas utilizadas como matérias primas em medicamentos veterinários. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

*Artigo 96.º***Manutenção de registos**

1. O titular de uma autorização de fabrico regista as seguintes informações relativamente a todos os medicamentos veterinários por si fornecidos:

- a) Data da transação;
- b) Nome do medicamento veterinário e número da autorização de introdução no mercado, se aplicável, bem como a forma farmacêutica e a dosagem, se for caso disso;
- c) Quantidade fornecida;
- d) Nome ou firma e domicílio ou sede social do destinatário;
- e) Número do lote;
- f) O prazo de validade.

▼B

2. Os registos a que se refere o n.º 1 devem estar à disposição das autoridades competentes para efeitos de inspeção durante um período de um ano após o prazo de validade do lote ou, pelo menos, durante cinco anos após o registo, se este for o prazo maior.

*Artigo 97.º***Pessoa qualificada responsável pelo fabrico e libertação de lotes**

1. O titular de uma autorização de fabrico deve dispor, de modo permanente, dos serviços de, pelo menos, uma pessoa qualificada que satisfaça as condições previstas no presente artigo e que seja responsável, em particular, pela execução das obrigações referidas no presente artigo.

2. A pessoa qualificada a que se refere o n.º 1 deve ser titular de diploma universitário numa ou mais das seguintes disciplinas científicas: farmácia, medicina humana, medicina veterinária, química, tecnologia e química farmacêuticas ou biologia.

3. A pessoa qualificada a que se refere o n.º 1 deve ter exercido, durante pelo menos dois anos, numa ou várias empresas que tenham obtido autorização de fabrico, as atividades de garantia da qualidade dos medicamentos, de análise qualitativa de medicamentos, de análise quantitativa de substâncias ativas, bem como executado as verificações necessárias para assegurar a qualidade dos medicamentos veterinários.

A duração da experiência prática necessária a que se refere o primeiro parágrafo pode ser reduzida em um ano quando o ciclo de formação universitária durar pelo menos cinco anos, e em ano e meio quando o ciclo de formação universitária durar pelo menos seis anos.

4. O titular da autorização de fabrico, caso seja uma pessoa singular, pode assumir a responsabilidade referida no n.º 1 se preencher, pessoalmente, as condições a que se referem os n.ºs 2 e 3.

5. A autoridade competente pode estabelecer procedimentos administrativos adequados para verificar se uma pessoa qualificada a que se refere o n.º 1 preenche as condições referidas nos n.ºs 2 e 3.

6. A pessoa qualificada a que se refere o n.º 1 deve assegurar que cada lote dos medicamentos veterinários é fabricado em conformidade com as boas práticas e testado em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado. Essa pessoa qualificada deve elaborar um relatório de controlo para esse efeito. Esse relatório de controlo é válido em toda a União.

7. No caso de os medicamentos veterinários serem importados, a pessoa qualificada a que se refere o n.º 1 deve assegurar que cada lote de fabrico importado foi submetido na União a uma análise qualitativa e quantitativa completa no que se refere, pelo menos, todas às substâncias ativas e a todos os outros testes necessários à comprovação da qualidade dos medicamentos veterinários em conformidade com os requisitos da autorização de introdução no mercado, e que o lote fabricado cumpre as boas práticas de fabrico.

▼B

8. A pessoa qualificada a que se refere o n.º 1 deve conservar registos relativamente a cada lote de produção libertado. Esses registos devem ser atualizados à medida que vão sendo efetuadas as operações e devem permanecer à disposição da autoridade competente durante um período de um ano após o prazo de validade do lote ou, pelo menos, durante cinco anos após o registo, se este for o prazo maior.

9. Quando os medicamentos veterinários fabricados na União são exportados e posteriormente reimportados para a União a partir de um país terceiro, é aplicável o disposto no n.º 6.

10. Quando os medicamentos veterinários são importados de países terceiros com os quais a União tenha celebrado acordos em matéria de aplicação de normas de boas práticas de fabrico pelo menos equivalentes às estabelecidas nos termos artigo 93.º, n.º 2, e for demonstrado que os testes referidos no n.º 6 do presente artigo foram efetuados no país exportador, a pessoa qualificada pode elaborar o relatório de controlo referido no n.º 6 do presente artigo sem realizar os testes necessários referidos no n.º 7 do presente artigo, salvo decisão em contrário da autoridade competente do Estado-Membro de importação.

*Artigo 98.º***Certificados dos medicamentos veterinários**

1. A pedido de um fabricante ou de um exportador de medicamentos veterinários, ou das autoridades de um país terceiro importador, a autoridade competente ou a Agência deve certificar que:

- a) O fabricante é titular de uma autorização de fabrico;
- b) O fabricante possui um certificado de boas práticas de fabrico, tal como referido no artigo 94.º; ou
- c) O medicamento veterinário em causa possui uma autorização de introdução no mercado nesse Estado-Membro ou, no caso de um pedido à Agência, que possui uma autorização de introdução no mercado por procedimento centralizado.

2. Ao emitir esses certificados, a autoridade competente ou a Agência, consoante aplicável, deve ter em conta as disposições administrativas vigentes relevantes no que respeita ao conteúdo e ao formato de tais certificados.

*CAPÍTULO VII***FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO****Seção 1****Distribuição por grosso***Artigo 99.º***Autorizações de distribuição por grosso**

1. A distribuição por grosso de medicamentos veterinários deve ser condicionada à titularidade de uma autorização de distribuição por grosso.

2. Os titulares de autorizações de distribuição por grosso devem estar estabelecidos na União.

▼B

3. As autorizações de distribuição por grosso são válidas em toda a União.
4. Os Estados-Membros podem decidir que o fornecimento de pequenas quantidades de medicamentos veterinários de um retalhista a outro no mesmo Estado-Membro não está sujeito à obrigação de ser titular de uma autorização de distribuição por grosso.
5. Em derrogação ao disposto no n.º 1, um titular de uma autorização de fabrico não está sujeito à obrigação de ser titular de uma autorização de distribuição por grosso para os medicamentos veterinários abrangidos pela autorização de fabrico.
6. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota decisões sobre boas práticas de distribuição para medicamentos veterinários. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

*Artigo 100.º***Pedido e procedimento para autorizações de distribuição por grosso**

1. Os pedidos de autorização de distribuição por grosso são submetidos à autoridade competente do Estado-Membro em que estão situadas a instalação ou as instalações dos distribuidores.
2. Os requerentes devem demonstrar no pedido que cumprem os seguintes requisitos:
 - a) Dispõem de pessoal com conhecimentos técnicos e, em particular, de pelo menos uma pessoa designada como responsável, que satisfaça as condições previstas na legislação nacional;
 - b) Dispõem de instalações e equipamento adequados e suficientes conformes aos requisitos estabelecidos pelo Estado-Membro relevante no que se refere ao armazenamento e manuseamento de medicamentos veterinários;
 - c) Dispõem de um plano que garante a aplicação efetiva de qualquer retirada ou recolha do mercado por ordem das autoridades competentes ou da Comissão ou realizada em cooperação com o fabricante ou com o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário em causa;
 - d) Dispõem de um sistema de conservação de registos adequado que garante a conformidade com os requisitos referidos no artigo 101.º.
 - e) Dispõem de uma declaração de que atesta o cumprimento dos requisitos referidos no artigo 101.º.
3. Os Estados-Membros devem estabelecer procedimentos para a concessão, recusa, suspensão, revogação ou alteração de uma autorização de distribuição por grosso.
4. Os procedimentos referidos no n.º 3 não devem exceder 90 dias a contar, se for caso disso, da data em que a autoridade competente recebeu o pedido nos termos do direito nacional.
5. A autoridade competente deve:
 - a) Informar o requerente do resultado da avaliação;

▼B

- b) Conceder, recusar ou alterar a autorização de distribuição por grosso; e
- c) Introduzir as informações pertinentes da autorização na base de dados do fabrico e distribuição por grosso a que se refere o artigo 91.º.

*Artigo 101.º***Obrigações dos distribuidores por grosso**

1. Os distribuidores por grosso só devem abastecer-se de medicamentos veterinários junto de titulares de uma autorização de fabrico ou de outros titulares de uma autorização de distribuição por grosso.
2. Um distribuidor por grosso só pode fornecer medicamentos veterinários a pessoas autorizadas a realizar atividades de venda a retalho num Estado-Membro em conformidade com o artigo 103.º, n.º 1, a outros distribuidores por grosso de medicamentos veterinários e a outras pessoas ou entidades autorizadas em conformidade com a legislação nacional.
3. O titular de uma autorização de distribuição por grosso deve dispor, de modo permanente, dos serviços de, pelo menos, uma pessoa responsável pela distribuição por grosso.
4. Os distribuidores por grosso asseguram, dentro dos limites da sua responsabilidade, um aprovisionamento adequado e contínuo do medicamento veterinário às pessoas autorizadas a fornecê-lo nos termos do artigo 103.º, n.º 1, por forma a cobrir as necessidades em matéria de saúde animal do Estado-Membro relevante.
5. Um distribuidor por grosso deve cumprir as boas práticas de distribuição para medicamentos veterinários referidas no artigo 99.º, n.º 6.
6. Os distribuidores por grosso devem informar imediatamente a autoridade competente e, se necessário, o titular da autorização de introdução no mercado, dos medicamentos que recebam ou que lhes sejam oferecidos e que identifiquem como medicamentos falsificados ou que suspeitem serem falsificados.
7. Os distribuidores por grosso devem conservar registos pormenorizados pelo menos das seguintes informações relativamente a cada transação:
 - a) Data da transação;
 - b) Nome do medicamento veterinário, incluindo, se for caso disso, a forma farmacêutica e a dosagem;
 - c) Número do lote;
 - d) Prazo de validade do medicamento veterinário;
 - e) Quantidade recebida ou fornecida, indicando a dimensão da embalagem e o número de embalagens;

▼B

f) Nome ou firma e domicílio ou sede social do fornecedor, em caso de compra, ou do destinatário, em caso de venda.

8. Pelo menos uma vez por ano, o titular de uma autorização de distribuição por grosso deve realizar uma auditoria pormenorizada às existências e comparar as entradas e saídas de medicamentos veterinários com os medicamentos veterinários à data ainda detidos. Todas as discrepâncias devem ser registadas. Os registos devem estar disponíveis para efeitos de inspeção pelas autoridades competentes durante um prazo de cinco anos.

*Artigo 102.º***Comércio paralelo de medicamentos veterinários**

1. Para efeitos do comércio paralelo de medicamentos veterinários, o distribuidor por grosso deve garantir que o medicamento veterinário que tenciona obter num Estado-Membro («Estado-Membro de origem») e que tenciona distribuir noutro Estado-Membro («Estado-Membro de destino») partilham uma origem comum com o medicamento veterinário já autorizado no Estado-Membro de destino. Considera-se que os medicamentos veterinários partilham uma origem comum se preencherem todas as seguintes condições:

- a) Têm a mesma composição qualitativa e quantitativa de substâncias ativas e de excipientes;
- b) Têm a mesma forma farmacêutica;
- c) Têm a mesma informação clínica e, se for caso disso, o mesmo intervalo de segurança; e
- d) Foram fabricados pelo mesmo fabricante ou por um fabricante que trabalha sob licença de acordo com a mesma fórmula.

2. O medicamento veterinário obtido de um Estado-Membro de origem deve cumprir os requisitos de rotulagem e linguísticos do Estado-Membro de destino.

3. As autoridades competentes estabelecem procedimentos administrativos para o comércio paralelo de medicamentos veterinários e um procedimento administrativo para a autorização de pedidos de comércio paralelo de tais medicamentos.

4. As autoridades competentes do Estado-Membro de destino disponibilizam ao público, na base de dados de medicamentos referida no artigo 55.º, a lista de medicamentos veterinários que são autorizados a ser comercializados em paralelo nesse Estado-Membro.

5. Os distribuidores por grosso que não sejam o titular da autorização de introdução no mercado devem notificar o titular da autorização de introdução no mercado e a autoridade competente do Estado-Membro de origem da sua intenção de comercializar em paralelo o medicamento veterinário num Estado-Membro de destino.

6. Os distribuidores por grosso que pretendam comercializar em paralelo um medicamento veterinário num Estado-Membro de destino devem cumprir, no mínimo, as seguintes obrigações:

- a) Apresentar uma declaração à autoridade competente no Estado-Membro de destino e adotar as medidas adequadas para garantir que o distribuidor por grosso no Estado-Membro de origem irá mantê-lo informado sobre quaisquer situações relacionadas com farmacovigilância;

▼B

- b) Notificar o titular da autorização de introdução no mercado no Estado-Membro de destino sobre o medicamento veterinário a ser obtido no Estado-Membro de origem e a ser comercializado no Estado-Membro de destino, pelo menos um mês antes de apresentar à autoridade competente o pedido de autorização de comércio paralelo para esse medicamento veterinário;
- c) Apresentar uma declaração por escrito à autoridade competente do Estado-Membro de destino em como o titular da autorização de introdução no mercado no Estado-Membro de destino foi notificado nos termos da alínea b), juntamente com uma cópia dessa notificação;
- d) Não comercializar um medicamento veterinário que tenha sido recolhido do mercado do Estado-Membro de origem ou do Estado-Membro de destino, por razões de qualidade, segurança ou eficácia;
- e) Recolher suspeitas de eventos adversos e comunicá-las ao titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário comercializado em paralelo.

7. As seguintes informações devem ser anexadas à lista a que se refere o n.º 4 para todos os medicamentos veterinários:

- a) Nome dos medicamentos veterinários;
- b) Substâncias ativas;
- c) Formas farmacêuticas;
- d) Classificação do medicamento veterinário no Estado-Membro de destino;
- e) Número da autorização de introdução no mercado dos medicamentos veterinários no Estado-Membro de origem;
- f) Número da autorização de introdução no mercado dos medicamentos veterinários no Estado-Membro de destino;
- g) Nome ou firma e domicílio ou sede social do distribuidor por grosso no Estado-Membro de origem e do distribuidor por grosso no Estado-Membro de destino;

8. O presente artigo não se aplica aos medicamentos veterinários autorizados por procedimento centralizado.

Secção 2

Venda a retalho

Artigo 103.º

Venda a retalho de medicamentos veterinários e conservação de registos

1. As regras relativas à venda a retalho de medicamentos veterinários são determinadas pela legislação nacional, salvo disposição em contrário do presente regulamento.

2. Sem prejuízo do disposto no artigo 99.º, n.º 4, os retalhistas de medicamentos veterinários só podem obter medicamentos veterinários junto dos titulares de uma autorização de distribuição por grosso.

3. Os retalhistas de medicamentos veterinários devem conservar registos pormenorizados das seguintes informações relativamente a cada transação de medicamentos veterinários que necessitam de receita médico-veterinária nos termos do artigo 34.º:

▼B

- a) Data da transação;
- b) Nome do medicamento veterinário, incluindo, se for caso disso, a forma farmacêutica e a dosagem;
- c) Número do lote;
- d) Quantidade recebida ou fornecida;
- e) Nome ou firma e domicílio ou sede social do fornecedor, em caso de compra, ou do destinatário, em caso de venda;
- f) Nome e dados de contacto do médico veterinário que prescreveu o medicamento e, se for caso disso, uma cópia da receita médico-veterinária;
- g) Número da autorização de introdução no mercado.

4. Caso o considerem necessário, os Estados-Membros podem exigir que os retalhistas conservem registos pormenorizados de qualquer transação de medicamentos veterinários não sujeitos a receita médico-veterinária.

5. Pelo menos uma vez por ano, o retalhista deve realizar uma auditoria pormenorizada às existências e comparar as entradas e saídas de medicamentos veterinários registados com os medicamentos veterinários à data ainda detidos. Todas as discrepâncias devem ser registadas. Os resultados da auditoria pormenorizada e os registos a que se refere o n.º 3 do presente artigo devem estar disponíveis para efeitos de inspeção pelas autoridades competentes em conformidade com o artigo 123.º durante um prazo de cinco anos.

6. Os Estados-Membros podem impor condições, justificadas por motivos de proteção da saúde pública e animal ou do ambiente, para a venda a retalho de medicamentos veterinários no seu território, desde que estas condições respeitem o direito da União, sejam proporcionadas e não discriminatórias.

*Artigo 104.º***Venda a retalho de medicamentos veterinários à distância**

1. As pessoas autorizadas a fornecer medicamentos veterinários em conformidade com o artigo 103.º, n.º 1 do presente regulamento, podem vender medicamentos veterinários através dos serviços da sociedade da informação na aceção da Diretiva (UE) 2015/1535 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽⁷⁾ a pessoas singulares ou coletivas estabelecidas na União desde que esses medicamentos veterinários não sejam sujeitos a receita médico-veterinária nos termos do artigo 34.º do presente regulamento e desde que cumpram o presente regulamento e o direito aplicável do Estado-Membro em que os medicamentos são vendidos a retalho.

⁽⁷⁾ Diretiva (UE) 2015/1535 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 9 de setembro de 2015, relativa a um procedimento de informação no domínio das regulamentações técnicas e das regras relativas aos serviços da sociedade da informação (JO L 241 de 17.9.2015, p. 1).

▼B

2. Em derrogação ao disposto no n.º 1 do presente artigo, um Estado-Membro pode permitir que pessoas autorizadas a fornecer medicamentos veterinários em conformidade com o artigo 103.º, n.º 1, vendam medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária nos termos do artigo 34.º através dos serviços da sociedade da informação, desde que o Estado-Membro em questão tenha previsto um sistema seguro para estes fornecimentos. A referida autorização só pode ser concedida a pessoas estabelecidas no território desse Estado-Membro e o fornecimento só pode ter lugar no território desse Estado-Membro.

3. O Estado-Membro a que se refere o n.º 2 deve assegurar que estão em vigor medidas adaptadas que garantam que os requisitos relativos a uma receita médico-veterinária são respeitados no que se refere ao fornecimento através dos serviços da sociedade de informação e deve notificar a Comissão e os outros Estados-Membros, se fizer uso da derrogação a que se refere o n.º 2, devendo, sempre que necessário, cooperar com a Comissão e os outros Estados-Membros para evitar eventuais consequências não intencionais desse fornecimento. Os Estados-Membros estabelecem regras em matéria de sanções adequadas para assegurar o respeito das regras nacionais adotadas, incluindo regras sobre a retirada ou revogação destas autorizações.

4. As pessoas e atividades a que se referem os n.ºs 1 e 2 do presente artigo estão sujeitas aos controlos referidos no artigo 123.º pela autoridade competente do Estado-Membro em que o retalhista está estabelecido.

5. Para além dos requisitos de informação constantes do artigo 6.º da Diretiva 2000/31/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽⁸⁾, os retalhistas autorizados que vendem medicamentos veterinários através dos serviços da sociedade da informação devem fornecer, pelo menos, as seguintes informações:

- a) Os dados de contacto da autoridade competente do Estado-Membro no qual o retalhista autorizado que vende os medicamentos veterinários está estabelecido;
- b) Uma hiperligação ao sítio Web do Estado-Membro de estabelecimento, criado nos termos do n.º 8 do presente artigo;
- c) O logótipo comum estabelecido em conformidade com o n.º 6 do presente artigo, claramente visível em todas as páginas do sítio Web relacionado com a venda à distância de medicamentos veterinários e contém uma hiperligação para o retalhista na lista de retalhistas autorizados referida no n.º 8, alínea c) do presente artigo.

6. A Comissão cria um logótipo comum nos termos do n.º 7 que seja reconhecível em toda a União e permita simultaneamente identificar o Estado-Membro onde se encontra estabelecida a pessoa que está autorizada a vender medicamentos veterinários à distância. O logótipo deve ser claramente visível nos sítios Web relativos à venda à distância.

7. A Comissão adota, sob a forma de atos de execução, o formato do logótipo comum a que se refere o n.º 6 do presente artigo. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

⁽⁸⁾ Diretiva 2000/31/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 8 de junho de 2000, relativa a certos aspetos legais dos serviços da sociedade de informação, em especial do comércio eletrónico, no mercado interno (Diretiva sobre o comércio eletrónico) (JO L 178 de 17.7.2000, p. 1).

▼B

8. Cada Estado-Membro deve criar um sítio Web relativo à venda de medicamentos veterinários à distância, com, pelo menos, as seguintes informações:

- a) Informações sobre o direito nacional aplicável à possibilidade de venda à distância de medicamentos veterinários através de serviços da sociedade da informação, em conformidade com os n.ºs 1 e 2, incluindo informações sobre a possibilidade de existirem diferenças entre os Estados-Membros no que se refere à classificação do fornecimento dos medicamentos veterinários;
- b) Informações sobre o logótipo comum;
- c) Uma lista dos retalhistas estabelecidos no Estado-Membro autorizados a propor a venda à distância de medicamentos através dos serviços da sociedade da informação, em conformidade com os n.ºs 1 e 2, bem como os endereços dos sítios Web desses retalhistas autorizados.

9. A Agência deve criar um sítio Web que preste informações sobre o logótipo comum. O sítio Web da Agência deve mencionar expressamente que os sítios Web dos Estados-Membros dispõem de informações sobre pessoas autorizadas a propor medicamentos veterinários para venda à distância através dos serviços da sociedade da informação no Estado-Membro relevante.

10. Os Estados-Membros podem impor condições, justificadas por razões de proteção da saúde pública, à venda a retalho, no seu território, de medicamentos veterinários propostos para venda à distância através dos serviços da sociedade da informação.

11. Os sítios Web criados pelos Estados-Membros devem incluir uma hiperligação para o sítio Web da Agência criado nos termos do n.º 9.

*Artigo 105.º***Receitas médico-veterinárias**

1. Uma receita médico-veterinária de um medicamento antimicrobiano para metafilaxia só pode ser emitida após um diagnóstico da doença infecciosa por um médico veterinário.

2. O médico veterinário deve poder fornecer uma justificação para a emissão de uma receita médico-veterinária de medicamentos antimicrobianos, nomeadamente para metafilaxia e para profilaxia.

3. Uma receita médico-veterinária só pode ser emitida após um exame clínico ou outra avaliação adequada do estado de saúde do animal ou grupo de animais por um médico veterinário.

4. Em derrogação ao disposto no artigo 4.º, n.º 33, e no n.º 3 do presente artigo, um Estado-Membro pode permitir que uma receita médico-veterinária seja emitida por um profissional que não seja médico veterinário, que esteja habilitado para o efeito em conformidade com o direito nacional aplicável à data de entrada em vigor do presente regulamento. As referidas receitas só são válidas nesse Estado-Membro e não podem abranger prescrições de medicamentos antimicrobianos nem de outros medicamentos veterinários para os quais é necessário um diagnóstico feito por um médico veterinário.

Os n.ºs 5, 6, 8, 9 e 11 do presente artigo são aplicáveis, com as devidas adaptações, às receitas médico-veterinárias emitidas por um profissional que não seja médico veterinário.

▼B

5. Uma receita médico-veterinária deve incluir, pelo menos, os seguintes elementos:

- a) Identificação do animal ou grupos de animais a tratar;
- b) Nome completo e dados de contacto do proprietário ou do detentor do animal;
- c) Data de emissão;
- d) Nome completo e dados de contacto do médico veterinário, incluindo, se disponível, o número profissional;
- e) Assinatura ou uma forma de identificação eletrónica equivalente do médico veterinário;
- f) Nome do medicamento prescrito, incluindo as suas substâncias ativas;
- g) Forma farmacêutica e dosagem;
- h) Quantidade prescrita ou número de embalagens, incluindo a dimensão da embalagem;
- i) Posologia;
- j) Para espécies animais produtoras de géneros alimentícios, intervalo de segurança, ainda que tal intervalo seja igual a zero;
- k) Todas as advertências necessárias para assegurar a correta utilização, incluindo, se for caso disso, para assegurar uma utilização prudente de antimicrobianos;
- l) Se o medicamento for prescrito nos termos dos artigos 112.º, 113.º e 114.º, uma declaração nesse sentido;
- m) Se o medicamento for prescrito nos termos do artigo 107.º, n.ºs 3 e 4, uma declaração nesse sentido.

6. A quantidade de medicamentos prescrita deve limitar-se ao necessário para o tratamento ou o fim em causa. Os medicamentos antimicrobianos para metafilaxia ou profilaxia, só podem ser prescritos por um período limitado, para abranger o período de risco.

7. As receitas médico-veterinárias emitidas em conformidade com o n.º 3 devem ser reconhecidas em toda a União.

8. A Comissão, sob a forma de atos de execução, pode estabelecer um modelo de formato para os requisitos previstos no n.º 5 do presente artigo. Esse modelo de formato deve também ser disponibilizado em versão eletrónica. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

9. O medicamento prescrito deve ser fornecido de acordo com o direito nacional aplicável.

10. Uma receita médico-veterinária de medicamentos antimicrobianos tem um prazo de validade de cinco dias a contar da data da sua emissão.

11. Além dos requisitos previstos no presente artigo, os Estados-Membros podem estabelecer regras sobre a conservação de registos pelos médicos veterinários das receitas médico-veterinárias por eles emitidas.

▼B

12. Não obstante o disposto no artigo 34.º, um medicamento veterinário classificado como sujeito a receita médico-veterinária nos termos do referido artigo pode ser administrado sem uma receita médico-veterinária por um médico veterinário pessoalmente, salvo disposição em contrário do direito nacional aplicável. O médico veterinário deve conservar registos das referidas administrações sem receita efetuadas pessoalmente de acordo com o direito nacional aplicável.

Secção 3**Utilização***Artigo 106.º***Utilização de medicamentos**

1. Os medicamentos veterinários devem ser utilizados em conformidade com os termos da autorização de introdução no mercado.
2. A utilização de medicamentos veterinários em conformidade com a presente secção é realizada sem prejuízo do disposto nos artigos 46.º e 47.º do Regulamento (UE) 2016/429.
3. Os Estados-Membros podem estabelecer todos os procedimentos que considerem necessários para a aplicação dos artigos 110.º a 114.º e 116.º.
4. Os Estados-Membros podem, se devidamente justificado, decidir que um medicamento veterinário só pode ser administrado por um médico veterinário.
5. Os medicamentos veterinários imunológicos inativados a que se refere o artigo 2.º, n.º 3, só podem ser utilizados nos animais nele referidos em circunstâncias excepcionais, de acordo com uma receita médico-veterinária, e se nenhum medicamento veterinário imunológico estiver autorizado para a espécie animal e a indicação visadas.
6. A Comissão adota atos delegados, nos termos do artigo 147.º, a fim de completar o presente artigo, na medida do necessário, no que diz respeito a estabelecer regras relativas às medidas adequadas para garantir a utilização segura e eficaz de medicamentos veterinários autorizados e prescritos para administração por via oral através de outras vias que não a do alimento medicamentoso, tais como através da mistura do medicamento veterinário na água de bebida ou através da mistura manual do medicamento veterinário nos alimentos para animais, e administrados pelo detentor dos animais a animais produtores de géneros alimentícios. A Comissão tem em conta o parecer científico da Agência aquando da adoção desses atos delegados.

*Artigo 107.º***Utilização de medicamentos antimicrobianos**

1. Os medicamentos antimicrobianos não podem ser administrados por rotina nem para compensar a falta de higiene, uma criação animal inadequada ou a falta de zelo ou para compensar uma má gestão da exploração pecuária.
2. Os medicamentos antimicrobianos não podem ser utilizados em animais com o objetivo de promover o seu crescimento nem para aumentar o rendimento.

▼B

3. Os medicamentos antimicrobianos não podem ser utilizados para profilaxia, exceto em circunstâncias excepcionais, para administração a um dado animal ou a um número restrito de animais, quando o risco de uma infeção ou de uma doença infecciosa é muito elevado e as consequências são suscetíveis de ser graves.

Nesses casos, a utilização de medicamentos antibióticos para profilaxia deve ser limitada à administração a apenas um animal individual, nas condições estabelecidas no primeiro parágrafo.

4. Os medicamentos antimicrobianos só podem ser utilizados para fins de metafilaxia quando o risco de disseminação de uma infeção ou de uma doença infecciosa no grupo de animais é elevado e não existem alternativas disponíveis adequadas. Os Estados-Membros podem fornecer orientações sobre tais alternativas adequadas e apoiam ativamente o desenvolvimento e a aplicação de orientações que promovam a compreensão dos fatores de risco associados à metafilaxia e incluam critérios para a sua aplicação.

5. Os medicamentos que contêm os antimicrobianos designados a que se refere o artigo 37.º, n.º 5, não podem ser utilizados em conformidade com os artigos 112.º, 113.º e 114.º.

6. A Comissão pode, sob a forma de atos de execução e tendo em conta o parecer científico da Agência, estabelecer uma lista de antimicrobianos que:

- a) Não podem ser utilizados em conformidade com os artigos 112.º, 113.º e 114.º: ou
- b) Só podem ser utilizados em conformidade com os artigos 112.º, 113.º e 114.º, sob reserva de determinadas condições.

Ao adotar os referidos atos de execução, a Comissão deve ter em conta os seguintes critérios:

- a) Os riscos para a saúde animal ou para a saúde pública se o antimicrobiano for utilizado em conformidade com os artigos 112.º, 113.º e 114.º;
- b) Os riscos para a saúde animal ou para a saúde pública em caso de desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos;
- c) A disponibilidade de outros tratamentos para os animais;
- d) A disponibilidade de outros tratamentos antimicrobianos para os seres humanos;
- e) O impacto sobre a aquicultura e a produção animal se o animal afetado pela doença não for tratado.

Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

7. Um Estado-Membro pode ainda restringir ou proibir o uso de certos antimicrobianos em animais no seu território, se a administração de tais antimicrobianos em animais for contrária à aplicação de uma política nacional em matéria de uso prudente de antimicrobianos.

8. As medidas adotadas pelos Estados-Membros com base no n.º 7 devem ser proporcionadas e justificadas.

9. O Estado-Membro informa a Comissão da adoção de todas as medidas nos termos do n.º 7.

▼B*Artigo 108.º***Conservação de registos pelos proprietários e detentores de animais produtores de géneros alimentícios**

1. Os proprietários ou, quando os animais não são mantidos pelos proprietários, os detentores de animais produtores de géneros alimentícios devem conservar registos dos medicamentos que administram aos animais e, se aplicável, uma cópia da receita médico-veterinária.
2. Os registos referidos no n.º 1 devem incluir:
 - a) Data da primeira administração do medicamento aos animais;
 - b) Nome do medicamento,
 - c) Quantidade do medicamento administrada;
 - d) Nome ou firma e domicílio ou sede social do fornecedor;
 - e) Prova de aquisição dos medicamentos que usam;
 - f) Identificação do animal ou grupo de animais tratados;
 - g) Nome e dados de contacto do médico veterinário que prescreveu os medicamentos, se for caso disso;
 - h) Intervalo de segurança, ainda que tal intervalo seja igual a zero;
 - i) Duração do tratamento;
3. Se as informações a registar nos termos do n.º 2 do presente artigo já estão disponíveis na cópia de uma receita médico-veterinária, num registo mantido na exploração ou, no caso de equídeos, estão registadas no documento de identificação único vitalício a que se refere o artigo 8.º, n.º 4, não é necessário um registo separado.
4. Os Estados-Membros podem estabelecer requisitos adicionais em matéria de conservação de registos pelos proprietários e detentores de animais produtores de géneros alimentícios.
5. As informações contidas nesses registos devem estar disponíveis para efeitos de inspeção pelas autoridades competentes em conformidade com o artigo 123.º durante um período de pelo menos cinco anos.

*Artigo 109.º***Obrigações de conservação de registos para equídeos**

1. A Comissão adota atos delegados, nos termos do artigo 147.º, a fim de completar o presente regulamento, no que diz respeito ao conteúdo e formato das informações necessárias para aplicar os artigos 112.º, n.º 4, e 115.º, n.º 5, e que devem constar do documento de identificação único vitalício a que se refere o artigo 8.º, n.º 4.
2. A Comissão adota, sob a forma de atos de execução, modelos de formulários para o registo das informações necessárias para aplicar os artigos 112.º, n.º 4, e 115.º, n.º 5, e que devem constar do documento de identificação único vitalício a que se refere o artigo 8.º, n.º 4. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.



Artigo 110.º

Uso de medicamentos veterinários imunológicos

1. As autoridades competentes podem, em conformidade com o direito nacional aplicável, proibir o fabrico, a importação, a distribuição, a posse, a venda, o fornecimento ou o uso de medicamentos veterinários imunológicos na totalidade ou em parte do seu território se uma das seguintes condições, pelo menos, estiver preenchida:

- a) A administração do medicamento aos animais pode interferir na execução de um programa nacional de diagnóstico, controlo ou erradicação de doenças nos animais;
- b) A administração do medicamento aos animais pode causar dificuldades na certificação da ausência de doença nos animais vivos ou contaminação de alimentos ou de outros produtos obtidos a partir dos animais medicados;
- c) As estirpes dos agentes de doença em relação às quais o medicamento é suposto conferir imunidade são praticamente inexistentes em termos de distribuição geográfica no território em causa.

2. Em derrogação ao disposto no artigo 106.º, n.º 1 do presente regulamento, e na ausência de um medicamento veterinário a que se refere o artigo 116.º do presente regulamento, em caso de surto de uma doença listada a que se refere o artigo 5.º do Regulamento (UE) 2016/429 ou de uma doença emergente a que se refere o artigo 6.º do citado regulamento, uma autoridade competente pode autorizar a utilização de um medicamento veterinário imunológico não autorizado no território da União.

3. Em derrogação ao disposto no artigo 106.º, n.º 1 do presente regulamento, sempre que um medicamento veterinário imunológico foi autorizado mas já não está disponível na União para uma doença não referida no artigo 5.º ou 6.º do Regulamento (UE) 2016/429 mas que já está presente na União, uma autoridade competente pode, no interesse da saúde animal e do bem-estar animal e da saúde pública, permitir, caso a caso, a utilização de um medicamento veterinário imunológico não autorizado na União.

4. As autoridades competentes devem informar sem demora a Comissão, sempre que os n.ºs 1, 2 e 3 são aplicados, juntamente com informações sobre as condições impostas no âmbito da aplicação desses números.

5. Nos casos em que um animal se destine a ser exportado para um país terceiro, estando assim sujeito a disposições sanitárias específicas obrigatórias nesse país terceiro, uma autoridade competente pode permitir a utilização, apenas para esse animal em causa, de um medicamento veterinário imunológico que não seja abrangido por uma autorização de introdução no mercado no Estado-Membro relevante, mas cuja utilização seja autorizada no país terceiro para o qual o animal é exportado.

Artigo 111.º

Uso de medicamentos veterinários por médicos veterinários que prestam serviços noutros Estados-Membros

1. Um médico veterinário que esteja autorizado a prestar serviços num Estado-Membro diferente daquele em que o médico veterinário está estabelecido («Estado-Membro de acolhimento») é autorizado a deter e a administrar medicamentos veterinários não autorizados no

▼B

Estado-Membro de acolhimento aos animais ou grupos de animais sob o seu cuidado na quantidade necessária, sem exceder a quantidade necessária para o tratamento prescrito pelo médico veterinário, desde que estejam cumpridas as seguintes condições:

- a) Foi concedida uma autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário a ser administrado aos animais pelas autoridades competentes do Estado-Membro em que o médico veterinário está estabelecido ou pela Comissão;
- b) Os medicamentos veterinários em causa são transportados pelo médico veterinário no respetivo acondicionamento de origem;
- c) O médico veterinário segue as boas práticas veterinárias aplicadas no Estado-Membro de acolhimento;
- d) O médico veterinário estabelece o intervalo de segurança especificado na rotulagem ou no folheto informativo do medicamento veterinário utilizado;
- e) O médico veterinário não vende a retalho nenhum medicamento veterinário a um proprietário ou detentor dos animais tratados no Estado-Membro de acolhimento, a menos que tal seja permitido ao abrigo das regras do Estado-Membro de acolhimento;

2. O n.º 1 não se aplica aos medicamentos veterinários imunológicos, exceto no caso de toxinas e soros.

*Artigo 112.º***Uso de medicamentos fora dos termos da autorização de introdução no mercado em espécies animais não produtoras de géneros alimentícios**

1. Em derrogação ao disposto no artigo 106.º, n.º 1, caso não exista num Estado-Membro nenhum medicamento veterinário autorizado para uma indicação relativa a uma espécie animal não produtora de géneros alimentícios, o médico veterinário responsável pode, sob a sua responsabilidade pessoal direta e em particular para evitar um sofrimento inaceitável, tratar excecionalmente os animais em causa com o seguinte medicamento:

- a) Um medicamento veterinário autorizado ao abrigo do presente regulamento no Estado-Membro relevante ou noutro Estado-Membro, para utilização na mesma espécie ou noutra espécie animal, para a mesma ou para outra indicação;
- b) Se não existir um medicamento veterinário como referido na alínea a) do presente número, um medicamento para uso humano autorizado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE ou o Regulamento (CE) n.º 726/2004;
- c) Se não existir um medicamento como referido na alínea a) ou b), do presente número, um medicamento veterinário preparado extemporaneamente, em conformidade com os termos de uma receita médico-veterinária.

▼B

2. Com exceção dos medicamentos veterinários imunológicos, caso não esteja disponível um medicamento como referido no n.º 1, o médico veterinário responsável pode, sob a sua responsabilidade direta e em particular para evitar causar um sofrimento inaceitável, tratar excepcionalmente um animal não produtor de géneros alimentícios com um medicamento veterinário autorizado num país terceiro para a mesma espécie animal e a mesma indicação.
3. O médico veterinário pode administrar ele próprio o medicamento ou permitir que outra pessoa o faça sob a responsabilidade do médico veterinário, em conformidade com as disposições nacionais.
4. O presente artigo aplica-se igualmente ao tratamento por um médico veterinário de um animal da espécie equina desde que este seja declarado como não sendo destinado a abate para consumo humano no documento de identificação único vitalício referido no artigo 8.º, n.º 4.
5. O presente artigo aplica-se igualmente quando não está disponível no Estado-Membro relevante um medicamento veterinário autorizado.

*Artigo 113.º***Uso de medicamentos fora dos termos da autorização de introdução no mercado em espécies animais terrestres produtoras de géneros alimentícios**

1. Em derrogação ao disposto no artigo 106.º, n.º 1, caso não exista num Estado-Membro nenhum medicamento veterinário autorizado para uma indicação relativa a uma espécie animal terrestre produtora de géneros alimentícios, o médico veterinário responsável pode, sob a sua responsabilidade pessoal direta e em particular para evitar um sofrimento inaceitável, tratar excepcionalmente os animais em causa com o seguinte medicamento:
 - a) Um medicamento veterinário autorizado ao abrigo do presente regulamento no Estado-Membro relevante ou noutra Estado-Membro, para utilização na mesma ou noutra espécie animal terrestre produtora de géneros alimentícios, para a mesma ou para outra indicação;
 - b) Se não existir um medicamento veterinário como referido na alínea a), do presente número, um medicamento veterinário autorizado ao abrigo do presente regulamento no Estado-Membro relevante para utilização numa espécie animal não produtora de géneros alimentícios para a mesma indicação;
 - c) Se não existir um medicamento veterinário como referido na alínea a) ou b) do presente número, um medicamento para uso humano autorizado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE ou o Regulamento (CE) n.º 726/2004; ou
 - d) Se não existir um medicamento como referido na alínea a), b) ou c), do presente número, um medicamento veterinário preparado extemporaneamente, em conformidade com os termos de uma receita médico-veterinária.
2. Com exceção dos medicamentos veterinários imunológicos, caso não esteja disponível um medicamento como referido no n.º 1, o médico veterinário responsável pode, sob a sua responsabilidade pessoal direta e em particular para evitar causar um sofrimento inaceitável, tratar excepcionalmente animais terrestres produtores de géneros alimentícios com um medicamento veterinário autorizado num país terceiro para a mesma espécie animal e a mesma indicação.

▼B

3. O médico veterinário pode administrar ele próprio o medicamento ou permitir que outra pessoa o faça sob a responsabilidade do médico veterinário, em conformidade com as disposições nacionais.

4. As substâncias farmacologicamente ativas incluídas no medicamento utilizado em conformidade com os n.ºs 1 e 2 do presente artigo são permitidas de acordo com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 e com todos os atos nele baseados.

5. O presente artigo aplica-se igualmente quando não está disponível no Estado-Membro relevante um medicamento veterinário autorizado.

*Artigo 114.º***Utilização de medicamentos para espécies aquáticas produtoras de géneros alimentícios**

1. Em derrogação ao disposto no artigo 106.º, n.º 1 caso não exista num Estado-Membro nenhum medicamento veterinário autorizado para uma indicação relativa a uma espécie aquática produtora de géneros alimentícios, o médico veterinário responsável pode, sob a sua responsabilidade pessoal direta e em particular para evitar causar um sofrimento inaceitável, tratar os animais em causa com os seguintes medicamentos:

- a) Medicamentos veterinários autorizados ao abrigo do presente regulamento no Estado-Membro relevante ou noutra Estado-Membro, para utilização na mesma ou noutra espécie aquática produtora de géneros alimentícios e para a mesma ou para outra indicação;
- b) Se não existir nenhum medicamento veterinário como referido na alínea a) do presente número, um medicamento veterinário autorizado ao abrigo do presente regulamento no Estado-Membro relevante ou noutra Estado-Membro, para utilização numa espécie terrestre produtora de géneros alimentícios, contendo uma substância incluída na lista estabelecida em conformidade com o n.º 3;
- c) Se não existir nenhum medicamento veterinário como referido na alínea a) ou b) do presente número, um medicamento para uso humano autorizado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE ou o Regulamento (CE) n.º 726/2004 e contendo substâncias incluídas na lista estabelecida em conformidade com o n.º 3 do presente artigo; ou
- d) Se não existir nenhum medicamento como referido na alínea a), b) ou c), do presente número, um medicamento veterinário preparado extemporaneamente, em conformidade com os termos de uma receita médico-veterinária.

2. Em derrogação do disposto na alínea b) e c) do n.º 1, e até que a lista a que se refere o n.º 3 seja estabelecida, o médico veterinário responsável pode, sob a sua responsabilidade pessoal direta e em particular para evitar um sofrimento inaceitável, tratar excecionalmente espécies aquáticas produtoras de géneros alimentícios de uma determinada exploração agrícola com os seguintes medicamentos:

- a) Um medicamento veterinário autorizado ao abrigo do presente regulamento, no Estado-Membro relevante ou num outro Estado-Membro, para utilização numa espécie animal terrestre produtora de géneros alimentícios;
- b) Se não existir nenhum medicamento veterinário como referido na alínea a) do presente número, um medicamento para uso humano autorizado em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE ou o Regulamento (CE) n.º 726/2004.

▼B

3. A Comissão estabelece, sob a forma de atos de execução, o mais tardar no prazo de cinco anos a contar de 28 de janeiro de 2022, uma lista de substâncias utilizadas em medicamentos veterinários autorizados na União para utilização em espécies animais terrestres produtoras de géneros alimentícios ou substâncias contidas em medicamentos para uso humano autorizados na União em conformidade com a Diretiva 2001/83/CE ou o Regulamento (CE) n.º 726/2004, que podem ser utilizadas em espécies aquáticas produtoras de géneros alimentícios em conformidade com o n.º 1 do presente artigo. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

Aquando da adoção desses atos de execução, a Comissão deve ter em conta os seguintes critérios:

- a) Os riscos para o ambiente decorrentes do tratamento da espécie aquática produtora de géneros alimentícios com essas substâncias;
- b) O impacto na saúde animal e na saúde pública, se a espécie aquática produtora de géneros alimentícios afetada não puder receber um agente antimicrobiano constante da lista estabelecida em conformidade com o artigo 107.º, n.º 6;
- c) A disponibilidade ou indisponibilidade de outros medicamentos, tratamentos ou medidas para a prevenção ou tratamento de doenças ou certas indicações nas espécies aquáticas produtoras de géneros alimentícios.

4. Com exceção dos medicamentos veterinários imunológicos, caso não esteja disponível nenhum medicamento como referido nos n.ºs 1 e 2, o médico veterinário responsável pode, sob a sua responsabilidade pessoal direta e em particular para evitar causar um sofrimento inaceitável, tratar excepcionalmente espécies aquáticas produtoras de géneros alimentícios com um medicamento veterinário autorizado num país terceiro para a mesma espécie e para a mesma indicação.

5. O médico veterinário pode administrar ele próprio o medicamento ou permitir que outra pessoa o faça sob a responsabilidade do médico veterinário, em conformidade com as disposições nacionais.

6. As substâncias farmacologicamente ativas incluídas no medicamento utilizado em conformidade com os n.ºs 1, 2 e 4 do presente artigo são permitidas em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009 e todos os atos adotados com base no mesmo.

7. O presente artigo aplica-se igualmente quando não está disponível no Estado-Membro relevante um medicamento veterinário autorizado.

*Artigo 115.º***Intervalo de segurança para medicamentos utilizados fora dos termos da autorização de introdução no mercado em espécies animais produtoras de géneros alimentícios**

1. Para efeitos dos artigos 113.º e 114.º, a menos que um medicamento utilizado tenha o intervalo de segurança referido no resumo das características do medicamento para a espécie animal em causa, o médico veterinário deve estabelecer um intervalo de segurança de acordo com os seguintes critérios:

- a) Para as carnes e miudezas de mamíferos e aves de capoeira e aves de caça de criação produtores de géneros alimentícios, o intervalo de segurança não deve ser inferior:

▼B

- i) ao intervalo de segurança mais longo previsto no resumo das características do medicamento para as carnes e miudezas, multiplicado por 1,5,
 - ii) a 28 dias, se o medicamento não for autorizado para animais produtores de géneros alimentícios;
 - iii) a um dia, se o medicamento tiver um intervalo de segurança de zero dias e for utilizado numa família taxonómica diferente da espécie alvo autorizada;
- b) Para o leite de animais que produzem de leite para consumo humano, o intervalo de segurança não pode ser inferior:
- i) ao intervalo de segurança mais longo para o leite previsto no resumo das características do medicamento para qualquer espécie animal, multiplicado por 1,5,
 - ii) a sete dias, se o medicamento não for autorizado para animais que produzem leite para consumo humano;
 - iii) a um dia, se o medicamento tiver um intervalo de segurança de zero;
- c) Para os ovos de animais que produzem ovos para consumo humano, o intervalo de segurança não pode ser inferior:
- i) ao intervalo de segurança mais longo para os ovos previsto no resumo das características do medicamento para qualquer espécie animal, multiplicado por 1,5,
 - ii) a 10 dias, se o medicamento não for autorizado para animais que produzem ovos para consumo humano;
- d) Para espécies aquáticas que produzem carne para consumo humano, o intervalo de segurança não pode ser inferior:
- i) ao intervalo de segurança mais longo para qualquer espécie aquática indicado no resumo das características do medicamento, multiplicado por 1,5 e expresso em graus-dia;
 - ii) se o medicamento for autorizado para espécies animais terrestres produtoras de géneros alimentícios, ao intervalo de segurança mais longo para qualquer espécie animal produtora de géneros alimentícios indicado no resumo das características do medicamento, multiplicado por 50 e expresso em graus-dia, mas não superior a 500 graus-dia;
 - iii) a 500 graus-dias, se o medicamento não for autorizado para espécies animais produtoras de géneros alimentícios;
 - iv) a 25 graus-dias, se o intervalo de segurança maior para qualquer espécie animal for de zero.

▼B

2. Se do cálculo do intervalo de segurança de acordo com o n.º 1, alínea a), subalínea i), alínea b), subalínea i), alínea c), subalínea i), alínea d), subalíneas i) e ii), resultar uma fração de dias, o intervalo de segurança é arredondado para o número de dias mais próximo.

3. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 147.º a fim de alterar o presente artigo alterando as regras estabelecidas nos n.ºs 1 e 4 do à luz das novas provas científicas.

4. Para as abelhas, o médico veterinário deve determinar o intervalo de segurança adequado através da avaliação caso a caso da situação específica de cada colmeia ou colmeias e em particular o risco de resíduos no mel ou em quaisquer outros géneros alimentícios colhidos de colmeias para consumo humano.

5. Em derrogação ao disposto no artigo 113.º, n.ºs 1 e 4, a Comissão, sob a forma de atos de execução, estabelece uma lista de substâncias que são essenciais para o tratamento da espécie equina, ou que constituem um benefício clínico acrescentado em relação a outras opções de tratamento disponíveis para a espécie equina, e cujo intervalo de segurança para a espécie equina, para as quais o intervalo de segurança é de seis meses. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

*Artigo 116.º***Situação sanitária**

Em derrogação ao disposto no artigo 106.º, n.º 1, uma autoridade competente pode autorizar a utilização no seu território de medicamentos veterinários não autorizados nesse Estado-Membro, caso a situação da saúde animal ou pública assim o exija e a comercialização desses medicamentos veterinários for autorizada noutro Estado-Membro.

*Artigo 117.º***Recolha e eliminação de resíduos de medicamentos veterinários**

Os Estados-Membros devem assegurar a existência de sistemas adequados para a recolha e eliminação de resíduos de restos ou desperdícios de medicamentos veterinários.

*Artigo 118.º***Animais ou produtos de origem animal importados para a União**

1. O artigo 107.º, n.º 2, é aplicável, com as devidas adaptações, aos operadores de países terceiros, não podendo esses operadores utilizar os antimicrobianos designados a que se refere o artigo 37.º, n.º 5, na medida em que é relevante em relação a animais ou produtos de origem animal exportados a partir desses países terceiros para a União.

2. A Comissão adota atos delegados nos termos do artigo 147.º a fim de completar o presente artigo, prevendo as regras pormenorizadas necessárias relativas à aplicação do n.º 1 do presente artigo.



Secção 4

Publicidade

Artigo 119.º

Publicidade de medicamentos veterinários

1. Só os medicamentos veterinários que estão autorizados ou registados num Estado-Membro podem ser objeto de publicidade nesse Estado-Membro, salvo decisão em contrário da autoridade competente em conformidade com o direito nacional aplicável.
2. A publicidade de um medicamento veterinário deve deixar claro que tem por objetivo promover o fornecimento, a venda, a prescrição, a distribuição ou a utilização do medicamento veterinário.
3. A publicidade não pode ser formulada de forma a sugerir que o medicamento veterinário pode ser um alimento para animais ou um biocida.
4. A publicidade deve respeitar o resumo das características do medicamento veterinário objeto de publicidade.
5. A publicidade não pode incluir informações sob qualquer forma que possam induzir em erro ou levar a uma utilização incorreta do medicamento veterinário.
6. A publicidade deve incentivar uma utilização responsável do medicamento veterinário, apresentando-o de modo objetivo e sem exagerar as suas propriedades.
7. A suspensão de uma autorização de introdução no mercado exclui toda a publicidade durante o período dessa suspensão do medicamento veterinário no Estado-Membro em que está suspenso.
8. Os medicamentos veterinários não podem ser distribuídos para fins promocionais, exceto em pequenas quantidades de amostras.
9. Os medicamentos veterinários antimicrobianos não podem ser distribuídos para fins promocionais como amostras ou em qualquer outra apresentação.
10. As amostras a que se refere o n.º 8 devem ser adequadamente rotuladas, indicando que são amostras, e devem ser dadas diretamente a médicos veterinários ou a outras pessoas autorizadas a fornecer tais medicamentos veterinários, durante eventos patrocinados ou por delegados de informação médico-veterinária durante as suas visitas.

Artigo 120.º

Publicidade de medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária

1. A publicidade de medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária em conformidade com o artigo 34.º só é permitida se for destinada exclusivamente às seguintes pessoas:
 - a) Médicos veterinários;
 - b) Pessoas autorizadas a fornecer medicamentos veterinários em conformidade com o direito nacional.

▼B

2. Em derrogação ao disposto no n.º 1 do presente artigo, a publicidade de medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária em conformidade com o artigo 34.º destinada a detentores profissionais de animais pode ser permitida pelo Estado-Membro, desde que estejam cumpridas as seguintes condições:

- a) A publicidade é limitada a medicamentos veterinários imunológicos;
- b) A publicidade inclui um convite expresso aos detentores profissionais de animais para consultarem o médico veterinário acerca do medicamento veterinário imunológico.

3. Não obstante os n.ºs 1 e 2, é proibida a publicidade de medicamentos veterinários imunológicos inativados fabricados a partir de patogénicos e de antigénios provenientes de um animal ou de animais de uma unidade epidemiológica e utilizados no tratamento desse ou desses animais da mesma unidade epidemiológica ou no tratamento de um animal ou de animais de uma unidade com uma ligação epidemiológica confirmada.

*Artigo 121.º***Promoção de medicamentos utilizados em animais**

1. Em caso de promoção de medicamentos junto das pessoas qualificadas para prescrevê-los ou fornecê-los nos termos do presente regulamento, é proibido entregar, oferecer ou prometer a essas pessoas, presentes ou benefícios em dinheiro ou em espécie, exceto se forem de baixo valor e relevantes para a prática de prescrição ou fornecimento de medicamentos.

2. As pessoas qualificadas para prescrever ou fornecer medicamentos a que se refere o n.º 1 não podem solicitar nem aceitar qualquer incentivo proibido por força do mesmo número.

3. O disposto no n.º 1 não obsta à oferta de acolhimento, de forma direta ou indireta, em eventos com fins exclusivamente profissionais e científicos. Este acolhimento deve sempre limitar-se estritamente aos objetivos principais do evento.

4. Os n.ºs 1, 2 e 3 não afetam as medidas ou práticas comerciais existentes nos Estados-Membros em matéria de preços, margens e descontos.

*Artigo 122.º***Aplicação das disposições em matéria de publicidade**

Os Estados-Membros podem estabelecer todos os procedimentos que considerem necessários para a aplicação dos artigos 119.º, 120.º e 121.º.

*CAPÍTULO VIII***INSPEÇÕES E CONTROLOS***Artigo 123.º***Controlos**

1. As autoridades competentes devem realizar controlos das seguintes pessoas:

- a) Fabricantes e importadores de medicamentos veterinários e substâncias ativas;
- b) Distribuidores de substâncias ativas;
- c) Titulares de autorizações de introdução no mercado;

▼B

- d) Titulares de uma autorização de distribuição por grosso;
 - e) Retalhistas;
 - f) Proprietários e detentores de animais produtores de géneros alimentícios;
 - g) Médicos veterinários;
 - h) Titulares de um registo de medicamentos veterinários homeopáticos;
 - i) Titulares de medicamentos veterinários autorizados a que se refere o artigo 5.º, n.º 6; e
 - j) Quaisquer outras pessoas sujeitas a obrigações nos termos do presente regulamento.
2. Os controlos a que se refere o n.º 1 devem ser realizados periodicamente, em função do risco, a fim de verificar o cumprimento do presente regulamento pelas pessoas a que se refere o n.º 1.
3. Os controlos em função dos riscos referidos no n.º 2 devem ser realizados pelas autoridades competentes tendo em conta, pelo menos:
- a) Os riscos intrínsecos associados às atividades das pessoas referidas no n.º 1 e à localização das suas atividades;
 - b) O historial das pessoas referidas no n.º 1 no que diz respeito aos resultados de controlos efetuados e o seu anterior cumprimento;
 - c) Quaisquer informações que possam indicar um incumprimento;
 - d) O impacto potencial do incumprimento sobre a saúde pública, a saúde animal, o bem-estar animal e o ambiente.
4. Podem ser também efetuados controlos a pedido de uma autoridade competente de outro Estado-Membro, da Comissão ou da Agência.
5. Os controlos devem ser efetuados por representantes da autoridade competente.
6. No âmbito dos controlos, podem ser efetuadas inspeções. Essas inspeções podem ser efetuadas sem aviso prévio. Durante essas inspeções, os representantes de uma autoridade competente estão habilitados a, pelo menos:
- a) Proceder à inspeção de instalações, equipamento, meios de transporte, registos, documentação e sistemas relacionados com o objetivo da inspeção;
 - b) Proceder à inspeção e colher amostras a fim de as submeter a uma análise independente por um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou por um laboratório designado para o efeito por um Estado-Membro;
 - c) Documentar todas as provas consideradas necessárias pelos representantes;
 - d) Proceder aos mesmos controlos a quaisquer partes interessadas que exerçam as tarefas exigidas pelo presente regulamento com, para ou em nome das pessoas a que se refere o n.º 1.
7. Os representantes das autoridades competentes devem manter um registo de cada controlo efetuado e, se necessário, elaboram um relatório. A pessoa a que se refere o n.º 1 deve ser imediatamente informada por escrito pela autoridade competente de qualquer caso de incumprimento identificado pelos controlos e tem a oportunidade de apresentar as suas observações num prazo fixado pela autoridade competente.

▼B

8. As autoridades competentes devem ter em vigor procedimentos ou disposições para garantir que o pessoal que efetua os controlos não incorre em nenhum conflito de interesses.

*Artigo 124.º***Auditorias da Comissão**

A Comissão pode efetuar auditorias nos Estados-Membros às respetivas autoridades competentes, para efeitos de confirmar a adequação dos controlos efetuados pelas referidas autoridades competentes. Estas auditorias devem ser coordenadas com o Estado-Membro relevante e efetuadas de modo a evitar encargos administrativos desnecessários.

Após cada auditoria, a Comissão elabora um relatório que contenha, quando adequado, recomendações ao Estado-Membro relevante. A Comissão envia o projeto de relatório à autoridade competente para que apresente as suas observações e tem em conta as eventuais observações na elaboração do relatório final. A Comissão torna público o relatório final e as observações.

*Artigo 125.º***Certificado de conformidade**

A fim de verificar a conformidade dos dados apresentados para obter 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 aceite pela Decisão 94/358/CE do Conselho⁽⁹⁾ (Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde (EDQM)), pode dirigir-se à Comissão ou à Agência solicitando uma inspeção por uma autoridade competente, quando a matéria prima em causa for objeto de uma monografia da Farmacopeia Europeia.

*Artigo 126.º***Regras específicas para as inspeções de farmacovigilância**

1. As autoridades competentes e a Agência devem assegurar que todos os dossiês principais do sistema de farmacovigilância na União são controlados com regularidade e que os sistemas de farmacovigilância estão a ser corretamente aplicados.

2. A Agência coordena e as autoridades competentes efetuam inspeções dos sistemas de farmacovigilância dos medicamentos veterinários autorizados em conformidade com o artigo 44.º.

3. As autoridades competentes efetuam inspeções dos sistemas de farmacovigilância dos medicamentos veterinários autorizados em conformidade com os artigos 47.º, 49.º, 52.º e 53.º.

4. As autoridades competentes dos Estados-Membros em que os dossiês principais do sistema de farmacovigilância estão situados efetuam inspeções dos dossiês principais dos sistemas de farmacovigilância.

⁽⁹⁾ Decisão 94/358/CE do Conselho, de 16 de junho de 1994, respeitante à aceitação, em nome da Comunidade Europeia, da Convenção relativa à elaboração de uma Farmacopeia Europeia (JO L 158 de 25.6.1994, p. 17).

▼B

5. Não obstante o disposto no n.º 4 do presente artigo e nos termos do artigo 80.º, uma autoridade competente pode empreender eventuais iniciativas em matéria de partilha de tarefas e delegação de responsabilidades com outras autoridades competentes, para evitar a duplicação de inspeções dos sistemas de farmacovigilância.

6. Os resultados das inspeções de farmacovigilância devem ser registados na base de dados de farmacovigilância a que se refere o artigo 74.º.

*Artigo 127.º***Prova de qualidade do produto para medicamentos veterinários**

1. O titular da autorização de introdução no mercado deve ter à sua disposição os resultados dos testes de controlo efetuados ao medicamento veterinário ou aos componentes e produtos intermédios do processo de fabrico, de acordo com os métodos previstos na autorização de introdução no mercado.

2. Caso uma autoridade competente constate que um lote de um medicamento veterinário não está em conformidade com o relatório de controlo do fabricante ou com as especificações previstas na autorização de introdução no mercado, deve adotar medidas relativamente ao titular da autorização de introdução no mercado e ao fabricante e informar em conformidade as autoridades competentes dos outros Estados-Membros onde o medicamento veterinário esteja autorizado, bem como a Agência, caso se trate de um medicamento veterinário autorizado pelo procedimento centralizado.

*Artigo 128.º***Prova de qualidade do produto específica para medicamentos veterinários imunológicos**

1. Para efeitos da aplicação do artigo 127.º, n.º 1, as autoridades competentes podem exigir que o titular de uma autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários imunológicos apresente às autoridades competentes as cópias de todos os relatórios de controlo assinados pela pessoa qualificada em conformidade com o artigo 97.º.

2. O titular de uma autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários imunológicos deve assegurar que amostras representativas de cada lote de medicamentos veterinários imunológicos são armazenadas em quantidades suficientes, pelo menos até ao termo do prazo de validade, e submetidas prontamente, mediante solicitação, às autoridades competentes.

3. Caso necessário por razões relacionadas com a saúde humana ou animal, uma autoridade competente 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 ou do medicamento veterinário imunológico para efeitos de controlo antes da sua comercialização.

▼B

4. A pedido de uma autoridade competente, o titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer, tão rapidamente quanto possível, as amostras referidas no n.º 2, acompanhadas dos relatórios de controlo referidos no n.º 1, para fins de teste do controlo. A autoridade competente deve informar as autoridades competentes dos outros Estados-Membros onde o medicamento veterinário imunológico está autorizado, bem como a EDQM e a Agência, caso se trate de um medicamento veterinário autorizado pelo procedimento centralizado, da sua intenção de controlar lotes do medicamento veterinário imunológico.

5. Com base nos relatórios de controlo referidos no presente capítulo, o laboratório encarregado do controlo sujeita novamente as amostras fornecidas à totalidade dos ensaios realizados ao medicamento veterinário imunológico, produto acabado, pelo fabricante, em conformidade com as especificações que figuram para o efeito no seu pedido de autorização de introdução no mercado.

6. A lista de ensaios que o laboratório encarregado do controlo deve realizar novamente deve ser restrita aos ensaios justificados, desde que tal restrição seja objeto de um acordo entre todas as autoridades competentes dos Estados-Membros relevantes e, se for caso disso, em coordenação com a EDQM.

No caso dos medicamentos veterinários imunológicos autorizados ao abrigo do procedimento centralizado, a lista de ensaios a realizar novamente pelo laboratório de controlo só poderá ser reduzida com o acordo da Agência.

7. As autoridades competentes devem reconhecer os resultados dos ensaios a que se refere o n.º 5.

8. A menos que a Comissão seja informada de que é necessário um prazo maior para concluir os ensaios, as autoridades competentes devem assegurar a conclusão deste controlo no prazo de 60 dias após a receção das amostras e dos relatórios de controlo.

9. A autoridade competente deve notificar os resultados dos ensaios às autoridades competentes dos outros Estados-Membros relevantes, à EDQM, ao titular da autorização de introdução no mercado e, caso aplicável, ao fabricante, no mesmo prazo.

10. A autoridade competente deve verificar se os processos de fabrico de medicamentos veterinários imunológicos utilizados estão validados e se a consistência dos lotes é assegurada.

*CAPÍTULO IX***RESTRICÇÕES E SANÇÕES***Artigo 129.º***Restrições temporárias de segurança**

1. A autoridade competente e, caso se trate de um medicamento veterinário autorizado pelo procedimento centralizado, também a Comissão, pode, em caso de risco para a saúde pública ou animal ou para o ambiente que exija uma ação urgente, impor restrições temporárias de

▼B

segurança ao titular da autorização de introdução no mercado e a outras pessoas sujeitas a obrigações por força do presente regulamento. Essas restrições temporárias de segurança podem incluir:

- a) A restrição do fornecimento do medicamento veterinário a pedido da autoridade competente e, caso se trate de medicamentos veterinários autorizados pelo procedimento centralizado, também a pedido da Comissão à autoridade competente;
- b) A restrição da utilização do medicamento veterinário a pedido da autoridade competente e, caso se trate de medicamentos veterinários autorizados pelo procedimento centralizado, também a pedido da Comissão à autoridade competente;
- c) A suspensão de uma autorização de introdução no mercado pela autoridade competente que a concedeu e, caso se trate de medicamentos veterinários autorizados pelo procedimento centralizado, pela Comissão.

2. A autoridade competente em causa informa, o mais tardar, no dia útil seguinte, as outras autoridades competentes e a Comissão de quaisquer restrições temporárias de segurança aplicadas. Caso se trate de autorizações de introdução no mercado concedidas pelo procedimento centralizado, a Comissão informa, no mesmo prazo, as autoridades competentes de qualquer restrição temporária de segurança aplicada.

3. As autoridades competentes e a Comissão podem, ao mesmo tempo que aplicam uma restrição em conformidade com o n.º 1 do presente artigo, remeter a questão à Agência, em conformidade com o artigo 82.º.

4. Se for caso disso, o titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar um pedido de alteração dos termos da autorização de introdução no mercado nos termos do artigo 62.º.

*Artigo 130.º***Suspensão, revogação ou alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado**

1. A autoridade competente ou, caso se trate de autorizações de introdução no mercado concedidas pelo procedimento centralizado, a Comissão deve suspender ou revogar a autorização de introdução no mercado ou solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado que apresente um pedido de alteração dos termos dessa autorização de introdução no mercado se a relação benefício-risco do medicamento veterinário deixar de ser positiva ou for insuficiente para garantir a segurança dos géneros alimentícios.

2. A autoridade competente ou, caso se trate de autorizações de introdução no mercado concedidas pelo procedimento centralizado, a Comissão, deve revogar a autorização de introdução no mercado, se o titular da autorização de introdução no mercado deixar de cumprir o requisito relativo ao estabelecimento na União referido no artigo 5.º, n.º 4.

3. A autoridade competente ou, caso se trate de autorizações de introdução no mercado concedidas pelo procedimento centralizado, a Comissão, pode suspender ou revogar a autorização de introdução no mercado ou solicitar ao titular da autorização de introdução no mercado que apresente um pedido de alteração dos termos dessa autorização, consoante o que for aplicável, em caso de uma ou mais das seguintes situações:

▼B

- a) O titular da autorização de introdução no mercado não cumpre os requisitos estabelecidos no artigo 58.º;
- b) O titular da autorização de introdução no mercado não cumpre os requisitos estabelecidos no artigo 127.º;
- c) O sistema de farmacovigilância estabelecido em conformidade com o artigo 77.º, n.º 1, é inadequado;
- d) O titular da autorização de introdução no mercado não cumpre as suas obrigações estabelecidas no artigo 77.º;
- e) A pessoa qualificada responsável pela farmacovigilância não desempenha as suas funções tal como estabelecido no artigo 78.º.

4. Para efeitos dos n.ºs 1, 2 e 3, caso se trate de autorizações de introdução no mercado concedidas pelo procedimento centralizado, antes de agir, a Comissão deve solicitar, se for caso disso, o parecer da Agência, no prazo por ela determinado em função da urgência da questão, a fim de analisar as razões invocadas nesses números. O titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário deve ser convidado a apresentar explicações orais ou escritas, num prazo a fixar pela Comissão.

Na sequência de um parecer da Agência, a Comissão adota, se necessário, medidas provisórias que devem ser aplicadas imediatamente. A Comissão, sob a forma de atos de execução, adota uma decisão final. Os referidos atos de execução são adotados pelo procedimento de exame a que se refere o artigo 145.º, n.º 2.

5. Os Estados-Membros estabelecem os procedimentos para a aplicação dos n.ºs 1, 2 e 3.

*Artigo 131.º***Suspensão ou revogação de uma autorização de distribuição por grosso**

1. Em caso de incumprimento dos requisitos estabelecidos no artigo 101.º, n.º 3, a autoridade competente deve suspender ou revogar a autorização de distribuição por grosso de medicamentos veterinários.

2. Em caso de incumprimento dos requisitos estabelecidos no artigo 101.º, com exceção do n.º 3, a autoridade competente pode, sem prejuízo de outras eventuais medidas adequadas nos termos do direito nacional, adotar uma ou mais das seguintes medidas:

- a) Suspender a autorização de distribuição por grosso;
- b) Suspender a autorização de distribuição por grosso para uma ou mais categorias de medicamentos veterinários;
- c) Revogar a autorização de distribuição por grosso para uma ou mais categorias de medicamentos veterinários.

*Artigo 132.º***Retirada de importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas da base de dados do fabrico e distribuição por grosso**

Em caso de incumprimento por importadores, fabricantes e distribuidores de substâncias ativas dos requisitos estabelecidos no artigo 95.º, a autoridade competente deve, temporária ou definitivamente, apagar os registos desses importadores, fabricantes e distribuidores em causa da base de dados do fabrico e distribuição por grosso.

▼B*Artigo 133.º***Suspensão ou revogação de autorizações de fabrico**

Em caso de incumprimento dos requisitos estabelecidos no artigo 93.º, a autoridade competente deve, sem prejuízo de outras eventuais medidas adequadas nos termos do direito nacional, adotar uma ou mais das seguintes medidas:

- a) Suspender o fabrico dos medicamentos veterinários;
- b) Suspender as importações de medicamentos veterinários a partir de países terceiros;
- c) Suspender ou revogar a autorização de fabrico de uma ou mais formas farmacêuticas;
- d) Suspender ou revogar a autorização de fabrico para uma ou mais atividades num ou mais locais de fabrico.

*Artigo 134.º***Proibição do fornecimento de medicamentos veterinários**

1. Em caso de risco para a saúde pública ou animal ou para o ambiente, a autoridade competente ou, caso se trate de medicamentos veterinários autorizados pelo procedimento centralizado, a Comissão, deve proibir o fornecimento de um medicamento veterinário e exigir que o titular da autorização de introdução no mercado ou os fornecedores cessem o fornecimento ou recolham o medicamento veterinário do mercado se se aplicar qualquer uma das seguintes condições:

- a) A relação benefício-risco do medicamento veterinário deixou de ser positiva;
- b) A composição qualitativa ou quantitativa do medicamento veterinário não é a indicada no resumo das características do medicamento referido no artigo 35.º;
- c) O intervalo de segurança indicado é insuficiente para garantir a segurança dos géneros alimentícios;
- d) Não foram efetuados os testes de controlo referidos no artigo 127.º, n.º 1; ou
- e) A rotulagem incorreta pode conduzir a um risco grave para a saúde animal ou pública.

2. As autoridades competentes ou a Comissão podem limitar a proibição de fornecimento e a recolha do mercado apenas aos lotes de fabrico que são objeto de contestação dos medicamentos veterinários em causa.

*Artigo 135.º***Sanções impostas pelos Estados Membros**

1. Os Estados-Membros estabelecem regras relativas às sanções aplicáveis em caso de violação do disposto no presente regulamento e adotam todas as medidas necessárias para garantir a sua aplicação. As sanções previstas devem ser efetivas, proporcionadas e dissuasivas.

Os Estados-Membros notificam a Comissão até 28 de janeiro de 2022, dessas regras e medidas e também, sem demora, de qualquer alteração ulterior.

▼B

2. As autoridades competentes asseguram a publicação de informações sobre o tipo e o número de casos em que foram aplicadas sanções financeiras, tendo em conta o interesse legítimo das partes interessadas quanto à proteção dos seus segredos comerciais.

3. Os Estados-Membros informam imediatamente a Comissão de qualquer processo contencioso contra os titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários autorizados pelo procedimento centralizado intentado devido a infrações ao presente regulamento.

*Artigo 136.º***Sanções pecuniárias impostas pela Comissão aos titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários autorizados pelo procedimento centralizado**

1. A Comissão pode aplicar sanções pecuniárias, na forma de coimas ou de sanções pecuniárias compulsórias, aos titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários autorizados pelo procedimento centralizado concedidas ao abrigo do presente regulamento, caso estes não cumpram alguma das obrigações estabelecidas no anexo III, no âmbito das autorizações de introdução no mercado.

2. A Comissão pode, na medida em que tal seja especificamente previsto nos atos delegados referidos no n.º 7, alínea b), aplicar as sanções pecuniárias a que se refere o n.º 1 igualmente sobre uma entidade ou entidades jurídicas que não o titular da autorização de introdução no mercado, desde que essas entidades façam parte da mesma entidade económica que o titular da autorização de introdução no mercado e que essas outras entidades jurídicas:

- a) Tenham exercido uma influência determinante sobre o titular da autorização de introdução no mercado; ou
- b) Tenham estado envolvidas, ou pudessem suprir o referido incumprimento da obrigação por parte do titular da autorização de introdução no mercado.

3. Caso a Agência ou uma autoridade competente de um Estado-Membro considere que o titular de uma autorização de introdução no mercado não cumpriu algumas das obrigações a que se refere o n.º 1, pode solicitar à Comissão que pondere a possibilidade de aplicar sanções pecuniárias nos termos do referido número.

4. Na decisão de aplicação de uma sanção pecuniária e na determinação do respetivo montante adequado, a Comissão é orientada pelos princípios da eficácia, da proporcionalidade e da dissuasão, tendo em conta, se for caso disso, a gravidade e as consequências do incumprimento da obrigação.

5. Para efeitos do disposto no n.º 1, a Comissão toma igualmente em consideração:

- a) Eventuais processos por infração instaurados por um Estado-Membro contra o mesmo titular da autorização de introdução no mercado com base nos mesmos fundamentos jurídicos e nos mesmos factos; e
- b) Eventuais sanções, nomeadamente coimas, aplicadas ao mesmo titular da autorização de introdução no mercado com base nos mesmos fundamentos jurídicos e nos mesmos factos.

6. Caso a Comissão considere que o titular da autorização de introdução no mercado não cumpriu, intencionalmente ou por negligência, as suas obrigações conforme referidas no n.º 1, pode, mediante decisão, aplicar uma coima até 5 % do volume de negócios do titular da autorização de introdução no mercado da União no exercício anterior à data dessa decisão.

▼B

Caso o titular da autorização de introdução no mercado continue a não cumprir as suas obrigações conforme referidas no n.º 1, a Comissão pode, mediante decisão, aplicar sanções pecuniárias compulsórias diárias que não excedam 2,5 % da média diária do volume de negócios realizado na União pelo titular da autorização de introdução no mercado, no exercício anterior à data dessa decisão.

As sanções pecuniárias compulsórias podem ser aplicadas no período compreendido entre a data da notificação da decisão da Comissão relevante e a data em que o titular da autorização de introdução no mercado cessar o incumprimento da obrigação a que se refere o n.º 1.

7. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados nos termos do artigo 147.º a fim de completar o presente regulamento, estabelecendo:

- a) Os procedimentos que a Comissão deve seguir na aplicação de coimas ou de sanções pecuniárias compulsórias, incluindo regras relativas à instauração do procedimento, às diligências de investigação, aos direitos da defesa, ao acesso ao processo, à representação legal e à confidencialidade;
- b) As regras mais pormenorizadas sobre a aplicação pela Comissão de sanções pecuniárias às entidades jurídicas que não o titular da autorização de introdução no mercado;
- c) As regras relativas à duração do procedimento e aos prazos de prescrição;
- d) Os elementos que a Comissão deve tomar em consideração aquando da determinação do nível e da decisão de aplicação das coimas e sanções pecuniárias compulsórias, bem como das condições e os métodos de cobrança.

8. Ao realizar a investigação sobre o incumprimento das obrigações referidas no n.º 1, a Comissão pode cooperar com as autoridades nacionais competentes, e contar com os fornecidos pela Agência.

9. Caso a Comissão adote uma decisão que aplique uma sanção pecuniária, deve publicar um resumo conciso do processo, incluindo os nomes dos titulares de autorizações de introdução no mercado envolvidos, bem como o montante e o motivo das sanções pecuniárias aplicadas, tendo em conta o legítimo interesse dos titulares de autorizações de introdução no mercado para a proteção dos seus segredos comerciais.

10. O Tribunal de Justiça da União Europeia dispõe de plena jurisdição para rever as decisões em que tenha sido aplicada uma sanção pecuniária pela Comissão. O Tribunal de Justiça da União Europeia pode suprimir, reduzir ou agravar a coima ou a sanção pecuniária compulsória aplicada pela Comissão.

CAPÍTULO X

REDE REGULAMENTAR

Artigo 137.º

Autoridades competentes

1. Os Estados-Membros designam as autoridades competentes encarregadas de executar as tarefas previstas no presente regulamento.

2. Os Estados-Membros asseguram a disponibilização de recursos financeiros adequados a fim de proporcionar às autoridades competentes os recursos, humanos e outros, necessários à realização das atividades exigidas pelo presente regulamento.

▼B

3. As autoridades competentes devem cooperar entre si no desempenho das respetivas funções previstas no presente regulamento e dar às autoridades competentes dos outros Estados-Membros o apoio necessário e útil para esse fim. As autoridades competentes devem comunicar entre si as informações apropriadas.

4. Mediante pedido fundamentado, as autoridades competentes devem comunicar de imediato os registos escritos referidos no artigo 123.º e os relatórios de controlo referidos no artigo 127.º às autoridades competentes dos outros Estados-Membros.

*Artigo 138.º***Pareceres científicos destinados a organizações internacionais para a saúde animal**

1. A Agência pode emitir um parecer científico, no quadro da cooperação com organizações internacionais de saúde animal, para a avaliação de medicamentos veterinários destinados exclusivamente aos mercados fora da União. Para esse efeito, deve ser submetido um pedido à Agência em conformidade com o disposto no artigo 8.º. A Agência pode, após consulta da organização pertinente, elaborar um parecer científico.

2. A Agência estabelece regras processuais específicas para a execução do n.º 1.

*Artigo 139.º***Comité dos Medicamentos Veterinários**

1. É criado no seio da Agência um Comité dos Medicamentos Veterinários («comité»).

2. O Diretor Executivo da Agência ou o seu representante e os representantes da Comissão têm o direito de participar em todas as reuniões do comité, dos grupos de trabalho e dos grupos de aconselhamento científico.

3. O comité pode criar grupos de trabalho permanentes e temporários. O comité pode criar grupos de aconselhamento científico para efeitos de avaliação de tipos específicos de medicamentos veterinários, nos quais o comité pode delegar determinadas tarefas relacionadas com a elaboração dos pareceres científicos referidos no artigo 141.º, n.º 1, alínea b).

4. O comité deve criar um grupo de trabalho permanente, totalmente dedicado à prestação de aconselhamento científico às empresas. O diretor executivo, em estreita consulta com o comité deve criar as estruturas administrativas e os procedimentos que permitam aconselhar as empresas, como referido no artigo 57.º, n.º 1, alínea n), do Regulamento (CE) n.º 726/2004, em particular no que diz respeito ao desenvolvimento de medicamentos veterinários de terapias inovadoras.

5. O comité deve criar um grupo de trabalho permanente para a farmacovigilância, cujo mandato deve incluir a avaliação de sinais potenciais no domínio da farmacovigilância decorrentes do sistema de farmacovigilância da União, a proposta ao comité e ao grupo de coordenação das opções em matéria de gestão dos riscos a que se refere o artigo 79.º e a coordenação da comunicação sobre farmacovigilância entre as autoridades competentes e a Agência.

▼B

6. O comité deve elaborar o seu regulamento interno. Esse regulamento interno deve estabelecer, nomeadamente:

- a) Os procedimentos de nomeação e de substituição do presidente;
- b) A nomeação dos membros dos grupos de trabalho ou grupos de aconselhamento científico com base nas listas de peritos acreditados referidas no artigo 62.º, n.º 2, segundo parágrafo, do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e os procedimentos de consulta dos grupos de trabalho e dos grupos de aconselhamento científico;
- c) Um procedimento para a aprovação urgente de pareceres, nomeadamente no quadro das disposições do presente regulamento em matéria de fiscalização do mercado e de farmacovigilância.

O regulamento interno entra em vigor após parecer favorável da Comissão e do conselho de administração da Agência.

7. O secretariado da Agência deve fornecer apoio técnico, científico e administrativo ao comité, e deve assegurar a coerência e qualidade dos pareceres do comité e a coordenação adequada entre o comité e outros comités da Agência referidos no artigo 56.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e o grupo de coordenação.

8. Os pareceres do comité devem ser acessíveis ao público.

*Artigo 140.º***Membros do Comité**

1. Cada Estado-Membro nomeia, após consulta ao Conselho de Administração da Agência e por um período de três anos, o qual pode ser renovado, um membro efetivo e um suplente do para o comité. Os suplentes representam os membros efetivos e votam por eles na sua ausência e também podem ser nomeados como relatores.

2. Os membros efetivos e os suplentes do comité devem ser nomeados com base nas suas competências e experiência no domínio da avaliação científica dos medicamentos veterinários, por forma a garantir o mais alto nível de competência e um amplo leque de conhecimentos especializados.

3. Um Estado-Membro pode delegar as suas funções no âmbito do comité noutro Estado-Membro. Nenhum Estado-Membro pode representar mais de um Estado-Membro.

4. O comité pode cooptar no máximo cinco membros adicionais, selecionados com base na sua competência científica específica. Os referidos membros são nomeados por um período de três anos, o qual pode ser renovado, e não têm suplentes.

5. Tendo em vista a cooptação destes membros, o comité determina a competência científica específica complementar dos membros adicionais. Os membros cooptados são escolhidos entre os peritos nomeados pelos Estados-Membros ou pela Agência.

6. Para o exercício das suas funções referidas no artigo 141.º, o comité pode designar um dos seus membros como relator. O comité pode igualmente nomear um segundo membro como correlator.

7. Os membros do comité podem fazer-se acompanhar por peritos competentes em domínios científicos ou técnicos específicos.

▼B

8. Os membros do comité e os peritos encarregados da avaliação dos medicamentos veterinários devem basear-se na avaliação e nos recursos científicos à disposição das autoridades competentes. Cada autoridade competente deve monitorizar e assegurar o nível científico e a independência da avaliação realizada e contribuir adequadamente para as tarefas do comité, bem como facilitar as atividades dos membros do comité e dos peritos nomeados. Para esse efeito, os Estados-Membros facultam aos membros e aos peritos por eles nomeados os recursos científicos e técnicos adequados.

9. Os Estados-Membros abstêm-se de dar aos membros dos comités e aos peritos instruções incompatíveis com as tarefas que lhes incumbem por direito próprio ou com as tarefas do comité e responsabilidades da Agência.

*Artigo 141.º***Funções do Comité**

1. O comité fica encarregado de:
 - a) Desempenhar as funções que lhe são atribuídas nos termos do presente regulamento e do Regulamento (CE) n.º 726/2004;
 - b) Elaborar os pareceres científicos da Agência sobre as questões relacionadas com a avaliação e utilização de medicamentos veterinários;
 - c) Elaborar pareceres sobre questões científicas relativas à avaliação e à utilização de medicamentos veterinários, a pedido do diretor executivo da Agência ou da Comissão;
 - d) Elaborar os pareceres da Agência sobre questões relativas à admissibilidade dos pedidos submetidos de acordo com o procedimento centralizado e relativas à concessão, alteração, suspensão ou revogação de autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários autorizados centralmente;
 - e) Ter devidamente em conta qualquer pedido de parecer científico apresentado pelos Estados-Membros;
 - f) Fornecer orientações sobre questões importantes de natureza científica em geral;
 - g) Emitir um parecer científico, no quadro da cooperação com a Organização Mundial da Saúde Animal, relativamente à avaliação de certos medicamentos veterinários destinados exclusivamente aos mercados fora da União.
 - h) Aconselhar sobre os limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários e de produtos biocidas utilizados na criação de animais aceitáveis em alimentos de origem animal, em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009;
 - i) Prestar aconselhamento científico sobre a utilização de antimicrobianos e antiparasitários em animais, a fim de minimizar a ocorrência de resistência na União, e atualizar este aconselhamento quando necessário;
 - j) Emitir pareceres científicos objetivos aos Estados-Membros sobre as questões que sejam submetidas ao comité.
2. Os membros do comité devem assegurar uma coordenação adequada entre as funções da Agência e os trabalhos das autoridades competentes.
3. Na elaboração dos seus pareceres, o comité deve envidar todos os esforços para obter um consenso científico. Se não for possível obter um consenso, o parecer deve ser constituído pela posição da maioria dos membros e pelas posições divergentes e respetivas fundamentações.

▼B

4. Se for requerido o reexame de um parecer, caso tal possibilidade esteja prevista no direito da União, o comité deve nomear um relator e, se for caso disso, um correlator, diferentes dos nomeados para o parecer. O reexame só pode ter por objeto os pontos do parecer inicial previamente identificados pelo requerente e só pode basear-se nos dados científicos disponíveis aquando da adoção do parecer pelo comité. O requerente pode pedir que o comité consulte um grupo de aconselhamento científico para efeitos do reexame.

*Artigo 142.º***Grupo de coordenação do procedimento de reconhecimento mútuo e do procedimento descentralizado para os medicamentos veterinários**

1. É criado o grupo de coordenação do procedimento de reconhecimento mútuo e do procedimento descentralizado para os medicamentos veterinários («grupo de coordenação»).

2. A Agência assegura o secretariado do grupo de coordenação, para apoiar a execução dos procedimentos do grupo de coordenação e assegurar a ligação adequada entre este grupo, a Agência e as autoridades competentes.

3. O grupo de coordenação deve estabelecer o seu regulamento interno, que entra em vigor após receber o parecer favorável da Comissão. Esse regulamento interno deve ser tornado público.

4. O diretor Executivo da Agência ou o seu representante e os representantes da Comissão têm o direito de participar em todas as reuniões do grupo de coordenação.

5. O grupo de coordenação deve cooperar estreitamente com as autoridades competentes e a Agência.

*Artigo 143.º***Membros do grupo de coordenação**

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

2. Os membros do grupo de coordenação e os peritos devem basear-se nos recursos científicos e regulamentares de que dispõem as respetivas autoridades competentes, nas avaliações científicas relevantes e nas recomendações do comité para a execução das suas tarefas. Cada autoridade competente deve monitorizar a qualidade das avaliações efetuadas pelo seu representante e facilitar as suas atividades.

3. Os membros do grupo de coordenação devem envidar todos os esforços para obter um consenso sobre as questões em debate.

▼B*Artigo 144.º***Funções do grupo de coordenação**

O grupo de coordenação terá as seguintes funções:

- a) Analisar as questões relativas ao procedimento de reconhecimento mútuo e ao procedimento descentralizado;
- b) Analisar o aconselhamento emanado do grupo de trabalho para a farmacovigilância do Comité relativo a medidas de gestão dos riscos no domínio da farmacovigilância relacionadas com os medicamentos veterinários autorizados nos Estados-Membros e emitir recomendações para os Estados-Membros e os titulares de autorizações de introdução no mercado, se necessário;
- c) Analisar as questões relativas às alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas pelos Estados-Membros;
- d) Apresentar recomendações aos Estados-Membros sobre se um medicamento veterinário específico ou um grupo de medicamentos veterinários deve ser considerado um medicamento veterinário no âmbito de aplicação do presente regulamento.
- e) Coordenar a seleção da autoridade principal responsável pela avaliação dos resultados do processo de gestão de sinais a que se refere o artigo 81.º, n.º 4;
- f) Elaborar e publicar uma lista anual de medicamentos veterinários de referência que estão sujeitos à harmonização do resumo das características do medicamento, nos termos do artigo 70.º, n.º 3.

*CAPÍTULO XI***DISPOSIÇÕES COMUNS E PROCESSUAIS***Artigo 145.º***Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários**

1. A Comissão é assistida pelo Comité Permanente dos Medicamentos Veterinários (a seguir «comité permanente»). O comité permanente deve ser entendido como comité na aceção do Regulamento (UE) n.º 182/2011.
2. Sempre que se faça referência ao presente número, aplica-se o artigo 5.º do Regulamento (UE) n.º 182/2011.

*Artigo 146.º***Alterações do anexo II**

1. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados, nos termos do artigo 147.º, n.º 2, a fim de alterar o anexo II, no que diz respeito a adaptar os requisitos relativos à documentação técnica em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários ao progresso técnico e científico.
2. A Comissão fica habilitada a adotar atos delegados, nos termos do artigo 147.º, n.º 3, a fim de alterar o anexo II, para atingir um nível de pormenor suficiente para garantir a segurança jurídica e harmonização, bem como as atualizações eventualmente necessárias, evitando simultaneamente causar perturbações desnecessárias no que se refere ao anexo

▼B

II, nomeadamente no que respeita à introdução de requisitos específicos para medicamentos veterinários de terapias inovadoras. Ao adotar estes atos delegados, a Comissão deve ter em devida conta a saúde animal, a saúde pública e os aspetos ambientais.

*Artigo 147.º***Exercício da delegação**

1. O poder de adotar atos delegados é conferido à Comissão nas condições estabelecidas no presente artigo.

2. O poder de adotar atos delegados referido no artigo 37.º, n.º 4, no artigo 57.º, n.º 3, no artigo 106.º, n.º 6, no artigo 115.º, n.º 3, no artigo 118.º, n.º 2, no artigo 136.º, n.º 7, e no artigo 146.º, n.ºs 1 e 2, é conferido à Comissão por um prazo de cinco anos a contar de 27 de janeiro de 2019. A Comissão elabora um relatório relativo à delegação de poderes pelo menos nove meses antes do final do prazo de cinco anos. A delegação de poderes é tacitamente prorrogada por períodos de igual duração, salvo se o Parlamento Europeu ou o Conselho a tal se opuserem pelo menos três meses antes do final de cada prazo.

3. O poder de adotar atos delegados referido no artigo 146.º, n.º 2, é conferido à Comissão por um período a partir de 27 de janeiro de 2019 até 28 de janeiro de 2022.

4. A delegação de poderes referida nos artigos 37.º, n.º 4, 57.º, n.º 3, 106.º, n.º 6, 115.º, n.º 3, 118.º, n.º 2, 136.º, n.º 7 e no artigo 146.º, n.ºs 1 e 2, pode ser revogada em qualquer momento pelo Parlamento Europeu ou pelo Conselho. A decisão de revogação põe termo à delegação dos poderes nela especificados. A decisão de revogação produz efeitos a partir do dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* ou de uma data posterior nela especificada. A decisão de revogação não afeta os atos delegados já em vigor.

5. Antes de adotar um ato delegado, a Comissão consulta os peritos designados por cada Estado-Membro de acordo com os princípios estabelecidos no Acordo Interinstitucional, de 13 de abril de 2016, sobre legislar melhor.

6. Assim que adotar um ato delegado, a Comissão notifica-o simultaneamente ao Parlamento Europeu e ao Conselho.

7. Os atos delegados adotados nos termos dos artigos 37.º, n.º 4, 57.º, n.º 3, 106.º, n.º 6, 115.º, n.º 3, 118.º, n.º 2, 136.º, n.º 7 e o artigo 146.º, n.ºs 1 e 2, só entram em vigor se não tiverem sido formuladas objeções pelo Parlamento Europeu ou pelo Conselho no prazo de dois meses a contar da notificação do ato ao Parlamento Europeu e ao Conselho, ou se, antes do termo desse prazo, o Parlamento Europeu e o Conselho tiverem informado a Comissão de que não têm objeções a formular. O referido prazo é prorrogável por dois meses por iniciativa do Parlamento Europeu ou do Conselho.

*Artigo 148.º***Proteção dos dados**

1. Os Estados-Membros devem aplicar o Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹⁰⁾ ao tratamento de dados pessoais efetuado nos Estados-Membros nos termos do presente regulamento.

2. O Regulamento (UE) n.º 2008/1725 do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽¹¹⁾ é aplicável ao tratamento de dados pessoais efetuado pela Comissão e pela Agência nos termos do presente regulamento.

*CAPÍTULO XII***DISPOSIÇÕES TRANSITÓRIAS E FINAIS***Artigo 149.º***Revogação**

A Diretiva 2001/82/CE é revogada

As referências à diretiva revogada devem entender-se como remissões para o presente regulamento e ser lidas de acordo com a tabela de correspondência constante do anexo IV.

*Artigo 150.º***Relação com outros atos da União**

1. Nenhuma disposição do presente regulamento pode ser entendida como afetando as disposições estabelecidas na Diretiva 96/22/CE.

2. O Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão ⁽¹²⁾ não é aplicável aos medicamentos veterinários abrangidos pelo presente regulamento.

3. O Regulamento (CE) n.º 658/2007 da Comissão ⁽¹³⁾ não é aplicável aos medicamentos veterinários abrangidos pelo presente regulamento.

⁽¹⁰⁾ Regulamento (UE) 2016/679 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 27 de abril de 2016, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento de dados pessoais e à livre circulação desses dados e que revoga a Diretiva 95/46/CE (Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados) (JO L 119 de 4.5.2016, p. 1).

⁽¹¹⁾ Regulamento (UE) 2018/1725 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de outubro de 2018, relativo à proteção das pessoas singulares no que diz respeito ao tratamento dos dados pessoais por parte das instituições, órgãos, organismos e agências da União e à livre circulação desses dados e que revoga o Regulamento (CE) n.º 45/2001 e a Decisão n.º 1247/2002/CE (JO L 295 de 21.11.2018, p. 39).

⁽¹²⁾ Regulamento (CE) n.º 1234/2008 da Comissão, de 24 de novembro de 2008, relativo à análise das alterações dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários (JO L 334 de 12.12.2008, p. 7).

⁽¹³⁾ Regulamento (CE) n.º 658/2007 da Comissão, de 14 de junho de 2007, relativo às sanções financeiras por infração de determinadas obrigações relacionadas com as autorizações de introdução no mercado concedidas ao abrigo do Regulamento (CE) n.º 726/2004 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 155 de 15.6.2007, p. 10).

*Artigo 151.º***Pedidos anteriores**

1. Os processos relativos aos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários ou de alterações às autorizações de introdução no mercado que foram validados de acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004 antes de 28 de janeiro de 2022 devem ser completados de acordo com o Regulamento (CE) n.º 726/2004.
2. Os processos relativos aos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários que foram validados de acordo com a Diretiva 2001/82/CE antes de 28 de janeiro de 2022 devem ser completados de acordo com essa diretiva.
3. Os processos iniciados com base nos artigos 33.º, 34.º, 35.º, 39.º, 40.º e 78.º da Diretiva 2001/82/CE antes de 28 de janeiro de 2022 devem ser completados de acordo com essa diretiva.

*Artigo 152.º***Medicamentos veterinários, autorizações de introdução no mercado e registos existentes**

1. As autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários e os registos de medicamentos veterinários homeopáticos concedidos em conformidade com a Diretiva 2001/82/CE ou o Regulamento (CE) n.º 726/2004 antes de 28 de janeiro de 2022 são considerados como tendo sido emitidos em conformidade com o presente regulamento e estão, como tal, sujeitos às disposições pertinentes do presente regulamento.

O primeiro parágrafo do presente número não se aplica às autorizações de introdução no mercado de medicamentos veterinários que contenham antimicrobianos que estão reservados para tratamento humano nos termos dos atos de execução a que se refere o artigo 37.º, n.º 5.

2. Os medicamentos veterinários colocados no mercado em conformidade com a Diretiva 2001/82/CE ou o Regulamento (CE) n.º 726/2004 podem continuar a ser disponibilizados até 29 de janeiro de 2027, mesmo não respeitando o presente regulamento.

3. Em derrogação ao disposto no n.º 1 do presente artigo, os períodos de proteção referidos no artigo 39.º não são aplicáveis aos medicamentos veterinários de referência para os quais tenha sido concedida uma autorização antes de 28 de janeiro de 2022, devendo continuar a aplicar-se nessa matéria as disposições correspondentes dos atos revogados referidos no n.º 1 do presente artigo.

*Artigo 153.º***Disposições transitórias relativas aos atos delegados e de execução**

1. Os atos delegados a que se refere o artigo 118.º, n.º 2, e os atos de execução a que se referem o artigo 37.º, n.º 5, o artigo 57.º, n.º 4, o artigo 77.º, n.º 6, o artigo 95.º, n.º 8, o artigo 99.º, n.º 6, e o artigo 104.º, n.º 7, devem ser adotados antes de 28 de janeiro de 2022. Os referidos atos delegados e de execução são aplicáveis a partir de 28 de janeiro de 2022.

▼B

2. Sem prejuízo da data de aplicação do presente regulamento, a Comissão adota os atos delegados a que se refere o artigo 37.º, n.º 4, o mais tardar, até 27 de setembro de 2021. Os referidos atos delegados são aplicáveis a partir de 28 de janeiro de 2022.

3. Sem prejuízo da data de aplicação do presente regulamento, a Comissão adota os atos delegados a que se referem o artigo 57.º, n.º 3, e o artigo 146.º, n.º 2, e os atos de execução a que se referem o artigo 55.º, n.º 3, e o artigo 60.º, n.º 1, o mais tardar, até 27 de janeiro de 2021. Os referidos atos delegados e de execução são aplicáveis a partir de 28 de janeiro de 2022.

4. Sem prejuízo da data de aplicação do presente regulamento, a Comissão adota os atos delegados a que se refere o artigo 109.º, n.º 1, e os atos de execução a que se referem o artigo 17.º, n.ºs 2 e 3, o artigo 93.º, n.º 2, o artigo 109.º, n.º 2, e o artigo 115.º, n.º 5, o mais tardar, até 29 de janeiro de 2025. Os referidos atos delegados e de execução são aplicáveis, a partir de 28 de janeiro de 2022, e nunca antes.

5. Sem prejuízo da data de aplicação do presente regulamento, a Comissão fica habilitada a adotar atos delegados e atos de execução previstos no presente regulamento a partir de 27 de janeiro de 2019. Salvo disposição em contrário do presente regulamento, os referidos atos delegados e de execução são aplicáveis a partir de 28 de janeiro de 2022.

Ao adotar os atos delegados e de execução a que se refere o presente artigo, a Comissão deve prever tempo suficiente entre a sua adoção e início da sua aplicação.

*Artigo 154.º***Criação da base de dados de farmacovigilância e criação da base de dados do fabrico e distribuição por grosso**

Sem prejuízo da data de aplicação do presente regulamento, a Agência, em colaboração com os Estados-Membros e a Comissão, deve, em conformidade com o disposto nos artigos 74.º e 91.º, respetivamente, assegurar a criação da base de dados de farmacovigilância e a criação da base de dados do fabrico e distribuição por grosso, o mais tardar, até 28 de janeiro de 2022.

*Artigo 155.º***Registos iniciais na base de dados de medicamentos pelas autoridades competentes**

O mais tardar até 28 de janeiro de 2022, as autoridades competentes devem enviar à Agência, por via eletrónica, as informações sobre todos os medicamentos veterinários autorizados no respetivo Estado-Membro nesse momento, utilizando o formato a que se refere o artigo 55.º, n.º 3, alínea a).

*Artigo 156.º***Revisão das regras relativas à avaliação dos riscos ambientais**

O mais tardar até 28 de janeiro de 2022, a Comissão deve apresentar um relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho referente a um estudo de viabilidade de um sistema de revisão baseado na substância ativa (monografias) e outras alternativas potenciais para a avaliação dos riscos ambientais dos medicamentos veterinários, acompanhado, se necessário, de uma proposta legislativa.



Artigo 157.º

Relatório da Comissão sobre produtos tradicionais à base de plantas utilizados no tratamento de animais

Até 29 de janeiro de 2027, a Comissão deve apresentar um relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho sobre os produtos tradicionais à base de plantas utilizados no tratamento de animais na União. Se necessário, a Comissão apresenta uma proposta legislativa para introduzir um sistema simplificado de registo dos produtos tradicionais à base de plantas utilizados no tratamento de animais.

Os Estados-Membros devem fornecer à Comissão informações sobre estes produtos tradicionais à base de plantas nos seus territórios.

Artigo 158.º

Revisão das medidas relativas aos animais da espécie equina

O mais tardar até 29 de janeiro de 2025, a Comissão deve apresentar um relatório ao Parlamento Europeu e ao Conselho sobre a sua avaliação da situação quanto ao tratamento com medicamentos de animais da espécie equina e a sua exclusão da cadeia alimentar, nomeadamente no que se refere às importações de animais da espécie equina de países terceiros, acompanhado de eventuais medidas adequadas da Comissão, tendo em conta, em particular, a saúde pública, o bem-estar dos animais, os riscos de fraude e a igualdade de condições de concorrência com países terceiros.

Artigo 159.º

Disposições transitórias relativas a determinados certificados de boas práticas de fabrico

Sem prejuízo da data de aplicação do presente regulamento, as obrigações relativas aos certificados de boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários imunológicos inativados fabricados a partir de patogénicos e de antigénios provenientes de um animal ou de animais de uma unidade epidemiológica e utilizados no tratamento desse animal ou desses animais da mesma unidade epidemiológica ou no tratamento de um animal ou de animais de uma unidade com uma ligação epidemiológica confirmada só começam a ser aplicáveis a contar da data de aplicação dos atos de execução que estabelecem medidas específicas em matéria de boas práticas de fabrico destes medicamentos veterinários a que se refere o artigo 93.º, n.º 2.

Artigo 160.º

Entrada em vigor e aplicação

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

O presente regulamento é aplicável a partir de 28 de janeiro de 2022.

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.



ANEXO I

INFORMAÇÕES REFERIDAS NO ARTIGO 8.º, N.º 1, ALÍNEA A)

1. Base jurídica do pedido de autorização de introdução no mercado.
2. Requerente
 - 2.1. Nome ou firma e domicílio ou sede social do requerente.
 - 2.2. Nome ou firma e domicílio ou sede social do(s) fabricante(s) ou importador(es) do medicamento veterinário acabado e nome ou firma e domicílio ou sede social do fabricante da(s) substância(s) ativa(s)
 - 2.3. Nome e endereço das instalações envolvidas nas várias fases de fabrico, importação, controlo e libertação de lotes
3. Identificação do medicamento veterinário
 - 3.1. Nome do medicamento veterinário e código anatómico-terapêutico-químico veterinário (código ATC vet)
 - 3.2. Substância(s) ativa(s) e, se aplicável, diluente(s)
 - 3.3. Dosagem ou, em caso de medicamento veterinário imunológico, atividade biológica, titulação ou potência
 - 3.4. Forma farmacêutica
 - 3.5. Via de administração
 - 3.6. Espécies alvo
4. Informações sobre o fabrico e a farmacovigilância
 - 4.1. Prova de uma autorização de fabrico ou certificado de boas práticas de fabrico
 - 4.2. Número de referência do ficheiro principal do sistema de farmacovigilância
5. Informações sobre o medicamento veterinário
 - 5.1. Proposta de resumo das características do medicamento veterinário, elaborada nos termos do artigo 35.º
 - 5.2. Descrição da apresentação final do medicamento veterinário, incluindo o acondicionamento e a rotulagem
 - 5.3. Proposta de texto das informações a indicar no acondicionamento primário, no acondicionamento secundário e no folheto informativo, em conformidade com os artigos 10.º a 16.º.
6. Outras informações
 - 6.1. Lista dos países em que foi concedida ou revogada uma autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário
 - 6.2. Cópias de todos os resumos das características do medicamento veterinário, tal como incluídos nos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas pelos Estados-Membros
 - 6.3. Lista dos países em que um pedido foi submetido ou recusado
 - 6.4. Lista dos Estados-Membros em que o medicamento veterinário será colocado no mercado
 - 6.5. Relatórios críticos de peritos relativos à qualidade, eficácia e segurança do medicamento veterinário.

▼ M1*ANEXO II***REQUISITOS TÉCNICOS A QUE SE REFERE O Artigo 8.º, N.º 1, ALÍNEA B)****Índice****SECÇÃO I PRINCÍPIOS GERAIS E REQUISITOS****I.1. Princípios gerais****I.2. Requisitos relativos à composição do processo****I.2.1. Parte 1: Resumo do processo****I.2.2. Parte 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)****I.2.3. Parte 3: Documentação relativa à segurança (ensaio de segurança e de resíduos)****I.2.4. Parte 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)****I.2.5. Requisitos pormenorizados aplicáveis aos diferentes tipos de medicamentos veterinários ou processos de autorização de introdução no mercado****SECÇÃO II REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS****II.1. PARTE 1: Resumo do processo****II.2. PARTE 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)****II.2A. Descrição do produto****II.2A1. Composição qualitativa e quantitativa****II.2A2. Desenvolvimento de medicamentos****II.2B. Descrição do método de fabrico****II.2C. Produção e controlo dos materiais de base****II.2C1. Substância(s) ativa(s)****II.2C1.1. Substâncias ativas constantes das farmacopeias****II.2C1.2. Substâncias ativas que não constam de qualquer farmacopeia****II.2C1.3. Características físico-químicas suscetíveis de alterar a biodisponibilidade****II.2C2. Excipientes****II.2C3. Embalagens (recipientes e sistemas de fecho)****II.2C3.1. Substância ativa****II.2C3.2. Produto acabado****II.2C4. Substâncias de origem biológica****II.2D. Testes de controlo efetuados nos produtos intermédios isolados durante o processo de fabrico****II.2E. Testes de controlo do produto acabado****II.2E1. Características gerais do produto acabado****II.2E2. Identificação e doseamento da(s) substância(s) ativa(s)****II.2E3. Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)****II.2E4. Controlos microbiológicos****II.2E5. Uniformidade dos lotes****II.2E6. Outros controlos**

▼ M1

- II.2F. **Ensaio de estabilidade**
- II.2F1. **Substância(s) ativa(s)**
- II.2F2. **Produto acabado**
- II.2G. **Outras informações**
- II.3 **Parte 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)**
- II.3A. **Ensaio de segurança**
- II.3A1. **Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s)**
- II.3A2. **Farmacologia**
- II.3A2.1. **Farmacodinâmica**
- II.3A2.2. **Farmacocinética**
- II.3A3. **Toxicologia**
- II.3A4. **Outros requisitos**
- II.3A.4.1. **Estudos especiais**
- II.3A.4.2. **Observações no ser humano**
- II.3A.4.3. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para o ser humano**
- II.3A5. **Segurança do utilizador**
- II.3A6. **Avaliação do risco ambiental**
- II.3B. **Ensaio de resíduos**
- II.3B1. **Identificação do produto**
- II.3B2. **Depleção de resíduos (metabolismo e cinética dos resíduos)**
- II.3B3. **Método de análise dos resíduos**
- II.4. **Parte 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)**
- II.4A. **Estudos pré-clínicos**
- II.4A1. **Farmacologia**
- II.4A.1.1. **Farmacodinâmica**
- II.4A.1.2. **Farmacocinética**
- II.4A2. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para os animais**
- II.4A3. **Determinação e confirmação da dose**
- II.4A4. **Tolerância nas espécies-alvo**
- II.4B. **Ensaio(s) clínico(s)**
- II.4B1. **Princípios gerais**
- II.4B2. **Documentação**
- II.4AB2.1. **Resultados dos estudos pré-clínicos**
- II.4AB2.2. **Resultados dos ensaios clínicos**

▼ M1

SECÇÃO III REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS

SECÇÃO IIIa REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

IIIa.1. **Parte 1: Resumo do processo**

IIIa.2. **Parte 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)**

IIIa.2A. **Descrição do produto**

IIIa.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa**

IIIa.2A2. **Desenvolvimento de medicamentos**

IIIa.2A3. **Caracterização**

IIIa.2A3.1. **Elucidação da estrutura e outras características**

IIIa.2A3.2. **Impurezas**

IIIa.2B. **Descrição do método de fabrico**

IIIa.2C. **Produção e controlo dos materiais de base**

IIIa.2C1. **Materiais de base constantes das farmacopeias**

IIIa.2C2. **Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia**

IIIa.2C2.1. **Materiais de base de origem biológica**

IIIa.2C2.2. **Materiais de base de origem não biológica**

IIIa.2D. **Testes de controlo no decurso do processo de fabrico**

IIIa.2E. **Testes de controlo do produto acabado**

IIIa.2E1 **Especificação do produto acabado**

IIIa.2E2 **Descrição dos métodos e validação dos testes de aprovação**

IIIa.2E3. **Substâncias ou materiais de referência**

IIIa.2F. **Uniformidade dos lotes**

IIIa.2F1. **Substância ativa**

IIIa.2F2. **Produto acabado**

IIIa.2G. **Ensaio de estabilidade**

IIIa.2H. **Outras informações**

IIIa.3. **PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaio de segurança e de resíduos)**

IIIa.3A. **Ensaio de segurança**

IIIa.3A1. **Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s):**

IIIa.3A2. **Farmacologia**

IIIa.3A2.1. **Farmacodinâmica**

IIIa.3A2.2. **Farmacocinética**

IIIa.3A3. **Toxicologia**

IIIa.3A3.1. **Toxicidade por dose única**

IIIa.3A3.2. **Toxicidade por dose repetida**

▼ M1

- IIIa.3A3.3. **Tolerância nas espécies-alvo**
- IIIa.3A3.4. **Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento**
- IIIa.3A3.5. **Genotoxicidade**
- IIIa.3A3.6. **Carcinogenicidade**
- IIIa.3A3.7. **Exceções**
- IIIa.3A4. **Outros requisitos**
 - IIIa.3A4.1. **Estudos especiais**
 - IIIa.3A4.2. **Observações no ser humano**
 - IIIa.3A4.3. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para o ser humano**
- IIIa.3A5. **Segurança do utilizador**
- IIIa.3A6. **Avaliação do risco ambiental**
 - IIIa.3A6.1. **Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados**
 - IIIa.3A6.2. **Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados**
- IIIa.3B. **Ensaio de resíduos**
 - IIIa.3B1. **Identificação do produto**
 - IIIa.3B2. **Depleção de resíduos**
 - IIIa.3B3. **Método de análise dos resíduos**
- IIIa.4. **Parte 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)**
 - IIIa.4A. **Estudos pré-clínicos**
 - IIIa.4A1. **Farmacologia**
 - IIIa.4A1.1. **Farmacodinâmica**
 - IIIa.4A1.2. **Farmacocinética**
 - IIIa.4A2. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para os animais**
 - IIIa.4A3. **Determinação e confirmação da dose**
 - IIIa.4A4. **Tolerância nas espécies-alvo**
 - IIIa.4B. **Ensaio clínico**
 - IIIa.4B1. **Princípios gerais**
 - IIIa.4B2. **Documentação**
 - IIIa.4B2.1. **Resultados dos estudos pré-clínicos**
 - IIIa.4B2.2. **Resultados dos ensaios clínicos**

▼ M1**SECÇÃO IIIb REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS**

- IIIb.1. **Parte 1: Resumo do processo**
 - IIIb.2. **Parte 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas e microbiológicas)**
 - IIIb.2.^A. **Descrição do produto**
 - IIIb.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa**
 - IIIb.2A2. **Desenvolvimento de medicamentos**
 - IIIb.2B. **Descrição do método de fabrico**
 - IIIb.2C. **Produção e controlo dos materiais de base**
 - IIIb.2C1. **Materiais de base constantes das farmacopeias**
 - IIIb.2C2. **Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia**
 - IIIb.2C2.1. **Materiais de base de origem biológica**
 - IIIb.2C2.2. **Materiais de base de origem não biológica**
 - IIIb.2D. **Testes de controlo no decurso do processo de fabrico**
 - IIIb.2E. **Testes de controlo do produto acabado**
 - IIIb.2F. **Uniformidade dos lotes**
 - IIIb.2G. **Ensaio de estabilidade**
 - IIIb.2H. **Outras informações**
 - IIIb.3. **PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaio de segurança e de resíduos)**
 - IIIb.3A. **Requisitos gerais**
 - IIIb.3B. **Estudos pré-clínicos**
 - IIIb.3C. **Ensaio clínico**
 - IIIb.3D. **Avaliação do risco ambiental**
 - IIIb.3E. **Avaliação necessária no caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados**
 - IIIb.3F. **Ensaio de resíduos a incluir nos estudos pré-clínicos**
 - IIIb.4. **PARTE 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaio clínico)**
 - IIIb.4A. **Requisitos gerais**
 - IIIb.4B. **Estudos pré-clínicos**
 - IIIb.4C. **Ensaio clínico**
- SECÇÃO IV REQUISITOS APLICÁVEIS A PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO ESPECÍFICOS**
- IV.1. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários genéricos**
 - IV.2. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários híbridos**
 - IV.3. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias**
 - IV.4. **Pedidos com base num consentimento informado**
 - IV.5. **Pedidos com base em dados bibliográficos**
 - IV.6. **Pedidos relativos a mercados limitados**
 - IV.7. **Pedidos em circunstâncias excecionais**

▼ M1**SECÇÃO V REQUISITOS PARA PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS ESPECÍFICOS**

- V.1. Medicamentos veterinários para terapias inovadoras**
 - V.1.1. Requisitos gerais**
 - V.1.2. Requisitos de qualidade**
 - V.1.3. Requisitos de segurança**
 - V.1.4. Requisitos de eficácia**
 - V.1.5. Requisitos de dados específicos aplicáveis a determinados tipos de medicamentos para terapias inovadoras**
 - V.1.5.1. Princípios**
 - V.1.5.2. Medicamentos veterinários de terapia genética**
 - V.1.5.3. Medicamentos veterinários de medicina regenerativa, engenharia de tecidos e terapia celular**
 - V.1.5.4. Medicamento veterinário especificamente concebido para a fagoterapia**
 - V.1.5.5. Medicamento veterinário resultante das nanotecnologias**
 - V.1.5.6. Medicamentos de terapia com ARN antimensageiro e com ARN de interferência**
- V.2. Dossiê principal do antigénio da vacina**
- V.3. Dossiê multiestirpes**
- V.4. Tecnologia de plataformas de vacinas**
- V.5. Medicamentos veterinários homeopáticos autorizados**

▼ M1

SECÇÃO I

PRINCÍPIOS GERAIS E REQUISITOS

- I.1. **Princípios gerais**
- I.1.1. A documentação apensa aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos dos artigos 8.º e 18.º a 25.º, deve ser apresentada em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e ter em conta os documentos de orientação publicados pela Comissão e os requisitos relativos ao formato eletrónico publicados pela Agência.
- I.1.2. Ao constituírem o processo de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem ter igualmente em conta os conhecimentos veterinários mais atualizados e as diretrizes científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários, publicadas pela Agência.
- I.1.3. No que respeita aos medicamentos veterinários, são aplicáveis às partes relevantes do processo todas as monografias pertinentes da Farmacopeia Europeia, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais.
- I.1.4. Os processos de fabrico da(s) substância(s) ativa(s) e do produto acabado devem respeitar as boas práticas de fabrico (BPF).
- I.1.5. 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 estudo ou ensaio incompleto ou interrompido relativo ao medicamento veterinário.

▼ M2

- I.1.6. Os estudos farmacológicos, toxicológicos, de resíduos e de segurança pré-clínicos devem ser realizados em conformidade com as disposições relativas às boas práticas de laboratório (BPL) estabelecidas nas Diretivas 2004/10/CE ⁽¹⁾ e 2004/9/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ⁽²⁾.

▼ M1

- I.1.7. Todas as experiências com animais devem decorrer em conformidade com os princípios estabelecidos na Diretiva 2010/63/UE, não obstante o local de realização das experiências.
- I.1.8. O processo deve conter, num documento separado, a avaliação do risco ambiental associado à libertação de medicamentos veterinários que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados (OGM) na aceção do artigo 2.º da Diretiva 2001/18/CE. A informação deve ser apresentada de acordo com o disposto na Diretiva 2001/18/CE, tendo em conta as orientações publicadas pela Comissão.
- I.1.9. O requerente deve confirmar, na parte 1 do processo de pedido de autorização de introdução no mercado, que todos os dados apresentados referentes à qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário, incluindo os dados publicamente disponíveis, não estão sujeitos a proteção da documentação técnica.

⁽¹⁾ Diretiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de fevereiro de 2004, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à aplicação dos princípios de boas práticas de laboratório e ao controlo da sua aplicação nos ensaios sobre as substâncias químicas (JO L 50 de 20.2.2004, p. 44).

⁽²⁾ Diretiva 2004/9/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de fevereiro de 2004, relativa à inspeção e verificação das boas práticas de laboratório (BPL) (JO L 50 de 20.2.2004, p. 28).

▼ M1**I.2. Requisitos relativos à composição do processo**

Qualquer processo de pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário deve ser composto pelas seguintes partes:

I.2.1. Parte 1: Resumo do processo

A parte 1 deve incluir as informações administrativas descritas no anexo I, do seguinte modo:

- a) Parte 1A: pontos 1 a 4 e 6.1 a 6.4;
- b) Parte 1B: ponto 5;
- c) Parte 1C: ponto 6.5.

No que diz respeito à parte 1B, ponto 5.1, em articulação com o artigo 35.º, n.º 1, alínea l), um pedido que proponha a classificação de um medicamento veterinário como «não sujeito a receita médico-veterinária» deve incluir uma análise crítica das características do medicamento, a fim de justificar a adequação dessa classificação tendo em conta a segurança dos animais visados e não visados, a saúde pública e a segurança ambiental, tal como descrito nos critérios estabelecidos no artigo 34.º, n.º 3, alíneas a) a g).

Os relatórios críticos de peritos 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 aspetos 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. Devem ser fornecidas cópias das referências bibliográficas citadas.

Os relatórios críticos de peritos devem ser assinados e datados pelo respetivo autor 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.

Os relatórios críticos de peritos e os respetivos apêndices devem conter referências claras à informação incluída na documentação técnica.

Se a parte 2 for apresentada sob a forma de Documento Técnico Comum (DTC), deve utilizar-se o resumo geral da qualidade para o relatório crítico de peritos sobre a qualidade.

No que respeita às partes 3 e 4, o relatório crítico de peritos deve incluir igualmente um resumo, em forma tabelar, de toda a documentação técnica e dos dados pertinentes apresentados.

I.2.2. Parte 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)

- (1) Os dados (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) referentes à qualidade farmacêutica a apresentar relativamente à(s) substância(s) ativa(s) e ao medicamento veterinário acabado devem incluir informações 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.

▼ **M1**

- (2) São aplicáveis todas as monografias, incluindo as monografias específicas, as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia. No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos, são aplicáveis todas as monografias, incluindo as monografias específicas, as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia, salvo justificação em contrário. Caso não exista na Farmacopeia Europeia uma monografia, pode aplicar-se a monografia da farmacopeia de um Estado-Membro. Caso uma substância 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 respetiva conformidade for demonstrada; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia, bem como, se adequado, a respetiva tradução. Devem ser apresentados dados que comprovem a adequação da monografia no que respeita ao controlo da qualidade da substância.
- (3) Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, a utilização desses testes deve ser justificada mediante a demonstração de que os materiais, caso fossem testados em conformidade com a farmacopeia, cumpririam os requisitos de qualidade da monografia da farmacopeia pertinente.
- (4) Os procedimentos de ensaio para a análise e o controlo da qualidade devem ter em conta as diretrizes e os requisitos estabelecidos. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. Todos os procedimentos de ensaio devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em testes de controlo efetuados a pedido da autoridade competente e para que possam ser devidamente avaliados pela autoridade competente. Quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais suscetíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo esta descrição ser acompanhada por diagramas, se relevante. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respetivo 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.
- (5) 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.
- (6) Os dados (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) referentes à qualidade farmacêutica da substância ativa e/ou do produto acabado podem ser incluídos no processo sob a forma de Documento Técnico Comum (DTC).
- (7) No que respeita aos medicamentos veterinários biológicos, incluindo os imunológicos, devem ser incluídas no processo informações sobre os solventes necessários para a preparação do produto final. Um medicamento veterinário biológico é considerado um só produto mesmo quando seja necessário mais de um solvente a fim de obter preparações diferentes do produto final, que podem destinar-se a vias ou modos de administração diferentes. Os solventes fornecidos com medicamentos veterinários biológicos podem ser embalados juntamente com o recipiente da substância ativa ou separadamente.
- (8) Em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE e a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou Outros Fins Científicos, os ensaios devem ser realizados de modo a utilizarem o menor número possível de animais e causarem o mínimo de dor, sofrimento, angústia ou lesões permanentes. Se disponível, deve ser utilizado um teste *in vitro* alternativo se tal conduzir à substituição ou redução da utilização de animais ou à redução do sofrimento.

▼ M1**I.2.3. *Parte 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)***

- (1) O processo relativo aos estudos de segurança deve incluir:
- a) Uma síntese dos ensaios realizados em conformidade com a presente parte, bem como referências bibliográficas pormenorizadas que contenham uma análise objetiva de todos os resultados obtidos. Deve ser indicada e justificada a eventual omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados, bem como a eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo;

▼ M2

- b) uma declaração de conformidade com as BPL para os estudos de segurança pré-clínicos, se aplicável, juntamente com uma análise do possível contributo que qualquer estudo não BPL possa oferecer no âmbito da avaliação global dos riscos, bem como uma justificação do estatuto «não BPL».

▼ M1

- (2) O processo deve incluir os seguintes elementos:
- a) Um índice de todos os estudos e ensaios incluídos no processo;
 - b) A justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo e ensaio;
 - c) A fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo ou ensaio alternativo;
 - d) Uma análise do possível contributo que eventuais estudos ou ensaios não BPL possam oferecer no âmbito da avaliação global dos riscos, bem como a justificação do estatuto «não BPL».

I.2.4. *Parte 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)*

- (1) O processo relativo à eficácia deve incluir toda a documentação pré-clínica e clínica, independentemente de ser ou não favorável ao medicamento veterinário, para permitir uma avaliação global objetiva da relação benefício/risco do produto.
- (2) O processo relativo aos estudos de eficácia deve incluir:
- a) Uma síntese dos ensaios realizados em conformidade com a presente parte, bem como referências bibliográficas pormenorizadas que contenham uma análise objetiva de todos os resultados obtidos. Deve ser indicada e justificada a eventual omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados, bem como a eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo;

▼ M2

- b) uma declaração de conformidade com as BPL para os estudos de segurança pré-clínicos, se aplicável, juntamente com uma análise do possível contributo que qualquer estudo não BPL possa oferecer no âmbito da avaliação global dos riscos, bem como uma justificação do estatuto «não BPL».

▼ M1

- (3) O processo deve incluir os seguintes elementos:
- a) Um índice de todos os estudos incluídos no processo;
 - b) A justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo;
 - c) A fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo.

▼ **M1**

- (4) O objetivo dos ensaios descritos na presente parte é demonstrar a eficácia do medicamento veterinário. Todas as afirmações do requerente respeitantes às propriedades, aos efeitos e à utilização do medicamento devem ser integralmente fundamentadas através dos resultados de ensaios específicos incluídos no pedido de autorização de introdução no mercado.
- (5) Todos os ensaios de eficácia devem ser efetuados 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 objeto de controlo veterinário e inteiramente analisado aquando da elaboração do protocolo de ensaio e durante todo o período de duração do ensaio.
- (6) Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos (ensaio de campo) devem ser realizados em conformidade com princípios estabelecidos de boa prática clínica.
- (7) 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.

I.2.5. ***Requisitos pormenorizados aplicáveis aos diferentes tipos de medicamentos veterinários ou processos de autorização de introdução no mercado***

- (1) As secções seguintes do presente anexo descrevem os requisitos pormenorizados aplicáveis aos diferentes tipos de medicamentos veterinários ou a tipos específicos de processos de autorização de introdução no mercado:
 - a) A secção II descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários que não constituam medicamentos biológicos;
 - b) A secção III descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários biológicos:
 - i) a secção IIIa descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários biológicos que não constituam medicamentos veterinários imunológicos,
 - ii) a secção IIIb descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários imunológicos;
 - c) A secção IV descreve os requisitos aplicáveis a tipos específicos de processos de autorização de introdução no mercado;
 - d) A secção V descreve os requisitos aplicáveis a determinados tipos de medicamentos veterinários.

SECÇÃO II

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS

Os requisitos pormenorizados na presente secção são aplicáveis aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos veterinários biológicos, salvo disposição em contrário na secção IV.

II.1. ***PARTE 1: Resumo do processo***

Consultar a secção I.

II.2. ***PARTE 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)***

▼ M1**II.2A. Descrição do produto****II.2A1. Composição qualitativa e quantitativa**

- (1) Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento, a designação ou descrição de:
 - a) Substância(s) ativa(s);
 - b) Excipientes, 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;
 - c) Outros componentes destinados a ser ingeridos ou administrados ao animal que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos veterinários, como cápsulas, cápsulas de gelatina e dispositivos intrarruminais, por exemplo;
 - d) Quaisquer dados pertinentes relativos ao acondicionamento primário, ao acondicionamento secundário (se for o caso) e ao respetivo modo de fecho, caso aplicável, bem como elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento veterinário será utilizado ou administrado e que serão fornecidos com o medicamento.
- (2) Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos veterinários, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do artigo 8.º:
 - a) No que respeita às substâncias constantes da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados-Membros, a denominação principal constante do título da respetiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;
 - b) No que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exata;
 - c) Os componentes que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exata devem ser descritos através de uma menção da origem e do modo como foram preparados, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;
 - d) No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho.
- (3) A fim de especificar a «composição quantitativa» de todas as substâncias ativas e excipientes dos medicamentos veterinários, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de atividade biológica de cada substância ativa e excipiente por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume.
- (4) Especificar-se-ão unidades de atividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso se encontre definida, deve ser utilizada a unidade internacional de atividade biológica. Caso não esteja definida uma unidade internacional, as unidades de atividade biológica devem ser expressas por forma que veiculem informação inequívoca sobre a atividade das substâncias, utilizando, se aplicável, unidades da Farmacopeia Europeia.

▼ M1

- (5) Há que acrescentar à composição quantitativa:
- a) No que respeita às preparações de dose única: a massa ou unidades de atividade biológica de cada substância ativa contidas no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável do medicamento, se aplicável após reconstituição;
 - b) No que respeita aos medicamentos veterinários administrados em gotas: a massa ou unidades de atividade biológica de cada substância ativa contidas em cada gota ou no número de gotas correspondente a um mililitro ou a um grama da preparação;
 - c) No que respeita às formas farmacêuticas que envolvam medidas: a massa ou unidades de atividade biológica de cada substância ativa por medida.
- (6) As substâncias ativas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser descritas quantitativamente através da respetiva massa total e, se necessário ou pertinente, através da massa das frações ativas da molécula.
- (7) No caso dos medicamentos veterinários com uma substância ativa que é objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado na União pela primeira vez, a declaração quantitativa de uma substância ativa que seja um sal ou um hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da fração ou frações ativas 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 ativa.

II.2A2. Desenvolvimento de medicamentos

- (1) Deve ser apresentada uma justificação no que respeita à escolha da composição, dos componentes e da embalagem, bem como à função prevista dos excipientes no produto acabado e ao método de fabrico do produto acabado, incluindo justificação da seleção do método e pormenores dos processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados. Esta justificação deve ser apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada qualquer hiperdosagem no fabrico. Deve demonstrar-se que as características microbiológicas (pureza microbiológica e atividade 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.
- (2) Deve ser apresentado um estudo da interação entre o produto acabado e o acondicionamento primário, caso se considere possível uma tal interação, especialmente no que respeita às preparações injetáveis.
- (3) As dimensões das embalagens propostas devem ser justificadas em função da via de administração proposta, da posologia e das espécies-alvo, em especial no caso das substâncias (ativas) antimicrobianas.
- (4) Se for fornecido um dispositivo de medição de doses com o produto acabado, deve ser demonstrada a exatidão da(s) dose(s).
- (5) Quando se recomenda a utilização de um teste complementar com o produto acabado (por exemplo, um teste de diagnóstico), devem ser fornecidas informações relevantes sobre o teste.
- (6) No que respeita aos medicamentos veterinários destinados a ser incorporados em alimentos para animais, devem ser fornecidas informações sobre taxas de inclusão, instruções de incorporação, homogeneidade nos alimentos para animais e compatibilidade/alimentos adequados.

▼ M1**II.2B. Descrição do método de fabrico**

- (1) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do artigo 8.º, deve oferecer uma sinopse adequada da natureza das operações efetuadas.
- (2) Para esse efeito deve incluir, no mínimo:
 - a) A fórmula real de fabrico para a(s) dimensão(ões) comercial(ais) proposta(s) do lote e os elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas. Devem ser indicadas as substâncias suscetíveis de desaparecer durante o fabrico; deve ser indicada qualquer eventual hiperdosagem;
 - b) Descrição das várias fases de fabrico com informações sobre as condições de funcionamento do processo, acompanhada de um fluxograma do processo;
 - c) No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adotadas para garantir a homogeneidade do produto acabado. Devem ser fornecidas informações sobre a forma como um lote é definido (por exemplo, expresso em termos de período de tempo ou quantidade de produto, ou eventualmente sob a forma de intervalos entre dois valores);
 - d) Uma lista dos controlos durante o fabrico, incluindo a fase de fabrico em que são realizados e os critérios de aceitabilidade;
 - e) 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;
 - f) 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.

II.2C. Produção e controlo dos materiais de base

- (1) Para efeitos do presente ponto, entende-se por «materiais de base» as substâncias ativas, os excipientes e as embalagens (acondicionamento primário com o seu sistema de fecho e, se aplicável, acondicionamento secundário e qualquer dispositivo de medição de doses fornecido com o medicamento veterinário).
- (2) O processo deve incluir as especificações e informações sobre os testes a efetuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes de materiais de base.
- (3) Os testes de rotina dos materiais de base devem ser efetuados do mesmo modo que o indicado no processo.
- (4) Caso a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde tenha emitido um certificado de conformidade para um material de base, substância ativa ou excipiente, esse certificado constituirá a referência à monografia pertinente da Farmacopeia Europeia.
- (5) 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 Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde. Se o campo «*box of access*» (caixa de acesso) do certificado estiver preenchido e assinado, o requisito é considerado preenchido sem necessidade de garantias adicionais.

▼ M1

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

II.2C1. Substância(s) ativa(s)

- (1) Os dados exigidos devem ser apresentados de uma das três formas descritas nos n.ºs 2 a 4.

- (2) Devem ser apresentadas as seguintes informações:

- a) Informações sobre a identidade, a estrutura e uma lista das propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes da substância ativa, em especial as propriedades físico-químicas suscetíveis de afetar a segurança e a eficácia da substância ativa. Quando pertinente, os dados relativos à estrutura molecular devem incluir a sequência esquemática de aminoácidos e a massa molecular relativa;
- b) Informações sobre o processo de fabrico, com uma descrição do processo de fabrico da substância ativa que representa o compromisso do requerente em fabricar a substância ativa. Devem indicar-se todas as matérias necessárias para fabricar a(s) substância(s) ativa(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;
- c) Informações sobre o controlo da qualidade, com indicação dos testes (incluindo critérios de aceitabilidade) realizados em cada fase crítica, informação sobre a qualidade e o controlo dos produtos intermédios e indicação dos estudos de validação e/ou avaliação do processo, conforme adequado. Estas informações devem conter também dados de validação dos métodos analíticos aplicados à substância ativa, se for o caso;
- d) Informações sobre impurezas, com indicação das impurezas previsíveis, bem como dos níveis e da natureza das impurezas observadas. Estas informações devem também conter informação sobre a segurança das impurezas, se pertinente.

- (3) Dossiê principal da substância ativa

No caso de uma substância ativa não biológica, o requerente pode tomar medidas para que as informações relativas à substância ativa no n.º 2 sejam enviadas diretamente às autoridades competentes pelo fabricante dessa mesma substância, sob a forma de um «dossiê principal da substância ativa» (*Active Substance Master File*). Neste caso, o fabricante da substância ativa deve fornecer ao requerente todos os dados (parte do dossiê principal da substância ativa a cargo do requerente) eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento veterinário. O processo do medicamento deve incluir uma cópia dos dados fornecidos pelo fabricante da substância ativa ao requerente. O fabricante da substância ativa deve confirmar por escrito ao requerente que assegurará a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem o informar.

- (4) Certificado de conformidade emitido pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde

Deve ser fornecido o certificado de conformidade e quaisquer dados adicionais relevantes para a forma farmacêutica não abrangidos pelo certificado de conformidade.

▼ M1**II.2C1.1. Substâncias ativas constantes das farmacopeias**

- (1) Considera-se satisfeito o artigo 8.º caso as substâncias ativas preencham os requisitos da Farmacopeia Europeia ou, na ausência de uma monografia da Farmacopeia Europeia, 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.
- (2) 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 critérios de aceitabilidade aplicáveis a impurezas específicas, com procedimentos de ensaio validados.
- (3) 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.

II.2C1.2. Substâncias ativas que não constam de qualquer farmacopeia

- (1) As substâncias ativas que não constem de qualquer farmacopeia devem ser descritas numa monografia que abranja os seguintes pontos:
 - a) Denominação do componente, em conformidade com o disposto na parte II.2A1, ponto 2, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;
 - b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na Farmacopeia Europeia, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente os relativos à estrutura molecular. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respetivo 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 efetuar por rotina;
 - d) Testes de pureza, descritos para cada uma das impurezas previsíveis, nomeadamente as suscetíveis de provocar efeitos nocivos e, se necessário, as que, atendendo à associação de substâncias a que o pedido se refere, possam afetar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos;
 - e) Descrição dos testes e critérios de aceitabilidade aplicados a fim de controlar os parâmetros relevantes para o produto acabado, como, por exemplo, a 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 atividade análoga para os quais seja aceitável um método global de ensaio.

▼ **M1**

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

II.2C1.3. Características físico-químicas suscetíveis de alterar a biodisponibilidade

A descrição geral das substâncias ativas deve abranger os dados que se seguem, relativos às substâncias ativas, caso determinem a biodisponibilidade do medicamento veterinário:

- a) Forma cristalina e solubilidade;
- b) Dimensão das partículas;
- c) Estado de hidratação;
- d) Coeficiente de partição óleo/água;
- e) Valores pK/pH.

As alíneas a) a c) não se aplicam às substâncias utilizadas unicamente em solução.

II.2C2. Excipientes

- (1) Considera-se satisfeito o artigo 8.º caso os excipientes preencham os requisitos da Farmacopeia Europeia ou, na ausência de uma monografia da Farmacopeia Europeia, da farmacopeia de um dos Estados-Membros. Nesse caso, a descrição dos métodos e procedimentos de análise pode ser substituída em cada secção relevante por uma referência adequada à farmacopeia em questão. 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/ou os solventes residuais.
- (2) 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 ativas indicados na parte II.2C1.2, n.º 1, alíneas a) a e). É necessário descrever os métodos propostos e apresentar a respetiva validação.
- (3) Deve ser apresentada uma declaração para confirmar que as matérias corantes destinadas a medicamentos veterinários cumprem os requisitos da Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho⁽³⁾, exceto quando o pedido de autorização de introdução no mercado diga respeito a determinados medicamentos veterinários para aplicação tópica, tais como coleiras medicamentosas e marcas auriculares.
- (4) Deve ser apresentada uma declaração para confirmar que as matérias corantes utilizadas obedecem aos critérios de pureza estabelecidos no Regulamento (UE) n.º 231/2012 da Comissão⁽⁴⁾.
- (5) Para excipientes novos, ou seja, excipientes utilizados pela primeira vez na União 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. No que respeita às matérias corantes, as declarações de conformidade referidas nos n.ºs 3 e 4 devem ser consideradas suficientes.

⁽³⁾ Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de abril de 2009, relativa às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração (JO L 109 de 30.4.2009, p. 10).

⁽⁴⁾ Regulamento (UE) n.º 231/2012 da Comissão, de 9 de março de 2012, que estabelece especificações para os aditivos alimentares enumerados nos anexos II e III do Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 83 de 22.3.2012, p. 1).

▼ M1**II.2C3. Embalagens (recipientes e sistemas de fecho)****II.2C3.1. Substância ativa**

- (1) Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente da substância ativa e o seu sistema de fecho, nomeadamente a identificação de cada material de acondicionamento primário e as respetivas especificações. O nível de informação necessário é função do estado físico (líquido, sólido) da substância ativa.
- (2) Caso seja apresentado um certificado de conformidade para a substância ativa proveniente da fonte proposta que especifique o recipiente e sistema de fecho, as informações pormenorizadas sobre o recipiente e sistema de fecho da substância ativa proveniente dessa fonte podem ser substituídas por uma referência ao certificado de conformidade válido.
- (3) Caso seja apresentado um dossiê principal da substância ativa proveniente da fonte proposta que especifique o recipiente e sistema de fecho, as informações pormenorizadas sobre o recipiente e sistema de fecho da substância ativa proveniente dessa fonte podem ser substituídas por uma referência ao dossiê principal da substância ativa.

II.2C3.2. Produto acabado

- (1) Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente do produto acabado e o seu sistema de fecho e qualquer dispositivo, incluindo a identificação de cada material de acondicionamento primário e as respetivas especificações. O nível de informação necessário é determinado pela via de administração do medicamento veterinário e pelo estado físico (líquido, sólido) da posologia.
- (2) Na ausência de monografias de farmacopeias, deve ser proposta e fundamentada uma especificação para o material de acondicionamento.
- (3) No que respeita aos materiais de acondicionamento utilizados pela primeira vez na União e que entrem em contacto com o medicamento, é necessário fornecer informações sobre a sua composição, fabrico e segurança.

II.2C4. Substâncias de origem biológica

- (1) Devem ser fornecidas informações sobre a fonte, o processamento, a caracterização e o controlo de todas as matérias de origem biológica (humanas, animais, à base de plantas ou de microrganismos) utilizadas no fabrico dos medicamentos veterinários, incluindo dados de segurança viral, em conformidade com as diretrizes pertinentes.
- (2) Deve ser fornecida documentação que demonstre que as matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de encefalopatias espongiformes transmissíveis (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 Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.

II.2D. Testes de controlo efetuados nos produtos intermédios isolados durante o processo de fabrico

- (1) Para efeitos da presente secção, entende-se por «produto intermédio isolado» o material parcialmente transformado que pode ser armazenado durante um período de tempo definido e que será submetido a outras fases de transformação antes de se tornar no produto acabado.

▼ M1

- (2) Deve ser estabelecida uma especificação para cada produto intermédio e os métodos analíticos devem ser descritos e validados, se aplicável.
- (3) Devem ser fornecidas informações sobre o acondicionamento primário do produto intermédio, se forem diferentes das do produto acabado.
- (4) Há que definir um prazo de validade e as condições de conservação do produto intermédio com base nos dados resultantes de estudos de estabilidade.

II.2E. Testes de controlo do produto acabado

- (1) 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. Caso se trate de um processo de fabrico contínuo, a dimensão do lote pode ser expressa em termos de período de tempo ou quantidade de produto, podendo ser expressa em intervalos.
- (2) Devem indicar-se os testes efetuados no produto acabado. A especificação proposta deve ser fundamentada. Deve indicar-se a frequência dos testes não efetuados por rotina, com a respetiva justificação. Há que indicar os critérios de aceitabilidade para a aprovação.
- (3) O processo deve incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado efetuados quando da aprovação e respetiva validação. Os testes devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.
- (4) Caso se utilizem métodos de ensaio e critérios de aceitabilidade 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.

II.2E1. Características gerais do produto acabado

- (1) 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/volumes médios e dos desvios máximos, testes mecânicos e físicos, o aspeto visual e as características físicas, como o pH ou a dimensão das partículas. O requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e critérios de aceitabilidade.
- (2) Caso não figurem na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um Estado-Membro, as condições dos testes, 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.

II.2E2. Identificação e doseamento da(s) substância(s) ativa(s)

- (1) A identificação e o doseamento da(s) substância(s) ativa(s) devem efetuar-se quer numa amostra representativa do lote de produção, quer num dado número de unidades de dose analisadas separadamente.

▼ M1

- (2) Salvo justificação adequada, o desvio máximo aceitável para o teor de substância ativa no produto acabado não deve exceder $\pm 5\%$ aquando do fabrico.
- (3) Em determinados casos que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de substâncias ativas 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 ativas no produto acabado, sob condição expressa de tais doseamentos se efetuarem nas fases intermédias do processo de produção. Essa 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 respetiva especificação após a sua introdução no mercado.
- (4) Caso os métodos físico-químicos não proporcionem informação adequada sobre a qualidade do produto, é obrigatório o ensaio da atividade 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 efetuar no produto acabado, estes testes podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo do fabrico.
- (5) Devem ser especificados os níveis máximos aceitáveis de produtos de degradação individuais e totais imediatamente após o fabrico. Deve ser apresentada a fundamentação para a inclusão ou exclusão de produtos de degradação no caderno de especificações.

II.2E3. Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)

Deve obrigatoriamente efetuar-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 afetar a biodisponibilidade da substância ativa, a menos que a biodisponibilidade seja comprovada através de outros testes adequados. Deve obrigatoriamente efetuar-se um teste de identificação e um teste do limite superior de qualquer antioxidante e excipiente suscetíveis de prejudicar funções fisiológicas, bem como um teste dos limites mínimos dos antioxidantes quando da aprovação.

II.2E4. Controlos microbiológicos

Os dados analíticos devem incluir informações relativas aos testes microbiológicos, como os de esterilidade e endotoxinas bacterianas, caso tais testes devam ser efetuados por rotina, a fim de verificar a qualidade do produto.

II.2E5. Uniformidade dos lotes

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade e para demonstrar a conformidade com as especificações, devem ser fornecidos dados dos lotes com os resultados de todos os testes realizados em geral em [3] lotes fabricados nos locais de fabrico propostos, de acordo com o processo de produção descrito.

II.2E6. Outros controlos

É necessário controlar quaisquer outros testes considerados necessários para confirmar a qualidade do medicamento.

▼ M1**II.2F. Ensaio de estabilidade****II.2F1. Substância(s) ativa(s)**

- (1) É necessário definir um período de reensaio e as condições de conservação da substância ativa, exceto se o fabricante do produto acabado proceder a um reensaio completo dessa substância imediatamente antes da sua utilização no fabrico do produto acabado.
- (2) Devem ser apresentados dados de estabilidade que fundamentem o modo como a qualidade de uma substância ativa varia ao longo do tempo, sob a influência de uma variedade de fatores ambientais, e que fundamentem o período de reensaio definido e as condições de conservação especificadas, se aplicável. Devem indicar-se os tipos de estudos de estabilidade efetuados, os protocolos utilizados, os procedimentos analíticos empregues e a respetiva validação, acompanhados dos resultados detalhados.
- (3) Se estiver disponível para a substância ativa proveniente da fonte proposta um certificado de conformidade, que especifique um período de reensaio e as condições de conservação, os dados de estabilidade relativos à substância ativa proveniente dessa fonte podem ser substituídos por uma referência ao certificado de conformidade válido.
- (4) Caso seja apresentado um dossiê principal da substância ativa proveniente da fonte proposta que especifique os dados de estabilidade, as informações pormenorizadas sobre a estabilidade da substância ativa proveniente dessa fonte podem ser substituídas por uma referência ao dossiê principal da substância ativa.

II.2F2. Produto acabado

- (1) 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.
- (2) Devem indicar-se os tipos de estudos de estabilidade efetuados, os protocolos utilizados, os procedimentos analíticos empregues e a respetiva validação, acompanhados dos resultados detalhados.
- (3) Caso um produto acabado deva ser reconstituído ou diluído antes da respetiva administração, deve indicar-se o prazo de validade proposto e a especificação do produto reconstituído/diluído, apoiados por dados de estabilidade pertinentes.
- (4) 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 ou abertura e deve definir-se a especificação para o produto aberto.
- (5) Caso um produto acabado possa originar produtos de degradação, o requerente deve declarar esses produtos e especificar os métodos de identificação e de ensaio utilizados.
- (6) Caso os dados de estabilidade indiquem que o doseamento da substância ativa diminui durante a conservação, 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 e/ou o doseamento dos produtos de degradação.

▼ M1

- (7) Deve ser especificado e fundamentado o nível máximo aceitável de produtos de degradação individuais e totais no fim do prazo de validade.
- (8) Com base nos resultados dos ensaios de estabilidade, devem indicar-se e justificar-se os ensaios efetuados no produto acabado durante o prazo de validade e os respetivos critérios de aceitabilidade.
- (9) As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto e, se adequado, o prazo de validade após a abertura, nas condições de conservação recomendadas.
- (10) Além disso, no que respeita aos medicamentos veterinários destinados a ser incorporados em alimentos para animais, devem ser fornecidas informações sobre a estabilidade e o prazo de validade proposto após a sua incorporação em alimentos para animais. Deve igualmente apresentar-se uma especificação para os alimentos medicamentosos para animais fabricados com estes medicamentos veterinários de acordo com as instruções de utilização recomendadas.

II.2G. Outras informações

Podem ser incluídas neste ponto do processo informações relacionadas com a qualidade do medicamento veterinário não abrangidas noutras secções da presente parte.

II.3 *PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)*

- (1) O relatório de cada estudo deve incluir:
 - a) Uma cópia do plano de estudo (protocolo);
 - b) Uma declaração de conformidade com as boas práticas de laboratório, se aplicável;
 - c) Uma descrição dos métodos, aparelhos e materiais utilizados;
 - d) Uma descrição e fundamentação do sistema de ensaio;
 - e) Uma descrição dos resultados obtidos, com o pormenor suficiente para que os mesmos possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor;
 - f) Se aplicável, a análise estatística dos resultados;
 - g) Uma análise dos resultados, incluindo comentários sobre os níveis com efeitos observados e sem efeitos observados, bem como sobre quaisquer constatações anormais;
 - h) O nome do laboratório;
 - i) O nome do diretor do estudo;
 - j) Assinatura e data;
 - k) O local e o período de tempo durante o qual o estudo decorreu;
 - l) Uma legenda para abreviaturas e códigos, independentemente de serem ou não aceites internacionalmente;
 - m) Uma descrição dos métodos matemáticos e estatísticos.

▼ **M1**

- (2) Podem ser aceites estudos publicados se contiverem uma quantidade suficiente de dados e pormenores suficientes para permitir uma avaliação independente. As técnicas experimentais devem ser descritas com o pormenor necessário para permitir a sua reprodução e o investigador deve estabelecer a respetiva validade. Não podem ser aceites como documentação válida os resumos dos estudos para os quais não existam relatórios pormenorizados. Caso a substância tenha sido previamente avaliada para o estabelecimento do limite máximo de resíduos (LMR), a fim de cumprir determinados requisitos de segurança, pode ser feita referência aos relatórios públicos europeus de avaliação (EPAR) do LMR. Caso seja feita referência ao EPAR do LMR, não é necessário apresentar estudos já avaliados no âmbito da avaliação do LMR; apenas devem ser apresentados novos estudos não disponíveis para a avaliação do LMR. Se a via de exposição (por exemplo, do utilizador) não for idêntica à via utilizada em conformidade com o Regulamento (UE) 2018/782 da Comissão ⁽⁵⁾, poderão ser necessários novos estudos.

II.3A. **Ensaaios de segurança**

- (1) A documentação relativa à segurança deve ser adequada para avaliar:
- a) A toxicidade potencial do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis nas espécies-alvo suscetíveis de serem observados nas condições de utilização propostas;
 - b) Os riscos potenciais decorrentes da exposição de seres humanos ao medicamento veterinário, por exemplo, aquando da sua administração a animais;
 - c) Os riscos potenciais para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário.
- (2) Em certos casos, pode ser necessário ensaiar os metabolitos do composto de origem, caso constituam os resíduos em causa.
- (3) Os excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento veterinário ou através de uma nova via de administração devem merecer tratamento idêntico ao das substâncias ativas.

II.3A1. **Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s)**

- a) Denominação comum internacional (DCI);
- b) Denominação IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*);
- c) Número CAS (*Chemical Abstract Service*);
- d) Classificação terapêutica, farmacológica e química;
- e) Sinónimos e abreviaturas;
- f) Fórmula estrutural;

⁽⁵⁾ Regulamento (UE) 2018/782 da Comissão, de 29 de maio de 2018, que estabelece os princípios metodológicos para a avaliação dos riscos e para as recomendações de gestão dos riscos referidas no Regulamento (CE) n.º 470/2009 (JO L 132 de 30.5.2018, p. 5).

▼ M1

- g) Fórmula molecular;
- h) Peso molecular;
- i) Grau de pureza;
- j) Composição qualitativa e quantitativa das impurezas;
- k) Descrição das propriedades físicas:
 - i) ponto de fusão,
 - ii) ponto de ebulição,
 - iii) pressão de vapor,
 - iv) solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura,
 - v) densidade,
 - vi) refração da luz, rotação ótica, etc.;
- l) Formulação do produto.

II.3A2. Farmacologia

- (1) 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 estudos farmacológicos efetuados em espécies de experimentação e nas espécies animais a que o medicamento se destina. Pode ser feita referência, se for caso disso, aos estudos apresentados na parte 4 do processo.
- (2) 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 esses efeitos farmacológicos aquando da avaliação da segurança para o utilizador do medicamento veterinário.
- (3) A documentação da segurança deve ser sempre precedida por elementos relativos aos estudos farmacológicos efetuados em animais de laboratório e por toda a informação relevante respeitante aos estudos clínicos no animal-alvo.

II.3A2.1 Farmacodinâmica

Devem ser fornecidas informações sobre o mecanismo de ação da(s) substância(s) ativa(s), bem como sobre os efeitos farmacodinâmicos primários e secundários, de modo a contribuir para a compreensão de eventuais reações adversas no âmbito dos estudos em animais. Na parte 4A do processo deve ser comunicado um relatório pormenorizado das propriedades farmacodinâmicas relacionadas com o efeito terapêutico.

II.3A2.2 Farmacocinética

Devem ser apresentados dados sobre o destino da substância ativa e dos seus metabolitos nos animais de laboratório, abrangendo a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção (ADME) dessa substância. 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.

▼ M1**II.3A3. Toxicologia**

(1) A documentação em matéria de toxicologia deve atender às diretrizes publicadas pela Agência relativas à abordagem geral em matéria de ensaios e às diretrizes sobre estudos específicos. Em geral, os estudos de toxicidade devem ser efetuados na(s) substância(s) ativa(s) e não no produto formulado, salvo exigência específica em contrário.

(2) Os estudos em animais devem ser realizados em estirpes estabelecidas de animais de laboratório para os quais estão disponíveis (preferencialmente) dados históricos.

(3) Toxicidade por dose única

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

- a) os eventuais efeitos da sobredosagem aguda na espécie-alvo,
- b) Os eventuais efeitos de uma administração acidental em seres humanos;
- c) As doses a utilizar nos estudos de toxicidade com dose repetida.

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

Os estudos a efetuar devem ser selecionados de modo 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.

(4) 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 ativa ou da associação de substâncias ativas em estudo e a determinar o modo como se relacionam com a dose.

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 efetuado no animal-alvo. A frequência e via de administração, bem como a duração do estudo, devem ser selecionadas tendo em conta as condições propostas para a utilização clínica e/ou a exposição do utilizador. O requerente deve fundamentar o âmbito e a duração dos estudos, bem como as dosagens escolhidas.

(5) Tolerância nas espécies-alvo

Deve fornecer-se um resumo de quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efetuados nas espécies-alvo, por via de regra com a formulação final, em conformidade com os requisitos previstos na parte II.4A4 (Tolerância nas espécies-alvo). 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 desses estudos devem ser inseridos na parte 4 do processo.

▼ M1

(6) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

Estudo dos efeitos na reprodução

No que respeita aos medicamentos destinados a animais reprodutores, devem ser fornecidos estudos de segurança reprodutiva em conformidade com a VICH GL43. Não são esperados estudos de toxicidade reprodutiva em animais de laboratório para a avaliação dos efeitos no utilizador.

(7) Estudo da toxicidade para o desenvolvimento

Para a avaliação dos efeitos nas espécies-alvo, não são exigidos estudos de toxicidade para o desenvolvimento para os medicamentos destinados apenas a animais não reprodutores. No que respeita aos outros medicamentos, deve realizar-se um estudo da toxicidade para o desenvolvimento em pelo menos uma espécie, que pode ser a espécie-alvo. Se o estudo for conduzido na espécie-alvo, deve ser fornecido um resumo aqui e o relatório completo desse estudo deve ser inserido na parte 4 do processo.

Para a avaliação da segurança dos utilizadores, devem ser efetuados ensaios normalizados de toxicidade para o desenvolvimento em conformidade com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo os ensaios da VICH GL32 e da OCDE) em todos os casos em que se possa esperar uma exposição significativa dos utilizadores.

(8) Genotoxicidade

Devem efetuar-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.

A(s) substância(s) ativa(s) deve(m) ser submetida(s) a um conjunto padronizado de testes de genotoxicidade, em conformidade com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo ensaios da VICH GL23 e da OCDE).

(9) Carcinogenicidade

Para decidir da necessidade de realizar testes de carcinogenicidade, importa ter em conta os resultados dos testes de genotoxicidade, as relações estrutura-atividade e os resultados dos testes de toxicidade por dose repetida que possam demonstrar o potencial para alterações hiperplásicas/neoplásicas.

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.

Os testes de carcinogenicidade devem ser efetuados de acordo com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo os ensaios da VICH GL28 e da OCDE).

▼ M1

(10) Exceções

Caso um medicamento veterinário se destine a uso tópico, deve estudar-se a respetiva 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 para a função reprodutora e o desenvolvimento e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

- a) Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a ingestão do medicamento veterinário pelo animal; ou
- b) Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a exposição oral do utilizador do medicamento veterinário.

II.3A4. **Outros requisitos**II.3A.4.1 **Estudos especiais**

Para grupos específicos de substâncias, 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 medicamento, pode ser necessário efetuar estudos adicionais a fim de avaliar o mecanismo que está na base do efeito tóxico ou do potencial efeito irritante.

No que respeita aos medicamentos para os quais pode haver exposição cutânea ou ocular, devem ser fornecidos estudos de irritação e sensibilização. Tais estudos devem ser levados a cabo com a formulação final.

Na conceção dos referidos estudos e na avaliação dos respetivos resultados atender-se-á ao estado dos conhecimentos científicos mais recentes e às diretrizes estabelecidas.

II.3A.4.2. **Observações no ser humano**

Deve especificar-se se as substâncias farmacologicamente ativas do medicamento veterinário são utilizadas em medicamentos para uso humano. Caso tal se verifique, devem compilar-se todos os efeitos (incluindo reações adversas) observados em seres humanos e a respetiva 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, se estiverem publicamente disponíveis.

II.3A.4.3. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para o ser humano**

Os requisitos de dados descritos no presente ponto estão relacionados com as substâncias antibacterianas e podem não ser plenamente aplicáveis a outros tipos de antimicrobianos (nomeadamente antivirais, antifúngicos e antiprotozoários), embora, em princípio, os requisitos possam ser cumpridos, se aplicável.

Para esses medicamentos, são necessários dados sobre a possibilidade de aparecimento de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência relevantes para a saúde humana e que estejam associados à utilização de medicamentos veterinários. O mecanismo de desenvolvimento e de seleção dessa resistência é particularmente importante neste contexto. Quando necessário, o requerente deve propor medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência associado à utilização prevista do medicamento veterinário.

▼ **M1**

Os dados sobre a resistência relevantes para a utilização clínica nos animais-alvo devem ser abordados em conformidade com a parte II.4A2. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte II.4A2.

- (1) Para os animais produtores de géneros alimentícios, a avaliação dos riscos deve incidir sobre:
 - a) A identificação de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência suscetíveis de estar associados a doenças humanas (bactérias zoonóticas e/ou comensais) e que sejam selecionados pela utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais-alvo (identificação de perigos);
 - b) A probabilidade de libertação do(s) perigo(s) identificado(s) pelas espécies-alvo em resultado da utilização do medicamento veterinário em causa;
 - c) A probabilidade de exposição humana subsequente ao(s) perigo(s) identificado(s) por via alimentar ou por contacto direto, e as consequências daí resultantes para a saúde humana (efeitos adversos para a saúde). Há diretrizes disponíveis na VICH GL27 e nas orientações (GL) da UE.
- (2) Para os animais de companhia, a consideração do risco para a saúde humana ou pública deve incidir sobre:
 - a) A identificação de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência suscetíveis de estar associados a doenças humanas e que sejam selecionados pela utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais-alvo;
 - b) Uma estimativa da exposição das bactérias zoonóticas e comensais nas espécies-alvo, com base nas condições de utilização do medicamento veterinário em causa;
 - c) Consideração da exposição humana subsequente à resistência antimicrobiana (RAM) e das consequências daí resultantes para a saúde humana.
- (3) Importa abordar a resistência no ambiente.

II.3A5. Segurança do utilizador

Esta secção deve incluir uma avaliação dos efeitos apontados nas partes II.3A a II.3A4, estabelecendo uma correlação entre 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.

A segurança do utilizador deve ser abordada em conformidade com as orientações do Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CMV).

II.3A6. Avaliação do risco ambiental

- (1) Deve ser efetuado 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 deve identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.
- (2) Esta avaliação envolve duas fases. A primeira fase da avaliação é sempre efetuada. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. 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 aspetos:

▼ **M1**

- a) As espécies visadas e o padrão de utilização proposto;
 - b) O modo de administração, nomeadamente o grau provável de penetração direta do medicamento nos sistemas ambientais;
 - c) A possível excreção para o ambiente do medicamento e das suas substâncias ativas ou metabolitos relevantes por animais tratados; a persistência em tais excreções;
 - d) A eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou de outros resíduos.
- (3) Na segunda fase, serão realizados estudos complementares sobre o destino e os efeitos do medicamento em ecossistemas específicos, em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Tomar-se-á em consideração o grau de exposição do ambiente ao medicamento 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 pelo presente regulamento.
- (4) No caso dos medicamentos destinados a espécies produtoras de géneros alimentícios, as substâncias persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT) ou muito persistentes e muito bioacumuláveis (mPmB) devem ser classificadas de acordo com os critérios constantes do anexo XIII do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho⁽⁶⁾ (Regulamento REACH) e avaliadas de acordo com as diretrizes para a avaliação PBT e mPmB das substâncias em medicamentos veterinários publicadas pela Agência.

II.3B. Ensaios de resíduos

- (1) Para efeitos do disposto no presente ponto, são aplicáveis as definições do Regulamento (CE) n.º 470/2009.
- (2) O estudo da depleção de resíduos dos tecidos comestíveis ou de ovos, leite e mel (cera, se for o caso) 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.
- (3) No que respeita aos medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, a documentação relativa aos resíduos deve indicar:
- a) 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 (cera, se for o caso) dele provenientes;
 - b) Que, por forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor de géneros alimentícios provenientes de animais tratados, é possível estabelecer intervalos de segurança realistas suscetíveis de serem observados em condições práticas de produção animal;

⁽⁶⁾ Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH), que cria a Agência Europeia dos Produtos Químicos, que altera a Diretiva 1999/45/CE e revoga o Regulamento (CEE) n.º 793/93 do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1488/94 da Comissão, bem como a Diretiva 76/769/CEE do Conselho e as Diretivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE da Comissão (JO L 396 de 30.12.2006, p. 1).

▼ M1

- c) 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.

II.3B1. Identificação do produto

Deve ser fornecida uma identificação do medicamento veterinário utilizado nos ensaios, incluindo:

- a) A composição;
- b) Os resultados dos ensaios físicos e químicos (potência e pureza) do(s) lote(s) relevante(s);
- c) A identificação do lote.

II.3B2. Depleção de resíduos (metabolismo e cinética dos resíduos)

- (1) O objetivo destes estudos, que determinam a velocidade de depleção dos resíduos no animal-alvo após a última administração do medicamento veterinário, consiste em permitir a determinação dos intervalos de segurança necessários para assegurar a inexistência, nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, de resíduos suscetíveis de constituir um risco para o consumidor.
- (2) Deve ser indicado o estado atual do LMR dos componentes do medicamento veterinário nas espécies-alvo relevantes.
- (3) Os níveis de resíduos presentes devem ser determinados num número suficiente de pontos temporais após os animais submetidos ao ensaio terem recebido a dose final do medicamento veterinário. Os estudos em mamíferos e aves devem ser realizados em conformidade com a VICH GL48 e outras orientações pertinentes. Os estudos de resíduos no mel devem ser realizados em conformidade com a VICH GL56 e os estudos de depleção em espécies aquáticas em conformidade com a VICH GL57.
- (4) Com base na avaliação, deve ser abordada a lógica subjacente ao intervalo de segurança proposto.

II.3B3. Método de análise dos resíduos

O(s) estudo(s) de depleção de resíduos, o(s) método(s) analítico(s) e a respetiva validação devem ser realizados em conformidade com a VICH GL49.

O método de análise deve ter em conta os conhecimentos científicos e técnicos do momento em que o pedido for submetido.

II.4. PARTE 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)**II.4A. Estudos pré-clínicos**

Os estudos pré-clínicos visam investigar a segurança e eficácia do medicamento para os animais-alvo e são necessários para determinar a atividade farmacológica, as propriedades farmacocinéticas, a dose e o intervalo de dose, a resistência (se aplicável) e a tolerância do produto nos animais-alvo.

▼ M1**II.4A1. Farmacologia****II.4A.1.1. Farmacodinâmica**

- (1) Devem caracterizar-se os efeitos farmacodinâmicos da(s) substância(s) ativa(s) contida(s) no medicamento veterinário.
- (2) Deve descrever-se adequadamente o modo de ação e os efeitos farmacológicos que estão na base da aplicação prática recomendada, incluindo eventuais efeitos secundários. De um modo geral, devem investigar-se os efeitos nas principais funções fisiológicas. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos (por exemplo, através do recurso a curvas dose-efeito e/ou tempo-efeito) e, sempre que possível, em comparação com uma substância com atividade bem definida (caso se invoque que a atividade é maior em comparação com a substância cuja atividade se encontra bem definida, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa).
- (3) Devem investigar-se quaisquer efeitos das outras características dos produtos (via de administração ou formulação, por exemplo) na atividade farmacológica da substância ativa.
- (4) A menos que constituam procedimentos normalizados, as técnicas experimentais devem ser especificadas por forma que possam ser reproduzidas e que a respetiva validade possa ser comprovada. Os resultados experimentais devem ser apresentados claramente, bem como o resultado de quaisquer comparações estatísticas.
- (5) Salvo argumentação convincente em contrário, dever-se-ão igualmente investigar quaisquer alterações quantitativas das respostas decorrentes da administração repetida da substância.

II.4A.1.2. Farmacocinética

- (1) No contexto da avaliação da segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies-alvo, em especial se se tratar de uma nova substância ou formulação, é necessário dispor de dados farmacocinéticos básicos sobre a substância ativa.
- (2) Os objetivos dos estudos farmacocinéticos nas espécies-alvo podem subdividir-se em quatro grandes áreas:
 - a) Descrição das características farmacocinéticas básicas (nomeadamente a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção) da substância ativa na formulação;
 - b) Utilização destas características farmacocinéticas básicas na investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidual ao longo do tempo e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos;
 - c) Se for o caso, comparação dos parâmetros farmacocinéticos 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;
 - d) Se for o caso, comparação da biodisponibilidade para apoiar a ligação de informações de segurança e eficácia entre diferentes produtos, formas farmacêuticas, dosagens ou vias de administração, ou comparação do impacto das alterações no fabrico ou na composição.

▼ M1

- (3) São geralmente necessários estudos farmacocinéticos nas espécies-alvo, enquanto complemento dos estudos farmacodinâmicos tendo em vista o estabelecimento de regimes de dose seguros e 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.
- (4) Se tiverem sido apresentados estudos farmacocinéticos no âmbito da parte 3 do processo, pode ser feita referência a esses estudos. Relativamente às associações fixas, consultar a secção IV.

II.4A2. Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para os animais

- (1) Para os medicamentos veterinários relevantes (por exemplo, antimicrobianos, antiparasitários), devem ser fornecidas informações sobre a resistência atual (se aplicável) e sobre a possibilidade de aparecimento de resistência relevante em termos clínicos para a indicação invocada nas espécies-alvo. Sempre que possível, devem ser apresentadas informações sobre o(s) mecanismo(s) de resistência, a base genética molecular da resistência e a taxa de transferência dos determinantes de resistência. Se pertinente, devem ser apresentadas informações sobre a corresistência e a resistência cruzada. O requerente deve propor medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência nos organismos relevantes em termos clínicos para a utilização prevista do medicamento veterinário.
- (2) Os casos de resistência relevantes para os riscos nos seres humanos devem ser abordados em conformidade com a parte II.3A4, ponto 3. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte II.3A4, ponto 3.

II.4A3. Determinação e confirmação da dose

Devem ser fornecidos dados adequados para justificar a dose proposta, o intervalo de dose, a duração do tratamento e qualquer intervalo para repetição do tratamento.

No que respeita aos estudos realizados em condições de campo, devem ser fornecidas informações pertinentes, tal como descrito na parte II.4B, exceto quando devidamente justificado.

II.4A4. Tolerância nas espécies-alvo

Deve estudar-se a tolerância local e sistémica do medicamento veterinário nas espécies-alvo. Os estudos de segurança em animais-alvo têm como objetivo caracterizar os sinais de intolerância e estabelecer uma margem de segurança adequada para a(s) via(s) de administração recomendada(s), o que pode ser conseguido aumentando a dose e/ou a duração do tratamento. O(s) relatório(s) dos estudos deve(m) especificar todos os efeitos farmacológicos esperados e todas as reações adversas. A realização de estudos de segurança em animais-alvo deve estar em conformidade com as orientações internacionais da International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (Cooperação internacional para a harmonização dos requisitos técnicos para o registo dos medicamentos veterinários) («VICH») e com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. Outros estudos pré-clínicos, incluindo os estudos fornecidos na parte 3, juntamente com informações relevantes da literatura publicada, podem também fornecer informações sobre a segurança nas espécies-alvo. Os estudos sobre a toxicidade para o desenvolvimento nas espécies animais a que se destinam devem ser incluídos aqui e um resumo deve ser fornecido na parte 3 do processo.

▼ M1**II.4B. Ensaio(s) clínico(s)****II.4B1. Princípios gerais**

- (1) Os ensaios clínicos devem ser concebidos, realizados e comunicados de acordo com as orientações internacionais em matéria de boas práticas clínicas da VICH e as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. Os dados provenientes de ensaios clínicos realizados fora da União só podem ser tidos em consideração para a avaliação de um pedido de autorização de introdução no mercado se forem suficientemente representativos da situação da União.
- (2) Salvo justificação em contrário, os dados experimentais, tais como ensaios exploratórios/piloto, ou os resultados de abordagens não experimentais devem ser confirmados por ensaios clínicos.
- (3) Os ensaios clínicos destinam-se a analisar, em condições de campo, a segurança e eficácia de um medicamento veterinário para os animais-alvo, em condições normais de criação animal e/ou no âmbito das boas práticas veterinárias. Devem demonstrar o efeito do medicamento veterinário após a administração às espécies-alvo previstas, utilizando o regime de dose proposto e a(s) via(s) de administração proposta(s). A conceção do ensaio deve ter por objetivo apoiar as indicações e ter em conta quaisquer contraindicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções de utilização do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais reações adversas.
- (4) Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efetuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado.
- (5) No caso de formulações destinadas a ensaios clínicos veterinários na União, a rotulagem deve conter a menção «Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários», bem visível e indelével.
- (6) Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaio clínicos controlados). Os resultados respeitantes à eficácia obtidos com o novo produto devem ser comparados com os resultados constatados nas espécies-alvo tratadas com um medicamento veterinário autorizado na União que tenha demonstrado um nível aceitável de eficácia e tenha sido aprovado para as indicações de utilização propostas nas mesmas espécies, ou com um placebo, ou que não receberam tratamento. Devem especificar-se todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.
- (7) Salvo justificação em contrário, a conceção dos protocolos, a análise e a avaliação dos ensaios clínicos devem basear-se em princípios estatísticos estabelecidos em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

II.4B2. Documentação**II.4B2.1. Resultados dos estudos pré-clínicos**

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

- (1) testes que demonstrem a atividade farmacológica, incluindo testes que demonstrem os mecanismos farmacodinâmicos subjacentes ao efeito terapêutico e testes que demonstrem o perfil farmacocinético principal;

▼ M1

- (2) testes e investigações sobre a resistência, se for caso disso;
- (3) Ensaios que demonstrem a segurança do animal-alvo;
- (4) testes para determinar e confirmar a dose (incluindo o intervalo de dose, a duração do tratamento e qualquer intervalo para repetição do tratamento);

Caso ocorram resultados inesperados durante a execução dos ensaios, esses resultados devem ser descritos em pormenor. Dever-se-á fundamentar a omissão de quaisquer desses dados. Devem fornecer-se os seguintes elementos para cada relatório dos estudos pré-clínicos:

- a) Resumo;
- b) Protocolo de estudo;
- c) Descrição pormenorizada dos objetivos, da conceção e da realização, incluindo 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;
- d) uma análise estatística dos resultados, se aplicável;
- e) Análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento veterinário para o animal-alvo.

II.4B2.2. 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 coletivas, no que se refere aos tratamentos coletivos.

O titular da autorização de introdução do medicamento veterinário no mercado deve adotar 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 respetivos resultados e especifique designadamente:

- a) O número de controlos e de animais tratados individual ou coletivamente, discriminados em termos de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;
- b) O número de animais retirados prematuramente dos ensaios e os respetivos motivos;

▼ M1

- c) No que respeita aos animais de controlo, uma indicação sobre se:
 - i) não receberam tratamento,
 - ii) receberam um placebo, ou
 - iii) receberam outro medicamento veterinário autorizado na União que tenha demonstrado um nível aceitável de eficácia e tenha sido aprovado para as indicações de utilização propostas nas mesmas espécies-alvo, ou
 - iv) receberam a substância ativa objeto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;
- d) A frequência das reações 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 ou do objetivo a que se destinam, ou sobre animais cujas condições fisiológicas ou patológicas mereçam especial atenção;
- g) Uma avaliação estatística dos resultados.

O investigador principal deve formular conclusões de carácter geral sobre a eficácia e segurança do medicamento veterinário para o animal-alvo nas condições de utilização propostas e, em especial, apontar quaisquer informações respeitantes às indicações e contraindicações, posologia, duração média de tratamento e eventuais interações observadas com outros medicamentos veterinários ou aditivos para a alimentação animal, bem como quaisquer precauções especiais a tomar no decurso do tratamento e os sinais clínicos de sobredosagem, se observados.

SECÇÃO III

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS

Sem prejuízo das disposições específicas da legislação da União sobre o controlo e a erradicação de certas doenças infecciosas dos animais, são aplicáveis aos medicamentos veterinários biológicos os seguintes requisitos, salvo se estes medicamentos se destinarem a ser utilizados em determinadas espécies ou com indicações específicas, tal como definido nas secções IV e V e nas diretrizes aplicáveis.

SECÇÃO IIIa

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

O disposto na presente secção é aplicável aos medicamentos veterinários biológicos definidos no artigo 4.º, ponto 6, excetuando os medicamentos definidos no artigo 4.º, ponto 5, ou salvo disposição em contrário na secção IV.

É permitida flexibilidade no que respeita ao cumprimento dos requisitos especificados na presente secção, mas quaisquer desvios aos requisitos do presente anexo devem ser cientificamente justificados e baseados em propriedades específicas do medicamento biológico. Para determinadas substâncias, podem ser necessários dados de segurança para além dos requisitos enumerados na presente secção, em função da natureza do medicamento.

▼ M1**IIIa.1. PARTE 1: Resumo do processo**

Consultar a secção I.

IIIa.2. PARTE 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)**IIIa.2A. Descrição do produto****IIIa.2A1. Composição qualitativa e quantitativa**

(1) Deve indicar-se a composição qualitativa e quantitativa do medicamento veterinário biológico. A presente secção deve incluir informações sobre:

- a) A(s) substância(s) ativa(s);
- b) O(s) componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os adjuvantes, conservantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, corantes, correctivos do paladar e aromatizantes, marcadores, etc.;
- c) A composição, ou seja, uma lista de todos os componentes da forma farmacêutica e a sua quantidade por unidade (incluindo eventuais hiperdosagens), a função dos componentes e uma referência aos seus padrões de qualidade (por exemplo, monografias compendiais ou especificações do fabricante);
- d) o(s) solvente(s) de reconstituição fornecido(s);
- e) o tipo de recipiente e de fecho utilizados para a forma farmacêutica e para os solventes e dispositivos de reconstituição que os acompanham, se aplicável. Se os dispositivos não forem fornecidos com o medicamento veterinário biológico, devem ser apresentadas informações pertinentes sobre os mesmos.

(2) A fim de especificar a «composição quantitativa» de todas as substâncias ativas e excipientes dos medicamentos veterinários, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de atividade biológica de cada substância ativa e excipiente por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume.

(3) Sempre que possível, deve especificar-se a atividade biológica por unidade de massa ou volume. Caso se encontre definida, deve ser utilizada a unidade internacional de atividade biológica, salvo justificação em contrário. Caso não esteja definida uma unidade internacional, as unidades de atividade biológica devem ser expressas por forma que veiculem informação inequívoca sobre a atividade das substâncias, utilizando, se aplicável, unidades da Farmacopeia Europeia.

(4) Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes dos medicamentos veterinários biológicos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do artigo 8.º:

- a) 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 respetiva monografia, que será obrigatória para todas estas substâncias, com indicação da farmacopeia em questão;

▼ M1

- b) No que respeita a outras substâncias, a DCI recomendada pela OMS, que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum ou, caso não exista, pela denominação científica exata; as substâncias que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exata devem ser descritas através de uma menção da origem e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;
- c) No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Diretiva 2009/35/CE.

IIIa.2A2. Desenvolvimento de medicamentos

Deve ser apresentada uma justificação que inclua, entre outros elementos:

- a) A escolha da composição e dos componentes, em especial no que respeita às funções previstas e às respetivas concentrações;
- b) A inclusão de um conservante na composição;
- c) o acondicionamento primário e a adequação do recipiente e do sistema de fecho utilizados para a conservação e utilização do produto acabado. Deve ser apresentado um estudo da interação entre o produto acabado e o acondicionamento primário, caso se considere possível uma tal interação, especialmente no que respeita às preparações injetáveis;
- d) As características microbiológicas (pureza microbiológica e atividade antimicrobiana) e as instruções de utilização;
- e) Outro acondicionamento eventualmente existente e acondicionamento secundário, se pertinente;
- f) As dimensões das embalagens propostas em função da via de administração proposta, da posologia e das espécies-alvo;
- g) Qualquer eventual hiperdosagem na formulação, a fim de garantir uma potência mínima no final do prazo de validade, com a respetiva fundamentação;
- h) A seleção do processo de fabrico da substância ativa e do produto acabado;
- i) Uma análise das diferenças entre o(s) processo(s) de fabrico utilizado(s) para produzir os lotes utilizados em ensaios clínicos e o processo descrito no pedido de autorização de introdução no mercado;
- j) Se for fornecido um dispositivo de medição de doses com o produto acabado, uma demonstração da exatidão da(s) dose(s);
- k) quando se recomenda a utilização de um teste complementar com o produto acabado (por exemplo, um teste de diagnóstico), devem ser fornecidas informações pertinentes sobre o teste.
- l) Esta justificação deve ser apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos.

▼ M1**IIIa.2A3. Caracterização****IIIa.2A3.1. Elucidação da estrutura e outras características**

- (1) A caracterização de uma substância biotecnológica ou biológica (que inclui a determinação das propriedades físico-químicas, da atividade biológica, das propriedades imunoquímicas, da pureza e das impurezas) por meio de técnicas adequadas é necessária para permitir o estabelecimento de uma especificação adequada. A referência apenas a dados da literatura não é aceitável, salvo justificação em contrário pelo conhecimento prévio de moléculas semelhantes para modificações em que não existam preocupações de segurança. Deve ser efetuada uma caracterização adequada na fase de desenvolvimento e, se necessário, na sequência de alterações significativas do processo.
- (2) Devem ser fornecidas todas as informações pertinentes disponíveis sobre a estrutura primária, secundária e de ordem superior, incluindo as modificações pós-tradução (por exemplo, glicofomas) e outras modificações da substância ativa.
- (3) Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre a atividade biológica (nomeadamente a aptidão ou capacidade específica de um produto para obter um efeito biológico definido). Normalmente, a atividade biológica deve ser determinada ou avaliada utilizando um método adequado, fiável e qualificado. Dever-se-á fundamentar a inexistência de tal avaliação. Reconhece-se que a extensão dos dados de caracterização aumentará durante o desenvolvimento.
- (4) Dever-se-á fundamentar a escolha dos métodos utilizados para a caracterização e justificar a sua adequação.

IIIa.2A3.2. Impurezas

- (1) Devem ser abordadas as impurezas relacionadas com o processo (por exemplo, proteínas da célula hospedeira, ADN da célula hospedeira, resíduos de meios, lixiviáveis em colunas) e as impurezas relacionadas com o produto (por exemplo, precursores, formas clivadas, produtos de degradação, agregados). Devem ser fornecidas informações quantitativas sobre as impurezas, incluindo a quantidade máxima para a dose mais elevada. Para determinadas impurezas relacionadas com o processo (por exemplo, agentes antiespumantes), pode justificar-se uma estimativa da depuração.
- (2) Caso apenas sejam fornecidos dados qualitativos para determinadas impurezas, tal deve ser justificado.

IIIa.2B. Descrição do método de fabrico

- (1) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do artigo 8.º, deve ser redigida por forma a descrever adequadamente a natureza das operações utilizadas.
- (2) Deve indicar-se o(s) nome, o(s) endereço(s) e as responsabilidades de cada fabricante, incluindo dos adjudicatários, e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico, nos ensaios e na libertação de lotes.
- (3) A descrição do processo de fabrico deve incluir, no mínimo:
 - a) A menção das diversas fases de fabrico, incluindo a produção da substância ativa e a descrição das fases de purificação;

▼ M1

- b) Um fluxograma do processo com todas as fases sucessivas, por forma que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos adversos nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica;
 - c) No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adotadas para garantir a homogeneidade e uniformidade de cada lote do produto acabado. Devem ser fornecidas informações sobre a forma como um lote é definido e sobre a(s) dimensão(ões) comercial(ais) proposta(s) do lote;
 - d) A lista de todas as substâncias nas diversas fases em que são utilizadas, incluindo as que não possam ser recuperadas no decurso do fabrico;
 - e) Informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, incluindo um exemplo para um lote de produção representativo;
 - f) Uma lista dos controlos durante o fabrico, incluindo a fase de fabrico em que são realizados e os critérios de aceitabilidade;
 - g) 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.
- (4) É necessário fornecer uma descrição, a documentação e os resultados dos estudos de validação e/ou avaliação das etapas críticas ou ensaios críticos utilizados no processo de fabrico (por exemplo, validação do processo de esterilização ou processamento ou enchimento asséuticos) e deve demonstrar-se a validação do processo de produção na sua globalidade, com indicação dos resultados obtidos em três lotes consecutivos produzidos pelo método descrito.

IIIa.2C. Produção e controlo dos materiais de base

- (1) Para efeitos do presente ponto, entende-se por «materiais de base» o conjunto de componentes, incluindo as substâncias ativas, utilizados na produção do medicamento veterinário biológico. Os meios de cultura utilizados para a produção das substâncias ativas são considerados um só material de base.
- (2) 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.
- (3) Se, na preparação destes meios de cultura, forem utilizadas matérias de origem animal, deve indicar-se a espécie animal e o tecido em causa, devendo demonstrar-se a conformidade com as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.
- (4) O requerente deve fornecer documentação que demonstre que os materiais de base, incluindo materiais para semente, células semente, lotes de soro e outras matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de EET, e o fabrico do medicamento veterinário cumprem os requisitos da Norma Orientadora

▼ M1

sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como os requisitos da monografia correspondente da Farmacopeia Europeia.

- (5) Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.
- (6) O processo deve incluir as especificações, informações sobre os testes a efetuar 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.
- (7) Devem ser apresentados certificados de análise dos materiais de base, a fim de demonstrar o cumprimento da especificação definida.
- (8) As matérias corantes devem observar sempre os requisitos da Diretiva 2009/35/CE.
- (9) A utilização de antibióticos durante a produção e de conservantes deve ser feita em conformidade com a Farmacopeia Europeia.
- (10) Para excipientes novos, ou seja, excipientes utilizados pela primeira vez na União 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. No que respeita às matérias corantes, as declarações de conformidade referidas na parte II.2C2, n.ºs 3 e 4, devem ser consideradas suficientes.

IIIa.2C1. Materiais de base constantes das farmacopeias

- (1) As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todos os materiais de base que dela constem, salvo apresentação de uma justificação adequada.
- (2) No que se refere às restantes substâncias, cada Estado-Membro pode requerer a observância da respetiva farmacopeia no que respeita aos medicamentos fabricados no seu próprio território.
- (3) A descrição dos métodos de análise pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.
- (4) Os testes de rotina a efetuar 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.
- (5) 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.

▼ M1**IIIa.2C2. Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia****IIIa.2C2.1. Materiais de base de origem biológica**

- (1) Caso no fabrico de medicamentos veterinários se utilizem materiais como microrganismos, tecidos de origem quer vegetal quer animal, células ou fluidos (incluindo sangue) de origem humana ou animal ou estruturas celulares biotecnológicas, é necessário descrever e documentar a origem, incluindo a região geográfica, e o historial dos referidos materiais de base. Deve indicar-se a origem, o estado de saúde e o estado imunológico dos animais utilizados na produção, devendo ser utilizados agregados bem definidos de material de origem.
- (2) Deve ser demonstrada a ausência de agentes estranhos (bactérias, micoplasma, fungos e vírus) em conformidade com a Farmacopeia Europeia para os materiais para semente, incluindo células semente e lotes de soro, bem como, sempre que possível, para os materiais de que provenham.
- (3) Devem ser apresentadas informações sobre todas as substâncias de origem biológica utilizadas em qualquer fase do processo de fabrico. As informações a comunicar incluem a estratégia de fabrico, os procedimentos de purificação e inativação e a respetiva validação e todos os procedimentos de controlo durante o fabrico destinados a assegurar a qualidade, segurança e homogeneidade dos lotes de produto acabado, bem como informações sobre os eventuais testes de contaminação efetuados em cada lote da substância. Devem especificar-se quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento dos materiais de base, bem como, se necessário, o prazo de validade.
- (4) Caso se utilizem materiais de base de origem animal ou humana, devem descrever-se as medidas aplicadas para assegurar a ausência de agentes estranhos. Caso se detete ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser rejeitados ou transformados para reduzir o risco de presença com um tratamento validado. Caso, após o tratamento, se detete ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser utilizados apenas se o tratamento ulterior do produto assegurar a sua eliminação e/ou inativação; dever-se-á comprovar a eliminação e/ou inativação dos referidos agentes estranhos.
- (5) Caso se utilizem células semente, deve demonstrar-se que as características celulares permanecem inalteradas até ao nível de passagem mais elevado utilizado na produção.
- (6) 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 vetor de expressão (nome, origem, função do replicão, facilitador do promotor e outros elementos de regulação), o controlo da sequência de ADN ou ARN efetivamente inserida, as sequências oligonucleotídicas do vetor 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.
- (7) Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados (OGM), a parte do pedido relativa à qualidade deve igualmente ser acompanhada dos documentos exigidos em conformidade com a Diretiva 2001/18/CE.

▼ M1

- (8) 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 efetuem testes de verificação.

IIIa.2C2.2. Materiais de base de origem não biológica

- (1) A descrição deve assumir a forma de monografia e abranger os seguintes pontos:
- a) A denominação do material de base, em conformidade com o ponto IIIa.2A1, n.º 4, e eventuais sinónimos comerciais ou científicos;
 - b) A descrição do material de base, em forma análoga à utilizada no elemento descritivo da Farmacopeia Europeia;
 - c) A função do material de base;
 - d) Os métodos de identificação;
 - e) Devem especificar-se quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento dos materiais de base, bem como, se necessário, o prazo de validade.

IIIa.2D. Testes de controlo no decurso do processo de fabrico

- (1) O processo deve incluir elementos relativos aos testes de controlo efetuados nas fases intermédias do fabrico, a fim de assegurar a uniformidade do processo de fabrico e do produto final. Devem ser estabelecidas especificações para cada teste de controlo e devem ser descritos os métodos analíticos. Salvo justificação em contrário, deve ser fornecida a validação dos testes de controlo.
- (2) As especificações do(s) lote(s) de substância ativa devem definir critérios de aceitabilidade juntamente com os testes utilizados para exercer um controlo suficiente da qualidade da substância ativa. Salvo justificação em contrário, deve ser incluído um ensaio da atividade biológica. Devem ser fixados limites máximos para as impurezas, atendendo a considerações de segurança. Deve ser especificada a qualidade microbiológica da substância ativa. É necessário demonstrar a ausência de agentes estranhos (bactérias, micoplasma, fungos e vírus) de acordo com a Farmacopeia Europeia.
- (3) Em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE e a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou Outros Fins Científicos, os ensaios devem ser realizados de modo a utilizarem o menor número possível de animais e causarem o mínimo de dor, sofrimento, angústia ou lesões permanentes. Se disponível, deve ser utilizado um teste *in vitro* alternativo se tal conduzir à substituição ou redução da utilização de animais ou à redução do sofrimento.

IIIa.2E. Testes de controlo do produto acabado**IIIa.2E1 Especificação 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.

▼ M1

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 efetuados em amostras representativas de cada lote de produto acabado e indicar, se aplicável, a frequência dos testes efetuados no produto acabado a granel, em vez dos testes efetuados nos lotes preparados a partir do mesmo. Deve justificar-se a frequência dos testes não efetuados por rotina. Há que indicar e justificar os critérios de aceitabilidade para a aprovação. Deve apresentar-se a validação dos testes de controlo efetuados no produto acabado.

Devem ser fixados limites máximos para as impurezas, atendendo a considerações de segurança.

IIIa.2E2 Descrição dos métodos e validação dos testes de aprovação**(1) Características gerais**

Os testes das características gerais abrangem, caso aplicável, o aspeto do produto acabado e os testes físicos ou químicos, como o pH, a osmolalidade, etc. Em cada caso específico, o requerente deve estabelecer, para cada uma destas características, especificações e limites de tolerância adequados.

(2) Identificação e teste de potência

Sempre que necessário, efetuar-se-á um teste específico de identificação da substância ativa. Quando apropriado, o teste de identificação pode ser combinado com o teste de potência.

Deve proceder-se a um teste de atividade ou a um teste de quantificação da substância ativa ou a um teste para medir quantitativamente a funcionalidade (atividade biológica/efeito funcional) associada a propriedades biológicas relevantes, a fim de demonstrar que cada lote tem a potência adequada para garantir a sua segurança e eficácia.

Caso os métodos físico-químicos não proporcionem informação adequada sobre a qualidade do produto, é obrigatório o ensaio da atividade biológica. O referido ensaio deve, sempre que possível, envolver materiais de referência e análises estatísticas que permitam calcular limites de confiança. Caso não se possam efetuar 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.

(3) 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) suscetível de conduzir a reações adversas. Se aplicável, deverá verificar no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus componentes, salvo justificação em contrário.

▼ M1

(4) Testes de esterilidade e pureza

É necessário demonstrar a ausência de agentes estranhos (bactérias, micoplasma, fungos e endotoxinas bacterianas, se pertinente) de acordo com a Farmacopeia Europeia. Efetuar-se-ão testes adequados para demonstrar a ausência de contaminação por outras substâncias, consoante a natureza do medicamento veterinário biológico, o método e as condições de fabrico. Se forem efetuados 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 biológico cumpria os requisitos se fosse submetido a todos os testes previstos na monografia.

(5) Humidade residual

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

(6) Volume de enchimento

Efetuar-se-ão ensaios adequados para demonstrar o volume de enchimento correto.

IIIa.2E3. Substâncias ou materiais de referência

Devem ser fornecidas informações relativas ao processo de fabrico utilizado para estabelecer o material de referência. Se tiver sido utilizada mais do que uma substância de referência para um determinado ensaio durante o desenvolvimento do produto, deve ser apresentado um historial de qualificação que descreva a forma como a relação entre as diferentes substâncias foi mantida.

Se forem utilizadas preparações e substâncias de referência diferentes das que constam da Farmacopeia Europeia, estas devem ser identificadas e descritas em pormenor.

IIIa.2F. Uniformidade dos lotes**IIIa.2F1. Substância ativa**

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade da substância ativa e para demonstrar a conformidade com as especificações, devem ser fornecidos dados de lotes representativos.

IIIa.2F2. Produto acabado

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade do produto e para demonstrar a conformidade com as especificações, deve ser fornecido um protocolo completo de três lotes consecutivos representativos da produção de rotina.

IIIa.2G. Ensaio de estabilidade

- (1) Os ensaios de estabilidade abrangem a estabilidade da substância ativa e do produto acabado, incluindo o(s) solvente(s), se relevante. Se a(s) substância(s) ativa(s) for(em) conservada(s), as condições e a duração previstas da conservação devem ser definidas com base nos dados de estabilidade; estes dados podem ser obtidos quer através do ensaio das próprias substâncias ativas quer através de ensaios adequados do produto acabado.

▼ M1

- (2) Devem ser descritos os ensaios realizados para determinar o prazo de validade, as condições de conservação recomendadas e as especificações no fim do prazo de validade propostos pelo requerente. Os referidos ensaios devem ser sempre em tempo real; efetuar-se-ão em, pelo menos, três lotes representativos produzidos em conformidade com o processo de produção descrito e em produtos conservados no recipiente final; os ensaios incluirão testes de estabilidade biológica e físico-química do produto acabado efetuados a intervalos regulares, até ao final do prazo de validade evocado.
- (3) As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de conservação recomendadas. Os resultados obtidos durante o estudo de estabilidade devem ser tidos em conta na definição das especificações de formulação e aprovação adequadas para assegurar a conformidade do produto com o prazo de validade evocado.
- (4) 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 efetue em conformidade com as instruções recomendadas.
- (5) 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.
- (6) 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 ou abertura e deve definir-se a especificação para o produto aberto.
- (7) Caso um produto acabado possa originar produtos de degradação, o requerente deve declarar esses produtos e especificar os métodos de identificação e de ensaio utilizados.
- (8) Os dados de estabilidade obtidos com associações de produtos podem ser utilizados em situações devidamente justificadas para os produtos derivados que contenham um ou mais componentes idênticos.
- (9) Deve comprovar-se a eficácia de quaisquer sistemas de conservação. Poderá ser suficiente fornecer informação sobre a eficácia de conservantes utilizados noutros medicamentos veterinários biológicos semelhantes do mesmo fabricante.

IIIa.2H. Outras informações

Podem ser incluídas no processo informações relacionadas com a qualidade do medicamento veterinário biológico não abrangidas nas partes IIIa.2 a IIIa.2G.

IIIa.3. PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)

- (1) O relatório de cada estudo deve incluir:
 - a) Uma cópia do plano de estudo (protocolo);
 - b) Uma declaração de conformidade com as boas práticas de laboratório, se aplicável;

▼ M1

- c) Uma descrição dos métodos, aparelhos e materiais utilizados;
 - d) Uma descrição e fundamentação do sistema de ensaio;
 - e) Uma descrição dos resultados obtidos, com o pormenor suficiente para que os mesmos possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor;
 - f) Se aplicável, a análise estatística dos resultados;
 - g) Uma análise dos resultados, incluindo comentários sobre os níveis com efeitos observados e sem efeitos observados, bem como sobre quaisquer constatações anormais;
 - h) O nome do laboratório;
 - i) O nome do diretor do estudo;
 - j) Assinatura e data;
 - k) O local e o período de tempo durante o qual o estudo decorreu;
 - l) Uma legenda para abreviaturas e códigos, independentemente de serem ou não aceites internacionalmente;
 - m) Uma descrição dos métodos matemáticos e estatísticos.
- (2) Podem ser aceites estudos publicados se contiverem uma quantidade suficiente de dados e pormenores suficientes para permitir uma avaliação independente. As técnicas experimentais devem ser descritas com o pormenor necessário para permitir a sua reprodução e o investigador deve estabelecer a respetiva validade. Não podem ser aceites como documentação válida os resumos dos estudos para os quais não existam relatórios pormenorizados. A fim de cumprir determinados requisitos de segurança, pode ser feita referência ao EPAR do LMR, caso a substância tenha sido previamente avaliada para o estabelecimento do LMR. Caso seja feita referência aos EPAR do LMR, não é necessário apresentar estudos já avaliados como parte da avaliação do LMR; apenas devem ser apresentados novos estudos não disponíveis para a avaliação do LMR. Se a via de exposição (por exemplo, do utilizador) não for idêntica à via utilizada em conformidade com o Regulamento (UE) 2018/78, poderão ser necessários novos estudos.

IIIa.3A. Ensaios de segurança

- (1) A documentação relativa à segurança deve ser adequada para avaliar:
- a) A toxicidade potencial do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis nas espécies-alvo suscetíveis de serem observados nas condições de utilização propostas;
 - b) Os riscos potenciais decorrentes da exposição de seres humanos ao medicamento veterinário, por exemplo, aquando da sua administração a animais;
 - c) Os riscos potenciais para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário.

▼ M1

- (2) Em certos casos, pode ser necessário ensaiar os metabolitos do composto de origem, caso constituam os resíduos em causa.
- (3) Os excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento veterinário ou através de uma nova via de administração devem merecer tratamento idêntico ao das substâncias ativas.
- (4) Importa abordar todas as secções enumeradas na parte IIIa.3A. Dependendo da natureza do produto, determinadas secções poderão não ser pertinentes e poderão ser omitidos estudos, se tal se justificar.

IIIa.3A1. Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s):

- a) Denominação comum internacional (DCI);
- b) Denominação IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*);
- c) Número CAS (*Chemical Abstract Service*);
- d) Classificação terapêutica, farmacológica e química;
- e) Sinónimos e abreviaturas;
- f) Fórmula estrutural;
- g) Fórmula molecular;
- h) Peso molecular;
- i) Grau de impureza;
- j) Composição qualitativa e quantitativa das impurezas;
- k) Descrição das propriedades físicas;
- l) Solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura;
- m) refração da luz, rotação ótica, etc.;
- n) Formulação do produto.

IIIa.3A2. Farmacologia

- (1) 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 estudos farmacológicos efetuados nas espécies animais a que o medicamento se destina e, se aplicável, em espécies não visadas. Pode ser feita referência, se for caso disso, aos estudos apresentados na parte 4 do processo.
- (2) Os estudos farmacológicos podem igualmente contribuir para a compreensão de fenómenos toxicológicos. 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 esses efeitos farmacológicos aquando da avaliação da segurança do medicamento veterinário.

▼ M1

- (3) A documentação da segurança deve ser sempre precedida por elementos relativos aos estudos farmacológicos efetuados em animais de laboratório e por toda a informação relevante respeitante aos estudos clínicos no animal-alvo.

IIIa.3A2.1. Farmacodinâmica

Devem ser fornecidas informações sobre o mecanismo de ação da(s) substância(s) ativa(s), bem como sobre os efeitos farmacodinâmicos primários e secundários, de modo a contribuir para a compreensão de eventuais reações adversas no âmbito dos estudos em animais. Na parte 4A do processo deve ser comunicado um relatório pormenorizado das propriedades farmacodinâmicas relacionadas com o efeito terapêutico.

IIIa.3A2.2. Farmacocinética

Devem ser apresentados dados sobre o destino da substância ativa e dos seus metabolitos nos animais de laboratório, abrangendo a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção (ADME) dessa substância. 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.

IIIa.3A3. Toxicologia

- (1) A documentação em matéria de toxicologia deve atender às diretrizes publicadas pela Agência relativas à abordagem geral em matéria de ensaios e às diretrizes sobre estudos específicos. Estas diretrizes incluem os dados toxicológicos necessários para o estabelecimento da segurança do utilizador e a avaliação dos efeitos adversos nos animais-alvo e no ambiente.
- (2) Os estudos de toxicidade devem ser efetuados na(s) substância(s) ativa(s) e não no produto formulado, salvo exigência específica em contrário.
- (3) Os estudos em animais devem ser realizados em estirpes estabelecidas de animais de laboratório para os quais estão disponíveis (preferencialmente) dados históricos.

IIIa.3A3.1. Toxicidade por dose única

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

- a) os eventuais efeitos da sobredosagem aguda na espécie-alvo,
- b) Os eventuais efeitos de uma administração acidental em seres humanos;
- c) As doses a utilizar nos estudos de toxicidade com dose repetida.

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

Os estudos a efetuar devem ser selecionados de modo 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.

▼ M1**IIIa.3A3.2. 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 ativa ou da associação de substâncias ativas em estudo e a determinar o modo como se relacionam com a dose.

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 efetuado no animal-alvo. A frequência e via de administração, bem como a duração do estudo, devem ser selecionadas tendo em conta as condições propostas para a utilização clínica e/ou a exposição do utilizador. O requerente deve fundamentar o âmbito e a duração dos estudos, bem como as dosagens escolhidas.

IIIa.3A3.3. Tolerância nas espécies-alvo

Deve fornecer-se um resumo de quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efetuados nas espécies-alvo, por via de regra com a formulação final, em conformidade com os requisitos previstos na parte IIIa.4A4 (segurança do animal-alvo). 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 desses estudos devem ser inseridos na parte 4 do processo.

IIIa.3A3.4. Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento**(1) Estudo dos efeitos na reprodução**

No que respeita aos medicamentos destinados a animais reprodutores, devem ser fornecidos estudos de segurança reprodutiva em conformidade com a VICH GL43. Não são esperados estudos de toxicidade reprodutiva em animais de laboratório para a avaliação dos efeitos no utilizador.

(2) Estudo da toxicidade para o desenvolvimento

Para a avaliação dos efeitos nas espécies-alvo, não são exigidos estudos de toxicidade para o desenvolvimento para os medicamentos destinados apenas a animais não reprodutores. No que respeita aos outros medicamentos, deve realizar-se um estudo da toxicidade para o desenvolvimento em pelo menos uma espécie, que pode ser a espécie-alvo.

Para a avaliação da segurança dos utilizadores, devem ser efetuados ensaios normalizados de toxicidade para o desenvolvimento em conformidade com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo os ensaios da VICH GL32 e da OCDE) em todos os casos em que se possa esperar uma exposição significativa dos utilizadores.

IIIa.3A3.5. Genotoxicidade

Devem efetuar-se testes do potencial genotóxico, salvo justificação em contrário, 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.

▼ M1

Por via de regra, a(s) substância(s) ativa(s) deve(m) ser submetida(s) a um conjunto padronizado de testes de genotoxicidade, em conformidade com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo ensaios da VICH GL23 e da OCDE).

IIIa.3A3.6. Carcinogenicidade

Para decidir da necessidade de realizar testes de carcinogenicidade, importa ter em conta os resultados dos testes de genotoxicidade, as relações estrutura-atividade e os resultados dos testes de toxicidade por dose repetida que possam demonstrar o potencial para alterações hiperplásicas/neoplásicas.

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.

Os testes de carcinogenicidade devem ser efetuados de acordo com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo os ensaios da VICH GL28 e da OCDE).

IIIa.3A3.7. Exceções

Caso um medicamento veterinário se destine a uso tópico, deve estudar-se a respetiva 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 para o desenvolvimento e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

- a) Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a ingestão do medicamento veterinário pelo animal; ou
- b) Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a exposição oral do utilizador do medicamento veterinário.

IIIa.3A4. Outros requisitos**IIIa.3A4.1. Estudos especiais**

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

No que respeita aos medicamentos para os quais pode haver exposição cutânea ou ocular, devem ser fornecidos estudos de irritação e sensibilização. Tais estudos devem, de um modo geral, ser levados a cabo com a formulação final.

Na conceção dos referidos estudos e na avaliação dos respetivos resultados, atender-se-á ao estado dos conhecimentos científicos e às diretrizes estabelecidas.

▼ M1**IIIa.3A4.2. Observações no ser humano**

Deve especificar-se se as substâncias farmacologicamente ativas do medicamento veterinário são utilizadas em medicamentos para uso humano; caso tal se verifique, devem compilar-se, a partir dos estudos publicados, todos os efeitos (incluindo reações adversas) observados em seres humanos e a respetiva causa, na medida em que possam ser importantes para a avaliação da segurança do medicamento veterinário; caso os componentes dos medicamentos veterinários não sejam ou já não sejam utilizados em medicamentos para uso humano por motivos de segurança, devem apontar-se esses motivos, se estiverem publicamente disponíveis.

IIIa.3A4.3. Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para o ser humano

Os requisitos de dados mencionados no presente ponto estão relacionados com as substâncias antibacterianas e podem não ser aplicáveis a outros tipos de antimicrobianos (nomeadamente antivirais, antifúngicos e antiprotozoários); para as substâncias que não sejam antibacterianas para as quais a existência de resistência antimicrobiana esteja bem estabelecida, podem ser cumpridos os mesmos requisitos, se aplicável.

São necessários dados sobre a possibilidade de aparecimento de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência relevantes para a saúde humana que estejam associados à utilização de medicamentos veterinários. O mecanismo de desenvolvimento e de seleção dessa resistência é particularmente importante neste contexto. Quando necessário, devem ser propostas medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência associado à utilização prevista do medicamento veterinário.

Os dados sobre a resistência relevantes para a utilização clínica nos animais-alvo devem ser abordados em conformidade com a parte IIIa.4A2. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte IIIa.4A2.

- (1) Para os animais produtores de géneros alimentícios, a avaliação dos riscos deve incidir sobre:
 - a) A identificação de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência suscetíveis de estar associados a doenças humanas (bactérias zoonóticas e/ou comensais) e que sejam selecionados pela utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais-alvo (identificação de perigos);
 - b) A probabilidade de libertação do(s) perigo(s) identificado(s) pelas espécies-alvo em resultado da utilização do medicamento veterinário em causa;
 - c) A probabilidade de exposição humana subsequente ao(s) perigo(s) identificado(s) por via alimentar ou por contacto direto, e as consequências daí resultantes para a saúde humana (efeitos adversos para a saúde). Há diretrizes disponíveis na VICH GL27 e nas orientações (GL) da UE.
- (2) Para os animais de companhia, a consideração do risco para a saúde humana ou pública deve incidir sobre:
 - a) A identificação de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência suscetíveis de estar associados a doenças humanas e que sejam selecionados pela utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais-alvo;

▼ M1

- b) Uma estimativa da exposição das bactérias zoonóticas e comensais nas espécies-alvo, com base nas condições de utilização do medicamento veterinário em causa;
- c) Consideração da exposição humana subsequente à RAM e das consequências daí resultantes para a saúde humana.

(3) Importa abordar a resistência no ambiente.

IIIa.3A5. Segurança do utilizador

A secção relativa à segurança do utilizador deve incluir uma avaliação dos efeitos apontados nas partes IIIa.3A a IIIa.3A4, estabelecendo uma correlação entre 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.

A segurança do utilizador deve ser abordada em conformidade com as orientações do CMV.

IIIa.3A6. Avaliação do risco ambiental**IIIa.3A6.1. Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados**

- (1) Deve ser efetuado 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 deve identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.
- (2) Esta avaliação envolve duas fases. A primeira fase da avaliação é sempre efetuada. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Devem indicar, nomeadamente, a possível exposição do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em conta, em especial, os seguintes aspetos:
 - a) As espécies visadas e o padrão de utilização proposto;
 - b) O modo de administração, nomeadamente o grau provável de penetração direta do medicamento nos sistemas ambientais;
 - c) A possível excreção para o ambiente do medicamento e das suas substâncias ativas ou metabolitos relevantes por animais tratados; a persistência em tais excreções;
 - d) A eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou de outros resíduos.
- (3) Na segunda fase, serão realizados estudos complementares sobre o destino e os efeitos do medicamento em ecossistemas específicos, em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Tomar-se-á em consideração o grau de exposição do ambiente ao medicamento 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 pelo presente regulamento.

▼ M1

No caso dos medicamentos destinados a espécies produtoras de géneros alimentícios, as substâncias persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT) ou muito persistentes e muito bioacumuláveis (mPmB) devem ser classificadas de acordo com os critérios constantes do anexo XIII do Regulamento REACH e avaliadas de acordo com as diretrizes para a avaliação PBT e mPmB das substâncias em medicamentos veterinários publicadas pela Agência.

IIIa.3A6.2. Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados

- (1) 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 Diretiva 2001/18/CE.
- (2) Os potenciais efeitos adversos para a saúde humana e para o ambiente, que podem ocorrer através da transferência de genes de OGM para outros organismos ou resultar de modificações genéticas, devem ser rigorosamente avaliados caso a caso. O objetivo dessa avaliação do risco ambiental é identificar e avaliar os potenciais efeitos adversos diretos e indiretos, imediatos ou retardados do OGM na saúde humana e no ambiente (incluindo plantas e animais), devendo ser realizada em conformidade com os princípios estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE.

IIIa.3B. Ensaio de resíduos

- (1) Para efeitos do disposto no presente ponto, são aplicáveis as definições do Regulamento (CE) n.º 470/2009.
- (2) O estudo da depleção de resíduos dos tecidos comestíveis ou de ovos, leite e mel (cera, se for o caso) 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.
- (3) No que respeita aos medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, a documentação relativa aos resíduos deve indicar:
 - a) 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 (cera, se for o caso) dele provenientes;
 - b) Que, por forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor de géneros alimentícios provenientes de animais tratados, é possível estabelecer intervalos de segurança realistas suscetíveis de serem observados em condições práticas de produção animal;
 - c) 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.

▼ M1**IIIa.3B1. Identificação do produto**

Deve ser fornecida uma identificação do medicamento veterinário utilizado nos ensaios, incluindo:

- a) A composição;
- b) Os resultados dos ensaios físicos e químicos (potência e pureza) do(s) lote(s) relevante(s);
- c) A identificação do lote.

IIIa.3B2. Depleção de resíduos

- (1) O objetivo destes estudos, que determinam a velocidade de depleção dos resíduos no animal-alvo após a última administração do medicamento veterinário, é permitir a determinação dos intervalos de segurança necessários para assegurar a inexistência, nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, de resíduos suscetíveis de constituir um risco para o consumidor.
- (2) Deve ser indicado o estado atual dos limites máximos de resíduos dos componentes do medicamento veterinário nas espécies-alvo relevantes.
- (3) Os níveis de resíduos presentes devem ser determinados num número suficiente de pontos temporais após os animais submetidos ao ensaio terem recebido a dose final do medicamento veterinário. Os estudos em mamíferos e aves devem ser realizados em conformidade com a VICH GL48 e outras orientações pertinentes. Os estudos de resíduos no mel devem ser realizados em conformidade com a VICH GL56 e os estudos de depleção em espécies aquáticas em conformidade com a VICH GL57.
- (4) Com base na avaliação, deve ser abordada a lógica subjacente ao intervalo de segurança proposto.

IIIa.3B3. Método de análise dos resíduos

- (1) O(s) estudo(s) de depleção de resíduos, o(s) método(s) analítico(s) e a respetiva validação devem ser realizados em conformidade com a VICH GL49.
- (2) A adequação do método de análise proposto deve ser avaliada tendo em conta os conhecimentos científicos e técnicos do momento em que o pedido for submetido.

IIIa.4. PARTE 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)**IIIa.4A. Estudos pré-clínicos**

Os estudos pré-clínicos visam investigar a segurança e eficácia do medicamento para os animais-alvo e são necessários para determinar a atividade farmacológica, as propriedades farmacocinéticas, a dose e o intervalo de dose, a resistência (se aplicável) e a tolerância do produto nos animais-alvo.

IIIa.4A1. Farmacologia**IIIa.4A1.1. Farmacodinâmica**

- (1) Devem caracterizar-se os efeitos farmacodinâmicos da(s) substância(s) ativa(s) contida(s) no medicamento veterinário.

▼ M1

- (2) Deve descrever-se adequadamente o modo de ação e os efeitos farmacológicos que estão na base da aplicação prática recomendada, incluindo eventuais efeitos secundários. De um modo geral, devem investigar-se os efeitos nas principais funções fisiológicas. 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 atividade bem definida. Caso se invoque a maior atividade de uma substância ativa, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa.
- (3) Devem investigar-se quaisquer efeitos das outras características dos produtos (via de administração ou formulação, por exemplo) na atividade farmacológica da substância ativa.
- (4) A menos que constituam procedimentos normalizados, as técnicas experimentais devem ser especificadas por forma que possam ser reproduzidas e que a respetiva validade possa ser comprovada. Os resultados experimentais devem ser apresentados claramente, bem como o resultado de quaisquer comparações estatísticas.
- (5) Salvo argumentação convincente em contrário, dever-se-ão igualmente investigar quaisquer alterações quantitativas das respostas decorrentes da administração repetida da substância.

IIIa.4A1.2. Farmacocinética

- (1) No contexto da avaliação da segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies-alvo, em especial se se tratar de uma nova substância ou formulação, é necessário dispor de dados farmacocinéticos básicos sobre a substância ativa.
- (2) Os objetivos dos estudos farmacocinéticos nas espécies-alvo podem subdividir-se em quatro grandes áreas:
 - a) Descrição das características farmacocinéticas básicas (nomeadamente a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção) da substância ativa na formulação;
 - b) Investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidual ao longo do tempo e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos;
 - c) Se for o caso, comparação dos parâmetros farmacocinéticos 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;
 - d) Se for o caso, comparação da biodisponibilidade para apoiar a ligação de informações de segurança e eficácia entre diferentes produtos, formas farmacêuticas, dosagens ou vias de administração, ou comparação do impacto das alterações no fabrico ou na composição, incluindo as formulações iniciais e finais.
- (3) São geralmente necessários estudos farmacocinéticos nas espécies-alvo, enquanto complemento dos estudos farmacodinâmicos tendo em vista o estabelecimento de regimes de dose seguros e 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.

▼ M1

(4) Se tiverem sido apresentados estudos farmacocinéticos no âmbito da parte 3 do processo, pode ser feita referência a esses estudos.

(5) Relativamente às associações fixas, consultar a secção IV.

IIIa.4A2. Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para os animais

(1) Para os medicamentos veterinários biológicos relevantes (por exemplo, substâncias com atividade antimicrobiana e antiparasitária), devem ser fornecidas informações sobre a resistência atual (se aplicável) e sobre a possibilidade de aparecimento de resistência relevante em termos clínicos para a indicação invocada nas espécies-alvo. Sempre que possível, devem ser apresentadas informações sobre o(s) mecanismo(s) de resistência, a base genética molecular da resistência e a taxa de transferência dos determinantes de resistência. Se pertinente, devem ser apresentadas informações sobre a corresistência e a resistência cruzada. O requerente deve propor medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência nos organismos relevantes em termos clínicos para a utilização prevista do medicamento veterinário.

(2) Os casos de resistência relevantes para os riscos nos seres humanos devem ser abordados na parte 3 do processo. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte 3 do processo.

IIIa.4A3. Determinação e confirmação da dose

(1) Devem ser fornecidos dados adequados para justificar a dose proposta, o intervalo de dose, a duração do tratamento e qualquer intervalo para repetição do tratamento.

(2) No que respeita aos estudos realizados em condições de campo, devem ser fornecidas informações pertinentes, tal como descrito nos estudos clínicos.

IIIa.4A4. Tolerância nas espécies-alvo

(1) Deve estudar-se a tolerância local e sistémica do medicamento veterinário nas espécies-alvo. Os estudos de segurança em animais-alvo têm como objetivo caracterizar os sinais de intolerância e estabelecer uma margem de segurança adequada para a(s) via(s) de administração recomendada(s), o que pode ser conseguido aumentando a dose e/ou a duração do tratamento.

(2) O(s) relatório(s) dos estudos deve(m) especificar todos os efeitos farmacológicos esperados e todas as reações adversas. A realização de estudos de segurança em animais-alvo deve estar em conformidade com a VICH e as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. Outros estudos pré-clínicos e clínicos, juntamente com informações relevantes da literatura publicada, podem também fornecer informações sobre a segurança nas espécies-alvo.

IIIa.4B. Ensaios clínicos**IIIa.4B1. Princípios gerais**

(1) Os ensaios clínicos devem ser concebidos, realizados e comunicados tendo em conta a VICH e as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. Os dados provenientes de ensaios clínicos realizados fora da União só podem ser tidos em consideração para a avaliação de um pedido de autorização de introdução no mercado se forem suficientemente representativos da situação da União.

▼ M1

- (2) Salvo justificação em contrário, os dados experimentais, tais como ensaios exploratórios/piloto, ou os resultados de abordagens não experimentais devem ser confirmados por dados obtidos em condições normais de campo.
- (3) Os ensaios clínicos destinam-se a analisar, em condições de campo, a segurança e eficácia de um medicamento veterinário para os animais-alvo, em condições normais de criação animal e/ou no âmbito das boas práticas veterinárias. Devem demonstrar o efeito do medicamento veterinário após a administração às espécies-alvo previstas, utilizando o regime de dose proposto e a(s) via(s) de administração proposta(s). A conceção do ensaio deve ter por objetivo apoiar as indicações e ter em conta quaisquer contraindicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções de utilização do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais reações adversas.
- (4) Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efetuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado. No caso de formulações destinadas a ensaios clínicos veterinários na União, a rotulagem deve conter a menção «Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários», bem visível e indelével.
- (5) Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados). Os resultados respeitantes à eficácia obtidos com o novo produto devem ser comparados com os resultados constatados nas espécies-alvo tratadas com um medicamento veterinário autorizado na União que tenha demonstrado um nível aceitável de eficácia e tenha sido aprovado para as indicações de utilização propostas nas mesmas espécies, ou com um placebo, ou que não receberam tratamento. Devem especificar-se todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.
- (6) Salvo justificação em contrário, a conceção dos protocolos, a análise e a avaliação dos ensaios clínicos devem basear-se em princípios estatísticos estabelecidos em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

IIIa.4B2. Documentação

O processo relativo à eficácia deve incluir toda a documentação pré-clínica e clínica, independentemente de ser ou não favorável ao medicamento veterinário, para permitir uma avaliação global objetiva da relação benefício/risco do produto.

IIIa.4B2.1. Resultados dos estudos pré-clínicos

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

- a) testes que comprovem a atividade farmacológica;
- 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;

▼ M1

- e) Ensaios para determinar e confirmar a dose (incluindo o intervalo de dose, a duração do tratamento e qualquer intervalo para repetição do tratamento);
- f) Ensaios e investigações sobre a resistência, se for caso disso.

Caso ocorram resultados inesperados durante a execução dos ensaios, esses resultados devem ser suficientemente pormenorizados. Além disso, devem fornecer-se os seguintes elementos para cada relatório dos estudos pré-clínicos:

- a) Resumo;
- b) Protocolo de estudo;
- c) Descrição pormenorizada dos objetivos, da conceção e da realização, incluindo 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;
- d) Análise estatística dos resultados;
- e) Análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento veterinário para o animal-alvo.

Dever-se-á fundamentar a omissão de quaisquer desses dados.

IIIa.4B2.2. 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 coletivas, no que se refere aos tratamentos coletivos.

O titular da autorização de introdução do medicamento veterinário no mercado deve adotar 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 respetivos resultados e especifique designadamente:

- a) O número de controlos e de animais tratados individual ou coletivamente, discriminados em termos de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;
- b) O número de animais retirados prematuramente dos ensaios e os respetivos motivos;
- c) No que respeita aos animais de controlo, uma indicação sobre se:
 - i) não receberam tratamento,
 - ii) receberam um placebo,

▼ **M1**

- iii) receberam outro medicamento veterinário autorizado na União que tenha demonstrado um nível aceitável de eficácia e tenha sido aprovado para as indicações de utilização propostas nas mesmas espécies-alvo, ou
 - iv) receberam a substância ativa objeto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;
- d) A frequência das reações 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 ou do objetivo a que se destinam, ou sobre animais cujas condições fisiológicas ou patológicas mereçam especial atenção;
- g) Uma avaliação estatística dos resultados.

O investigador principal deve formular conclusões de carácter geral sobre a eficácia e segurança do medicamento veterinário para o animal-alvo nas condições de utilização propostas e, em especial, apontar quaisquer informações respeitantes às indicações e contraindicações, posologia, duração média de tratamento e eventuais interações observadas com outros medicamentos veterinários ou aditivos para a alimentação animal, bem como quaisquer precauções especiais a tomar no decurso do tratamento e os sinais clínicos de sobredosagem, se observados.

SECÇÃO IIIb

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

O disposto na presente secção é aplicável aos medicamentos veterinários imunológicos definidos no artigo 4.º, ponto 5, salvo disposição em contrário na secção IV.

IIIb.1. **PARTE 1: Resumo do processo**

Consultar a secção I.

IIIb.2. **PARTE 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas e microbiológicas)**IIIb.2.A. **Descrição do produto**IIIb.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa**

- (1) Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento veterinário imunológico, a designação ou descrição de:
- a) A(s) substância(s) ativa(s);
 - b) Os componentes dos adjuvantes;
 - c) O(s) componente(s) dos outros excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os conservantes, estabilizantes, corantes, corretivos do paladar e aromatizantes, marcadores, etc.;
 - d) o(s) solvente(s) de reconstituição fornecido(s);

▼ M1

- (2) Os dados do n.º 1 devem ser completados por quaisquer dados pertinentes relativos ao acondicionamento primário, ao acondicionamento secundário (se for o caso) e ao respetivo modo de fecho, caso aplicável, bem como elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento veterinário imunológico será 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.
- (3) Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes dos medicamentos veterinários imunológicos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do artigo 8.º:
- a) 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 respetiva monografia, que será obrigatória para todas estas substâncias, com indicação da farmacopeia em questão;
 - b) No que respeita a outras substâncias, a DCI recomendada pela OMS, que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum ou, caso não exista, pela denominação científica exata; as substâncias que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exata devem ser descritas através de uma menção da origem e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;
 - c) No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Diretiva 2009/35/CE.
- (4) Por forma a especificar a composição quantitativa das substâncias ativas 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 atividade 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 parte IIb.2B.
- (5) Caso se encontre definida, deve ser utilizada a unidade internacional de atividade biológica.
- (6) As unidades de atividade biológica relativamente às quais não haja dados publicados devem ser expressas por forma a referir inequivocamente a atividade dos ingredientes, por exemplo através da referência à quantidade determinada pelo teste de potência ou de titulação do produto final.
- (7) A composição deve ser indicada em quantidades mínimas e, se for caso disso, em quantidades máximas.

IIIb.2A2. Desenvolvimento de medicamentos

- (1) Deve ser apresentada uma justificação que inclua, entre outros elementos:
- a) A escolha da composição e dos componentes, em especial no que respeita às funções previstas e às respetivas concentrações;
 - b) A inclusão de um conservante na composição;

▼ M1

- c) o acondicionamento primário e a adequação do recipiente e do sistema de fecho utilizados para a conservação e utilização do produto acabado. Deve ser apresentado um estudo da interação entre o produto acabado e o acondicionamento primário, caso se considere possível uma tal interação, especialmente no que respeita às preparações injetáveis;
 - d) Outro acondicionamento eventualmente existente e acondicionamento secundário, se pertinente;
 - e) As dimensões das embalagens propostas em função da via de administração proposta, da posologia e das espécies-alvo;
 - f) Qualquer eventual hiperdosagem na formulação, a fim de garantir uma potência mínima ou teor mínimo de antigénio no final do prazo de validade, com a respetiva fundamentação;
 - g) A seleção do processo de fabrico da substância ativa e do produto acabado;
 - h) Uma análise das diferenças entre o(s) processo(s) de fabrico utilizado(s) para produzir os lotes utilizados em ensaios clínicos e o processo descrito no pedido de autorização de introdução no mercado;
 - i) quando se recomenda a utilização de um teste complementar com o produto acabado (por exemplo, um teste de diagnóstico), devem ser fornecidas informações pertinentes sobre o teste.
- (2) Esta justificação deve ser apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos.

IIIb.2B. Descrição do método de fabrico

- (1) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do artigo 8.º, deve ser redigida por forma a descrever adequadamente a natureza das operações efetuadas, incluindo a identificação das etapas principais do processo de produção.
- (2) A descrição do processo de fabrico deve incluir, no mínimo:
- a) A menção das diversas fases de fabrico (incluindo a produção do antigénio e os processos de purificação) acompanhada de um fluxograma do processo, por forma que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos adversos nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica;
 - b) No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adotadas para garantir a homogeneidade e uniformidade de cada lote do produto acabado. Devem ser fornecidas informações sobre a forma como um lote é definido e sobre a(s) dimensão(ões) comercial(ais) proposta(s) do lote;
 - c) A lista de todas as substâncias nas diversas fases em que são utilizadas, incluindo as que não possam ser recuperadas no decurso do fabrico;
 - d) Informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, incluindo um exemplo para um lote de produção representativo;

▼ M1

- e) Uma lista dos controlos durante o fabrico, incluindo a fase de fabrico em que são realizados;
 - f) 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.
- (3) Salvo justificação em contrário, deve descrever-se e documentar-se a validação de todos os métodos de controlo utilizados no processo de fabrico, devendo também ser fornecidos os respetivos resultados. 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 três lotes consecutivos produzidos pelo método descrito.

IIIb.2C. Produção e controlo dos materiais de base

- (1) Para efeitos da presente parte, entende-se por «materiais de base» o conjunto de componentes utilizados na produção do medicamento veterinário imunológico.
- (2) Os sistemas adjuvantes prontos a utilizar disponíveis no mercado designados por uma marca e os meios de cultura utilizados para a produção da substância ativa constituídos por vários componentes 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.
- (3) Se, na preparação destes meios de cultura ou sistemas adjuvantes, forem utilizadas matérias de origem animal, deve indicar-se a espécie animal e o tecido em causa, devendo demonstrar-se a conformidade com as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.
- (4) O requerente deve fornecer documentação que demonstre que os materiais de base, incluindo materiais para semente, células semente, lotes de soro e outras matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de EET, e o fabrico do medicamento veterinário cumprem os requisitos da Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como os requisitos da monografia correspondente da Farmacopeia Europeia. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.
- (5) O processo deve incluir as especificações, informações sobre os testes a efetuar 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 os requisitos da presente parte.
- (6) Devem ser apresentados certificados de análise dos materiais de base, a fim de demonstrar o cumprimento da especificação definida.
- (7) As matérias corantes devem observar sempre os requisitos da Diretiva 2009/35/CE.

▼ M1

- (8) A utilização de antibióticos durante a produção e a inclusão de conservantes na composição do produto acabado devem ser justificadas em conformidade com a Farmacopeia Europeia.
- (9) Para excipientes novos, ou seja, excipientes utilizados pela primeira vez na União 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. No que respeita às matérias corantes, as declarações de conformidade referidas na parte II.2C2, n.ºs 3 e 4, devem ser consideradas suficientes.

IIIb.2C1. Materiais de base constantes das farmacopeias

- (1) As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todos os materiais de base que dela constem, salvo apresentação de uma justificação adequada.
- (2) No que se refere às restantes substâncias, cada Estado-Membro pode requerer a observância da respetiva farmacopeia no que respeita aos medicamentos fabricados no seu próprio território.
- (3) A descrição dos métodos de análise pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.
- (4) Os testes de rotina a efetuar 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.
- (5) 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.

IIIb.2C2. Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia**IIIb.2C2.1. Materiais de base de origem biológica**

- (1) A descrição deve assumir a forma de monografia.
- (2) 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, o estado de saúde e o estado imunológico dos animais de que provêm; devem ser utilizados agregados bem definidos de material de origem.
- (3) A origem, incluindo a região geográfica, e o historial dos materiais de base devem ser descritos e documentados.
- (4) 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 vetor de expressão (nome, origem, função do replicão, facilitador do promotor e outros elementos de regulação), o controlo da sequência de ADN ou ARN efetivamente inserida, as sequências oligonucleotídicas do vetor plasmídeo presente nas células, o plasmídeo utilizado na co-transfeção, os genes acrescentados ou suprimidos, as propriedades biológicas da estrutura final e os genes expressos, o seu número de cópias e estabilidade genética.

▼ M1

- (5) Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados (OGM), a parte do pedido relativa à qualidade deve igualmente ser acompanhada dos documentos exigidos em conformidade com a Diretiva 2001/18/CE.
- (6) Devem testar-se os materiais para semente, incluindo as células semente e o soro não tratado para a produção de antissoros, por forma a determinar a sua identidade, e deve demonstrar-se a ausência de agentes estranhos de acordo com a Farmacopeia Europeia.
- (7) Devem ser apresentadas informações sobre todas as substâncias de origem biológica utilizadas em qualquer fase do processo de fabrico. As informações a comunicar incluem os seguintes elementos:
- a) A descrição detalhada da origem dos materiais;
 - b) Informações sobre qualquer processamento, purificação e inativação utilizados, incluindo dados sobre a validação desses processos e dos controlos durante a produção;
 - c) Informações sobre os eventuais testes de contaminação efetuados em cada lote da substância.
- (8) Caso se detete ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser rejeitados ou transformados para reduzir o risco de presença com um tratamento validado. Caso, após o tratamento, se detete ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser utilizados apenas se o tratamento ulterior do produto assegurar a sua eliminação e/ou inativação; dever-se-á comprovar a eliminação e/ou inativação dos referidos agentes estranhos.
- (9) Caso se utilizem células semente, deve demonstrar-se que as características celulares permanecem inalteradas até ao nível de passagem mais elevado utilizado na produção.
- (10) No que respeita às vacinas vivas atenuadas, deve fornecer-se a confirmação da estabilidade das características de atenuação da semente. A menos que uma característica específica esteja associada à atenuação (por exemplo, marcador genético, estabilidade térmica), tal é geralmente conseguido através da ausência de reversão à virulência na espécie-alvo.
- (11) 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 efetuem testes de verificação.

IIIb.2C2.2. Materiais de base de origem não biológica

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

- a) A denominação do material de base, em conformidade com a parte IIIb.2A1, n.º 3, e eventuais sinónimos comerciais ou científicos;
- b) A descrição do material de base, em forma análoga à utilizada no elemento descritivo da Farmacopeia Europeia;

▼ M1

- c) A função do material de base;
- d) Os métodos de identificação;
- e) Devem especificar-se quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento dos materiais de base, bem como, se necessário, o prazo de validade.

IIIb.2D. Testes de controlo no decurso do processo de fabrico

- (1) O processo deve incluir elementos relativos aos testes de controlo efetuados nas fases intermédias do fabrico, a fim de assegurar a uniformidade do processo de fabrico e do produto final. Devem ser estabelecidas especificações para cada teste de controlo e devem ser descritos os métodos analíticos. Salvo justificação em contrário, deve ser fornecida a validação dos testes de controlo para os parâmetros considerados críticos para o processo de fabrico.
- (2) No que respeita às vacinas que envolvam inativação ou purificação, estes processos devem ser testados em cada ciclo de produção, assim que possível após a conclusão da inativação ou purificação e após a neutralização, se for o caso, mas antes da fase de produção seguinte.
- (3) Em conformidade com as disposições da Diretiva 2010/63/UE e a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou Outros Fins Científicos, os ensaios devem ser realizados de modo a utilizarem o menor número possível de animais e causarem o mínimo de dor, sofrimento, angústia ou lesões permanentes. Se disponível, deve ser utilizado um teste *in vitro* alternativo se tal conduzir à substituição ou redução da utilização de animais ou à redução do sofrimento.

IIIb.2E. Testes de controlo do produto acabado

- (1) 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.
- (2) 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 efetuados em amostras representativas de cada lote de produto acabado e indicar a frequência dos testes efetuados na vacina a granel final, em vez dos testes efetuados nos lotes preparados a partir da mesma. Devem indicar-se e justificar-se os limites para a aprovação. Deve apresentar-se a validação dos testes de controlo efetuados no produto acabado.
- (3) Devem ser fornecidas informações relativas ao estabelecimento e à substituição do material de referência. Se tiver sido utilizada mais do que uma substância de referência, deve ser apresentado um historial de qualificação que descreva a forma como a relação entre as diferentes substâncias foi mantida.
- (4) 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.

▼ M1

- (5) Em conformidade com as disposições da Diretiva 2010/63/UE e a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou Outros Fins Científicos, os ensaios devem ser realizados de modo a utilizarem o menor número possível de animais e causarem o mínimo de dor, sofrimento, angústia ou lesões permanentes. Se disponível, deve ser utilizado um teste *in vitro* alternativo se tal conduzir à substituição ou redução da utilização de animais ou à redução do sofrimento.
- (6) Características gerais do produto acabado
- Os testes das características gerais abrangem, caso aplicável, o aspeto e os testes físicos ou químicos, como a condutividade, o pH, a viscosidade, etc. O requerente deve estabelecer, para cada uma destas características, especificações e limites de tolerância adequados.
- (7) Identificação da(s) substância(s) ativa(s)
- Sempre que necessário, efetuar-se-á um teste específico de identificação. Quando apropriado, o teste de identificação pode ser combinado com o teste de titulação ou de potência dos lotes.
- (8) Titulação ou potência dos lotes
- Deve proceder-se a uma quantificação da substância ativa em cada lote, a fim de demonstrar que a respetiva potência ou titulação permite garantir a sua segurança e eficácia.
- (9) Identificação e doseamento de adjuvantes
- Dever-se-á verificar no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus componentes, salvo justificação em contrário.
- (10) 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) suscetível de conduzir a reações adversas.
- (11) Testes de esterilidade e pureza
- No caso de medicamentos administrados por via parentérica, é necessário demonstrar a ausência de agentes estranhos (bactérias, micoplasma, fungos e endotoxinas bacterianas, se pertinente) de acordo com a Farmacopeia Europeia. No caso de medicamentos não líquidos e não administrados por via parentérica, quando devidamente justificado, pode ser aceitável o cumprimento de um limite máximo de carga microbiana em vez do teste de esterilidade.
- Efetuar-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. Deve ser utilizada uma abordagem baseada no risco para demonstrar a ausência de agentes estranhos, conforme descrito na Farmacopeia Europeia.

▼ M1

(12) Humidade residual

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

(13) Volume de enchimento

Efetuar-se-ão ensaios adequados para demonstrar o volume de enchimento correto.

IIIb.2F. **Uniformidade dos lotes**

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade do produto e para demonstrar a conformidade com as especificações, deve ser fornecido um protocolo completo de três lotes consecutivos representativos da produção de rotina, com os resultados de todos os testes realizados durante a produção e no produto acabado. Os dados relativos à uniformidade obtidos com associações de produtos podem ser utilizados para os produtos derivados que contenham um ou mais componentes idênticos.

IIIb.2G. **Ensaio de estabilidade**

(1) Os ensaios de estabilidade abrangem a estabilidade da substância ativa e do produto acabado, incluindo o(s) solvente(s), se relevante.

(2) Devem ser descritos os ensaios realizados para determinar o prazo de validade, as condições de conservação recomendadas e as especificações no fim do prazo de validade propostos para a substância ativa e para o produto acabado. Os referidos ensaios devem ser sempre em tempo real.

Se os produtos intermédios obtidos nas várias fases do processo de fabrico forem conservados, as condições e a duração previstas da conservação devem ser adequadamente justificadas com base nos dados de estabilidade disponíveis.

(3) Os ensaios de estabilidade do produto acabado efetuar-se-ão em, pelo menos, três lotes representativos produzidos em conformidade com o processo de produção descrito e em produtos conservados no recipiente final; os ensaios incluirão testes de estabilidade biológica e físico-química do produto acabado efetuados a intervalos regulares, até três meses além do final do prazo de validade evocado.

(4) As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de conservação recomendadas. Os resultados obtidos durante o estudo de estabilidade devem ser tidos em conta na definição das especificações de formulação e aprovação adequadas para assegurar a conformidade do produto com o prazo de validade evocado.

(5) 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 efetue em conformidade com as instruções recomendadas.

(6) 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.

▼ M1

- (7) Os dados de estabilidade obtidos com associações de produtos podem ser utilizados em situações devidamente justificadas para os produtos derivados que contenham um ou mais componentes idênticos.
- (8) 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 ou abertura e deve definir-se a especificação de validade para o produto aberto.
- (9) Deve comprovar-se a eficácia de quaisquer sistemas de conservação.
- (10) Poderá ser suficiente fornecer informação sobre a eficácia de conservantes utilizados noutros medicamentos veterinários imunológicos semelhantes do mesmo fabricante.
- (11) Se as substâncias ativas forem conservadas, as condições e a duração previstas da conservação devem ser definidas com base nos dados de estabilidade. Estes dados podem ser obtidos quer através do ensaio das próprias substâncias ativas quer através de ensaios adequados do produto acabado.

IIIb.2H. Outras informações

Podem ser incluídas no processo informações relacionadas com a qualidade do medicamento veterinário imunológico não abrangidas na presente secção.

IIIb.3. PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)**IIIb.3A. Requisitos gerais**

- (1) A documentação relativa à segurança deve ser adequada para avaliar:
 - a) A segurança do medicamento veterinário imunológico quando administrado às espécies-alvo, bem como quaisquer eventuais efeitos indesejáveis suscetíveis de serem observados nas condições de utilização propostas; os efeitos indesejáveis devem ser confrontados com os benefícios potenciais do medicamento;
 - b) Os potenciais efeitos nocivos para os seres humanos dos resíduos do medicamento veterinário ou substância presentes em géneros alimentícios provenientes de animais tratados;
 - c) Os riscos potenciais decorrentes da exposição de seres humanos ao medicamento veterinário, por exemplo, aquando da sua administração a animais;
 - d) Os riscos potenciais para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário.

▼ M2

- (2) Os estudos de segurança pré-clínicos devem ser realizados em conformidade com os requisitos de BPL.

Podem ser aceites estudos não BPL no caso de estudos em espécies não visadas, bem como estudos que avaliem as propriedades imunológicas, biológicas ou genéticas das estirpes utilizadas na vacina, em condições adequadamente controladas. Será necessário justificar a existência de outros desvios.

▼ M1

- (3) Todos os ensaios de segurança devem ser efetuados 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 objeto de controlo veterinário e inteiramente analisado aquando da elaboração do protocolo de ensaio e durante todo o período de duração do ensaio.

▼ M1

- (4) Requerer-se-ão procedimentos escritos sistemáticos e preestabelecidos nos domínios da organização, execução, recolha de dados, documentação e verificação dos ensaios de segurança.
- (5) Os ensaios clínicos (ensaios de campo) devem ser realizados em conformidade com princípios estabelecidos de boa prática clínica (BPC). Será necessário justificar a existência de quaisquer desvios.
- (6) Os estudos de segurança devem estar em conformidade com os requisitos pertinentes da Farmacopeia Europeia. Será necessário justificar a existência de quaisquer desvios.
- (7) Os estudos de segurança devem ser efetuados 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.
- (8) Para os ensaios laboratoriais descritos nas secções B.1, B.2 e B.3, a dose do medicamento veterinário deve conter a titulação, o teor de antígenos ou a potência máximos. Se necessário, a concentração do antígeno pode ser ajustada, a fim de atingir a dose requerida.
- (9) Deve demonstrar-se a segurança de um medicamento veterinário imunológico em cada categoria de cada espécie-alvo a que se destine no que respeita a cada via e modo de administração recomendados e com o calendário de administração proposto. Se cientificamente justificado, é possível utilizar o cenário mais desfavorável para a via e o modo de administração.
- (10) No caso dos medicamentos veterinários imunológicos que consistam em organismos vivos, estão incluídos requisitos especiais na secção B.6.
- (11) Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados em conformidade com os requisitos aplicáveis aos estudos pré-clínicos e ensaios clínicos descritos na parte IIIb.4B, n.º 4, e na parte IIIb.4C, n.º 3.

IIIb.3B. Estudos pré-clínicos

- (1) Segurança da administração de uma dose

O medicamento veterinário imunológico deve ser administrado na dose e através de todas as vias e modos de administração recomendados a animais de todas as espécies e categorias pertinentes (por exemplo, idade mínima, fêmeas grávidas, se for o caso) a que se destina.

Os animais devem ser observados e examinados diariamente no que respeita a sinais de reações sistémicas e locais até que não sejam previsíveis reações; em qualquer caso, este período nunca será inferior a 14 dias após a administração. Se adequado, os estudos em causa devem abranger exames necrópsicos macroscópicos e microscópicos pormenorizados do local de injeção. Registrar-se-ão dados relativos a outros critérios objetivos, como medições da temperatura retal e do rendimento.

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 importantes de reações sistémicas ou locais. Se omitido, as reações sistémicas ou locais observadas no estudo de sobredosagem devem ser tomadas como base para descrever a segurança do medicamento no resumo das características do medicamento.

▼ M1

(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, normalmente composta por dez doses, aos animais das categorias mais sensíveis das espécies-alvo através de cada uma das vias e modos de administração recomendados, a menos que se justifique selecionar a mais sensível de várias vias idênticas. No caso de medicamentos veterinários imunológicos injetáveis, as doses e via(s) e modo(s) de administração devem ser escolhidos de modo a ter em conta o volume máximo que pode ser administrado num único local de injeção.

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

Se adequado, os estudos em causa devem abranger exames necróticos macroscópicos e microscópicos pormenorizados do local de injeção, caso não tenham sido efetuados 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 básico de administração, é necessário efetuar um estudo da administração repetida de uma dose para revelar quaisquer reações adversas induzidas pela referida administração.

O ensaio deve efetuar-se nas categorias mais sensíveis das espécies-alvo (determinadas raças ou idades, por exemplo), através de cada via e modo de administração recomendados.

O número de administrações não deve ser inferior ao número máximo recomendado; no caso das vacinas, há que ter em conta o número de administrações para a vacinação primária e a primeira revacinação.

O intervalo entre administrações pode ser mais curto do que o indicado no resumo das características do medicamento. O intervalo escolhido deve ser justificado no que respeita às condições de utilização propostas.

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

(4) Exame da função reprodutora

Ponderar-se-á o exame da função reprodutora caso o medicamento veterinário imunológico se destine a ser utilizado ou possa ser utilizado em fêmeas grávidas ou aves poedeiras e caso haja dados sugestivos de que os materiais de base de que o produto provém possam constituir um fator de risco potencial.

A função reprodutora dos machos e das fêmeas grávidas e não grávidas será investigada com a dose recomendada e pela via e modo de administração mais sensíveis.

▼ M1

No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos recomendados para utilização em fêmeas grávidas, o exame da função reprodutora deve incidir sobre a segurança da administração durante todo o período de gestação ou durante um período específico de gestação tendo em conta a utilização prevista do produto.

O período de observação deve prolongar-se até à parição para investigar os possíveis efeitos nocivos na descendência, incluindo os efeitos teratogénicos e abortivos.

Os estudos em causa podem fazer parte integrante dos estudos de segurança descritos nos n.ºs 1, 2 e 3 ou dos ensaios de campo previstos na secção IIIb.3C.

(5) Exame de funções imunológicas

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

(6) Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas

(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 suscetível 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. Deve ser apresentada uma avaliação do número de passagens entre animais suscetíveis de ocorrer em condições normais de utilização e das potenciais consequências.

(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 aceção da Diretiva 2003/99/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, destinadas a animais produtores de géneros alimentícios, os estudos em causa devem ter em conta, em especial, a persistência do organismo no local de injeção.

(3) Aumento da virulência

O aumento ou a reversão da virulência devem ser investigados 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 efetuada pela via e modo de administração que mais provavelmente conduzam a um aumento da virulência indicativo de reversão da virulência. Devem efetuar-se passagens em série através de cinco grupos de animais das espécies-alvo, exceto 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 efetuar-se nas espécies-alvo tantas passagens quanto possível.

▼ M1

- (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).

No caso de vacinas que contenham organismos geneticamente modificados vivos, se o produto de um gene estranho estiver incorporado na estirpe como proteína estrutural, deve ser abordado o risco de alteração do tropismo ou da virulência da estirpe e, se necessário, devem ser realizados testes específicos.

- (5) Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes
- Deve ser avaliada a probabilidade de recombinação ou rearranjo genómico com as estirpes de campo ou outras, sendo necessário analisar as consequências de tais eventos.

- (7) Segurança do utilizador
- Esta secção deve incluir uma análise dos efeitos apontados nas partes IIIb.3A a IIIb.3B, 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.

A segurança do utilizador deve ser abordada em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

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

IIIb.3C. Ensaios clínicos

Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos pré-clínicos devem ser complementados por dados provenientes de ensaios clínicos, utilizando lotes representativos do processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado. A segurança e a eficácia podem ser investigadas nos mesmos ensaios clínicos.

IIIb.3D. Avaliação do risco ambiental

- (1) Deve ser efetuado 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 deve identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

- (2) Esta avaliação envolve duas fases. A primeira fase da avaliação é sempre efetuada. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Devem indicar, nomeadamente, a possível exposição do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em conta, em especial, os seguintes aspetos:

- a) As espécies visadas e o padrão de utilização proposto;
- b) A via e o modo de administração, nomeadamente o provável grau de penetração direta do medicamento no sistema ambiental;

▼ M1

- c) A possível excreção ou secreção do medicamento e das suas substâncias ativas para o ambiente pelos animais tratados; a persistência em tais excreções ou secreções;
 - d) A eliminação do medicamento não utilizado ou dos seus resíduos.
- (3) No caso de estirpes de vacinas vivas que possam ser zoonóticas, deve avaliar-se o risco para o ser humano.
- (4) Caso as conclusões da primeira fase sugiram um possível risco pertinente do medicamento para o ambiente, o requerente deve passar à segunda fase e avaliar os riscos potenciais do medicamento veterinário para o ambiente. Se necessário, efetuar-se-ão investigações adicionais sobre o impacto do medicamento (solo, água, ar, sistemas aquáticos e organismos não visados).
- (5) No caso das vacinas de ADN, uma preocupação de segurança específica é o potencial risco de migração do ADN para tecidos gonadais, bem como a potencial transferência de ADN para células da linha germinal de animais machos e fêmeas vacinados e, portanto, a potencial transmissão para a descendência. O requerente deve avaliar e analisar os riscos potenciais que esses medicamentos veterinários imunológicos podem representar para a saúde humana e para o ambiente (incluindo plantas e animais). Se forem identificados riscos potenciais, efetuar-se-ão investigações sobre o impacto da vacina, dependendo da sua utilização em animais de companhia ou em animais produtores de géneros alimentícios, a fim de fornecer informações sobre este ponto.
- IIIb.3E. Avaliação necessária no caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados**
- (1) Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados (OGM), o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no artigo 2.º e na parte C da Diretiva 2001/18/CE, bem como nas diretrizes específicas em matéria de OGM.
- (2) Os potenciais efeitos adversos para a saúde humana e para o ambiente, que podem ocorrer através da transferência de genes de OGM para outros organismos ou resultar de modificações genéticas, devem ser rigorosamente avaliados caso a caso. O objetivo dessa avaliação do risco ambiental é identificar e avaliar os potenciais efeitos adversos diretos e indiretos, imediatos ou retardados do OGM na saúde humana e no ambiente (incluindo plantas e animais), devendo ser realizada em conformidade com os princípios estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE.
- IIIb.3F. Ensaio de resíduos a incluir nos estudos pré-clínicos**
- (1) No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos, é geralmente desnecessário proceder a estudos de resíduos.
- (2) Caso sejam utilizados antibióticos, adjuvantes, conservantes ou qualquer outro excipiente no fabrico de medicamentos veterinários imunológicos destinados a animais produtores de géneros alimentícios e/ou estes sejam incluídos na formulação final, dever-se-á atender à possível exposição dos consumidores a resíduos nos géneros alimentícios derivados de animais tratados e à observância da legislação relativa aos LMR. Devem ser abordadas as implicações para a segurança dos consumidores decorrentes da sua potencial presença no produto acabado.

▼ M1

- (3) No caso de vacinas vivas contra doenças zoonóticas bem estabelecidas, para além dos estudos de disseminação, pode ser necessária a determinação de organismos residuais da vacina no local de injeção. Se necessário, devem investigar-se os efeitos dos referidos resíduos.
- (4) Deve ser apresentada uma proposta de intervalo de segurança, cuja adequação deve ser exposta com base nos estudos de resíduos eventualmente efetuados.

IIIb.4. ***PARTE 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)***

IIIb.4A. **Requisitos gerais**

- (1) Há que respeitar os seguintes requisitos gerais:
- a) Os estudos de eficácia devem estar em conformidade com os requisitos gerais da Farmacopeia Europeia. Será necessário justificar a existência de quaisquer desvios;
- b) O parâmetro primário em que se baseia a determinação da eficácia tem de ser definido pelo investigador no momento da conceção do estudo e não pode ser alterado após a conclusão do estudo;
- c) A análise estatística planeada deve ser descrita em pormenor nos protocolos do estudo;
- d) A escolha dos antígenos ou das estirpes utilizadas na vacina deve ser fundamentada com base em dados epizootológicos;
- e) Os ensaios de eficácia efetuados 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.

- (2) Em geral, os estudos pré-clínicos devem ser confirmados por ensaios de campo.

Quando os estudos pré-clínicos confirmarem plenamente as alegações apresentadas no resumo das características do medicamento, não são necessários ensaios de campo.

Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos pré-clínicos devem ser complementados por dados provenientes de ensaios clínicos, utilizando lotes representativos do processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado. A segurança e a eficácia podem ser investigadas nos mesmos ensaios clínicos.

- (3) Todos os ensaios devem ser apresentados com o pormenor suficiente para que possam ser devidamente avaliados pelas autoridades competentes. Deve demonstrar-se a validade de todas as técnicas utilizadas no ensaio.
- (4) Devem ser especificados todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis:
- a) Deve demonstrar-se a eficácia de um medicamento veterinário imunológico em cada categoria de cada espécie-alvo a que se destine no que respeita a cada via e modo de administração recomendados e com o calendário de administração proposto. Salvo justificação em contrário, deve determinar-se o início e a duração da proteção, e esta informação deve ser apoiada por dados gerados em ensaios.

▼ M1

- b) Se for o caso, deve avaliar-se adequadamente a influência de anticorpos adquiridos passivamente através da mãe na eficácia das vacinas, quando administradas a animais numa idade em que a imunidade adquirida através da mãe ainda esteja presente.
- c) 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 eficácia da associação por meio de estudos adequados. Devem descrever-se quaisquer interações conhecidas com outros medicamentos veterinários.
- d) 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.
- e) 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.
- f) No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos utilizados para fins de diagnóstico, o requerente deve especificar o modo como devem ser interpretadas as reações ao produto.
- g) No que respeita às vacinas que permitem distinguir os animais vacinados dos animais infetados (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.

IIIb.4B. Estudos pré-clínicos

- (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 tanto quanto possível refletir as condições naturais de infeção. Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre a estirpe utilizada neste teste, especificando a sua relevância.
- (2) No caso das vacinas vivas, o produto utilizado nos ensaios de eficácia deve ser retirado dos lotes com a titulação ou potência mínima. Para os restantes medicamentos, deve utilizar-se o produto proveniente de lotes com o teor ativo mínimo ou potência esperado no final do período de validade, salvo justificação em contrário.
- (3) Se possível, deve ser especificado e documentado o mecanismo imunológico (celular/humoral, classes locais/gerais de imunoglobulinas) desencadeado pela administração do medicamento veterinário imunológico aos animais-alvo através da via de administração recomendada.
- (4) Para cada estudo pré-clínico, devem apresentar-se os elementos que se seguem:
 - a) Resumo;

▼ M2

▼ M1

- c) Denominação do organismo que efetuou os estudos;
- d) 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;
- e) No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;
- f) No que respeita aos animais tratados, se for o caso, indicação sobre se receberam o produto ensaiado ou outro produto autorizado na União;
- g) 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 individuais devem ser apresentados em tabelas. A título explicativo ou ilustrativo, os resultados podem ser acompanhados de reproduções de registos, fotomicrografias, etc.;
- h) Natureza, frequência e duração das reações adversas observadas;
- i) Número de animais retirados prematuramente dos estudos e respetivos motivos;
- j) Análise estatística dos resultados, caso tal seja necessário para o programa de ensaios, e a variância dos dados;
- k) Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;
- l) Todas as informações relativas aos medicamentos veterinários (para além do medicamento estudado) cuja administração foi necessária no decurso do estudo;
- m) Outras observações e desvios em relação ao protocolo e eventual impacto nos resultados;
- n) Análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

IIIb.4C. Ensaios clínicos

- (1) Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos pré-clínicos 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 ensaio de campo.
- (2) Caso os ensaios pré-clínicos não comprovem eficácia, podem ser eventualmente aceitáveis apenas os resultados de ensaios de campo.

▼ M1

- (3) As informações sobre os ensaios de campo devem ser suficientemente pormenorizadas para permitir uma apreciação objetiva. Devem incluir o seguinte:
- a) Resumo;
 - b) Declaração de conformidade com as boas práticas clínicas;
 - c) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
 - d) Local e data de administração, código de identificação associado ao nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);
 - e) Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados, e informações como a via e o modo de administração, o calendário da administração, a dose, as categorias de animais, a duração da observação, a resposta serológica e outras investigações efetuadas nos animais após a administração;
 - f) No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo, um produto concorrente ou não foram sujeitos a tratamento;
 - g) Identificação dos animais tratados e de controlo (coletiva ou individual, conforme adequado), designadamente: espécies, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;
 - h) Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;
 - i) 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;
 - j) Análise estatística dos resultados, caso tal seja necessário para o programa de ensaios, e a variância dos dados;
 - k) Todas as observações e resultados dos estudos, favoráveis ou desfavoráveis, com indicação de todas as observações e resultados dos ensaios objetivos de atividade necessários para a avaliação do medicamento; devem especificar-se as técnicas utilizadas e a importância de eventuais variações nos resultados deve ser explicada;
 - l) Efeitos no rendimento dos animais;
 - m) Número de animais retirados prematuramente dos ensaios e respetivos motivos;
 - n) Natureza, frequência e duração das reações adversas observadas;
 - o) Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;

▼ M1

- p) Informações completas sobre os medicamentos (exceto o objeto de estudo) administrados prévia ou concomitantemente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interações observadas;
- q) Outras observações e desvios em relação ao protocolo e eventual impacto nos resultados;
- r) Análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

SECÇÃO IV

REQUISITOS APLICÁVEIS A PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO ESPECÍFICOS**IV.1. Pedidos referentes a medicamentos veterinários genéricos**

IV.1.1. Os pedidos apresentados com base no artigo 18.º (medicamentos veterinários genéricos) devem conter os dados referidos nas partes 1 e 2 da secção II do presente anexo. Se necessário, nos termos do artigo 18.º, n.º 7, deve ser incluída uma avaliação do risco ambiental. Além disso, o processo deve conter dados que demonstrem que o medicamento tem a mesma composição qualitativa e quantitativa na(s) substância(s) ativa(s) e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência; além de dados comprovativos da bioequivalência com este último, ou uma justificação para tais estudos não terem sido realizados, com referência a diretrizes estabelecidas. Todas as formas farmacêuticas orais de libertação imediata devem ser consideradas como sendo a mesma forma farmacêutica.

No que respeita aos medicamentos veterinários biológicos (incluindo os imunológicos), a abordagem genérica padrão não é, em princípio, considerada adequada, devendo ser seguida uma abordagem híbrida (ver parte IV.2).

IV.1.2. Os relatórios críticos de peritos relativos à segurança e eficácia dos medicamentos veterinários genéricos devem focar, em especial, os seguintes elementos:

- a) Os motivos por que se evoca a bioequivalência;
- b) Um resumo das impurezas presentes nos lotes da(s) substância(s) ativa(s), bem como no medicamento acabado (e, quando aplicável, os produtos de degradação que surgem durante a conservação), juntamente com uma avaliação dessas impurezas;
- c) Uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou outras informações que possam sustentar a alegação de bioequivalência em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência;
- d) Quaisquer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância ativa autorizada;
- e) Uma revisão da avaliação dos riscos para a segurança dos utilizadores, centrada nas diferenças entre o medicamento veterinário genérico e o de referência (por exemplo, composição nos excipientes);
- f) Uma revisão da avaliação do risco ambiental, se for caso disso.

▼ M1

- IV.1.3. No caso de um pedido referente a um medicamento veterinário genérico que contenha uma substância antimicrobiana, devem ser fornecidas informações sobre o nível de resistência conhecido com base em dados bibliográficos.
- IV.1.4. No caso de um medicamento veterinário genérico que contenha uma substância antiparasitária, devem ser fornecidas informações sobre o nível de resistência conhecido com base em dados bibliográficos.
- IV.1.5. No que respeita aos medicamentos veterinários genéricos destinados a administração por via intramuscular, subcutânea ou transdérmica, devem ser fornecidos os seguintes dados suplementares:
- a) Demonstração da equivalência, ou não, da depleção de resíduos a partir do local de administração, eventualmente fundamentada por estudos adequados da depleção de resíduos;
 - b) Demonstração da tolerância dos animais visados no local de administração, eventualmente fundamentada por estudos adequados de tolerância nos animais visados.
- IV.2. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários híbridos**
- IV.2.1. Os pedidos apresentados com base no artigo 19.º (medicamentos veterinários híbridos) dizem respeito a medicamentos veterinários semelhantes a um medicamento veterinário de referência, mas que não satisfazem as condições da definição de medicamento veterinário genérico.
- IV.2.2. Para estes pedidos, devem ser fornecidas as seguintes informações:
- a) Todos os dados referidos nas partes 1 e 2 da secção II ou III, consoante o caso, do presente anexo;
 - b) No que diz respeito às partes 3 e 4 do processo, os pedidos podem basear-se em parte nos resultados dos estudos pré-clínicos, de resíduos e de segurança e dos ensaios clínicos pertinentes referentes a um medicamento veterinário de referência já autorizado, e ainda em novos dados. Os novos dados devem incluir uma avaliação dos riscos para a segurança dos utilizadores e uma avaliação do risco ambiental, em conformidade com o artigo 18.º, n.º 7, se for caso disso. Além disso, para os produtos relevantes (por exemplo, antimicrobianos, antiparasitários), deve ser abordado o eventual risco de desenvolvimento de resistência.
- IV.2.3. No caso dos medicamentos veterinários biológicos (incluindo os imunológicos), deve ser fornecido uma análise abrangente de comparabilidade, incluindo a qualidade, a segurança e a eficácia.
- IV.2.4. Sempre que se faça referência a dados provenientes de outro medicamento veterinário autorizado, deve justificar-se a utilização e a pertinência desses dados para o novo medicamento.
- IV.2.5. A extensão dos novos dados necessários para comprovar a segurança e a eficácia dependerá das características específicas de cada novo medicamento e das suas diferenças em relação ao medicamento veterinário de referência, sendo por isso determinada caso a caso. Devem ser apresentados novos dados pré-clínicos e clínicos para o novo medicamento relativamente a todos os aspetos em que o medicamento veterinário de referência não forneça apoio relevante.
- IV.2.6. Se forem realizados novos estudos com lotes de um medicamento veterinário de referência autorizado num país terceiro, o requerente deve demonstrar que o medicamento veterinário de referência foi autorizado em conformidade com requisitos equivalentes aos estabelecidos na União e que são tão semelhantes que podem substituir-se mutuamente nos estudos pré-clínicos ou nos ensaios clínicos.

▼ M1**IV.3. Pedidos referentes a medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias**

IV.3.1. Os pedidos referentes a associações fixas de medicamentos com substâncias ativas individuais que já tenham sido objeto de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário no EEE devem ser apresentados nos termos do artigo 20.º.

Os pedidos referentes a associações fixas de medicamentos que contenham pelo menos uma nova substância ativa que ainda não tenha sido autorizada para um medicamento veterinário no EEE devem ser apresentados nos termos do artigo 8.º.

IV.3.2. No caso dos pedidos apresentados ao abrigo do artigo 20.º, deve ser apresentado um processo completo que inclua as partes 1, 2, 3 e 4.

IV.3.3. Deve ser fornecida uma justificação científica sólida baseada em princípios terapêuticos válidos para a associação das substâncias ativas, incluindo dados clínicos, que demonstre a necessidade e o contributo de todas as substâncias ativas no momento do tratamento.

IV.3.4. Em geral, devem ser fornecidos todos os dados relativos à segurança e eficácia do medicamento de associação fixa, não sendo necessários dados relativos à segurança e eficácia de cada uma das substâncias ativas isoladamente, exceto para clarificar as suas propriedades farmacológicas individuais.

IV.3.5. Se o requerente dispuser de dados suficientemente pormenorizados sobre a segurança e eficácia de uma substância ativa individual conhecida, esses dados poderão ser fornecidos para evitar a necessidade de alguns estudos com a associação fixa ou para contribuir com informações relevantes. Nesse caso, devem igualmente ser investigadas as possíveis interações entre as substâncias ativas.

IV.3.6. A avaliação da segurança do utilizador, a avaliação do risco ambiental, os estudos de depleção de resíduos e os estudos clínicos devem ser efetuados com o medicamento de associação fixa.

IV.3.7. A menos que a omissão se justifique, deve ser fornecido um estudo de segurança do animal-alvo com a formulação final.

IV.4. Pedidos com base num consentimento informado

IV.4.1. Os pedidos apresentados com base no artigo 21.º dizem respeito a medicamentos com composição, forma farmacêutica e processo de fabrico (incluindo matérias-primas e materiais de base, parâmetros do processo e locais de fabrico) idênticos aos de medicamentos veterinários já autorizados.

IV.4.2. O processo desses pedidos deve incluir apenas os dados referentes às partes 1A e 1B, conforme descritos no anexo I (pontos 1 a 6.4), desde que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário já autorizado tenha dado ao requerente o seu consentimento por escrito para se referir ao conteúdo das partes 1C, 2, 3 e 4 do processo desse medicamento. Nesse caso, não é necessário apresentar os relatórios críticos de peritos relativos à qualidade, segurança e eficácia. Juntamente com o seu pedido, o requerente deve apresentar prova do consentimento escrito.

IV.5. Pedidos com base em dados bibliográficos

IV.5.1. Para medicamentos veterinários cuja(s) substância(s) ativa(s) tenha(m) tido um «uso veterinário bem estabelecido», como referido no artigo 22.º, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, devem aplicar-se as seguintes regras específicas.

▼ M1

- IV.5.2. Deve ser apresentado um processo completo (que inclua as partes 1, 2, 3 e 4). O requerente deve apresentar as partes 1 e 2 de acordo com o presente anexo. No que respeita às partes 3 e 4, deve ser apresentada uma bibliografia científica detalhada, juntamente com informações que demonstrem a ligação adequada entre as referências bibliográficas e o medicamento veterinário, a fim de verificar a segurança e a eficácia. Os dados bibliográficos podem ter de ser complementados por alguma documentação específica do produto, por exemplo avaliações da segurança do utilizador e do risco ambiental, ou por dados de estudos de resíduos para justificar qualquer intervalo de segurança proposto.
- IV.5.3. As regras específicas estabelecidas nas partes IV.5.3.1 a IV.5.3.12 são aplicáveis de forma a demonstrar o uso veterinário bem estabelecido.
- IV.5.3.1. A fim de demonstrar o uso veterinário bem estabelecido dos componentes dos medicamentos veterinários, há que atender aos seguintes fatores:
- a) Período de tempo durante o qual a substância ativa foi regularmente utilizada nas espécies-alvo, utilizando a via de administração e o regime de dose propostos;
 - b) Aspetos quantitativos da utilização da(s) substância(s) ativa(s), tendo em conta o grau de utilização da(s) substância(s) na prática e o grau de utilização numa base geográfica;
 - c) Grau de interesse científico na utilização da(s) substância(s) ativa(s) (refletido na literatura científica publicada);
 - d) Coerência das avaliações científicas.
- IV.5.3.2. Podem ser necessários períodos de tempo diferentes para demonstrar o uso bem estabelecido de substâncias ativas diferentes. Em todo o caso, o período de tempo exigido para demonstrar o uso veterinário bem estabelecido de um componente de um medicamento veterinário não deve ser inferior a 10 anos após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento veterinário na União.
- IV.5.3.3. O uso veterinário não significa exclusivamente o uso como medicamento veterinário autorizado. O uso veterinário bem estabelecido refere-se ao uso para uma finalidade terapêutica específica nas espécies-alvo.
- IV.5.3.4. Se uma substância em uso bem estabelecido for proposta para indicações terapêuticas inteiramente novas, não é possível fazer referência apenas a um uso veterinário bem estabelecido. Devem ser fornecidos dados adicionais sobre a nova indicação terapêutica, juntamente com ensaios de segurança e de resíduos adequados e dados pré-clínicos e clínicos, não sendo possível, nesse caso, apresentar pedidos com base no artigo 21.º.
- IV.5.3.5. A documentação publicada apresentada pelo requerente deve estar livremente disponível ao público e ser publicada por uma fonte idónea, de preferência revista pelos pares.
- IV.5.3.6. A documentação deve conter pormenores suficientes para permitir uma avaliação independente.

▼ M1

- IV.5.3.7. A documentação deve abranger todos os aspetos 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.
- IV.5.3.8. 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 prova de forma satisfatória.
- IV.5.3.9. Os relatórios públicos de avaliação ou os resumos da liberdade de informação não podem ser considerados como fontes de informações suficientes, à exceção do relatório de avaliação publicado pela Agência na sequência da avaliação de um pedido de estabelecimento de limites máximos de resíduos, que pode ser utilizado de forma adequada como literatura, em especial para os ensaios de segurança.
- IV.5.3.10. 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 algumas informações.
- IV.5.3.11. Os relatórios críticos de peritos 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 na bibliografia pode ser satisfatoriamente ou cientificamente ligado ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.
- IV.5.3.12. 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.
- IV.6. **Pedidos relativos a mercados limitados**
- IV.6.1. Pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado para um mercado limitado na ausência de dados completos de segurança e/ou eficácia quando, nos termos do artigo 23.º, o requerente demonstrar que o produto se destina a ser utilizado num mercado limitado e que o benefício da disponibilidade do novo produto supera o risco associado à omissão de alguns dos dados de segurança ou eficácia exigidos pelo presente anexo.
- IV.6.2. Para tais pedidos, o requerente deve apresentar as partes 1 e 2 de acordo com o presente anexo.
- IV.6.3. No que respeita às partes 3 e 4, podem ser omitidos alguns dos dados de segurança ou eficácia exigidos pelo presente anexo. No que diz respeito à extensão dos dados de segurança e eficácia que podem ser omitidos, há que atender às diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

▼ M1

- IV.7. Pedidos em circunstâncias excepcionais**
- IV.7.1. Em circunstâncias excepcionais relacionadas com a saúde animal ou pública, pode ser concedida uma autorização de introdução de um medicamento veterinário no mercado ao abrigo do artigo 25.º, sob reserva de determinadas obrigações, condições e/ou restrições específicas.
- IV.7.2. Para tais pedidos, o requerente deve apresentar a parte 1, de acordo com o presente anexo, juntamente com uma justificação das razões pelas quais os benefícios decorrentes da disponibilidade imediata no mercado do medicamento veterinário em causa prevalecem sobre os riscos inerentes ao facto de determinados documentos de qualidade, segurança ou eficácia não terem sido fornecidos.
- IV.7.3. No que respeita às partes 2, 3 e 4, podem ser omitidos determinados dados de qualidade, segurança ou eficácia exigidos pelo presente anexo, se o requerente justificar que esses dados não podem ser fornecidos no momento da apresentação do pedido. Para identificar os requisitos essenciais aplicáveis a tais pedidos, há que atender às diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.
- IV.7.4. Como parte das condições da autorização de introdução no mercado, podem ser solicitados estudos pós-autorização, que devem ser concebidos, realizados, analisados e apresentados de acordo com os princípios gerais relativos aos ensaios de qualidade, segurança e eficácia, estabelecidos no presente anexo, bem como os documentos de orientação pertinentes, consoante o assunto a abordar no estudo.

SECÇÃO V

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

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

- V.1. Medicamentos veterinários para terapias inovadoras**
- V.1.1 Requisitos gerais**
- V.1.1.1. Consoante a substância ativa e o mecanismo de ação, um medicamento veterinário para terapias inovadoras pode inserir-se em qualquer uma das três categorias de medicamentos:
- a) Medicamentos veterinários que não constituam medicamentos veterinários biológicos;
 - b) Medicamentos veterinários biológicos que não constituam medicamentos veterinários imunológicos;
 - c) Medicamentos veterinários imunológicos.
- V.1.1.2. Em geral, os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários para terapias inovadoras, na aceção do artigo 4.º, ponto 43, devem respeitar o formato e os requisitos de dados descritos na secção II ou III do presente anexo, dependendo da forma como a terapia inovadora é categorizada. Normalmente, deve ser apresentado um processo completo, que inclua as partes 1, 2, 3 e 4 em conformidade com os requisitos descritos na secção II ou III e com quaisquer diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. São possíveis desvios em relação aos requisitos do presente anexo, quando justificados. Se for caso disso e tendo em conta as especificidades dos medicamentos para terapias inovadoras, poderão aplicar-se requisitos adicionais a determinados tipos de produtos.

▼ M1

- V.1.1.3. Os processos de fabrico de medicamentos veterinários para terapias inovadoras devem respeitar os princípios das boas práticas de fabrico (BPF) adaptados, se necessário, para refletirem a natureza específica dos produtos. Devem ser elaboradas orientações específicas para os medicamentos veterinários para terapias avançadas, de modo a refletir adequadamente o caráter específico do seu processo de fabrico.
- V.1.1.4. De acordo com a natureza específica do medicamento para terapias inovadoras, a sua utilização pode estar potencialmente associada a riscos específicos, que devem ser identificados aplicando uma metodologia de determinação do perfil de risco para identificar os riscos inerentes ao produto específico e os fatores de risco que para eles contribuem. Neste contexto, os riscos seriam quaisquer potenciais efeitos desfavoráveis suscetíveis de serem atribuídos à utilização do medicamento para terapias inovadoras, que sejam preocupantes para a população-alvo e/ou para o utilizador, o consumidor e/ou o ambiente. A análise do risco pode abranger todo o processo de desenvolvimento. Entre os fatores de risco que podem ser tomados em consideração incluem-se os seguintes: a origem do material de base (células, etc.), o modo de ação no animal (proliferação, iniciação de uma resposta imunológica, permanência no organismo, etc.), o nível de manipulação celular (por exemplo, o processo de fabrico), a combinação da substância ativa com moléculas bioativas ou materiais estruturais, o nível de capacidade de replicação dos vírus ou microorganismos utilizados *in vivo*, o nível de integração das sequências de ácidos nucleicos ou de genes no genoma, a funcionalidade a longo prazo, o risco de oncogenicidade, os efeitos fora do alvo e o modo de administração ou utilização.
- V.1.1.5. Com base na avaliação das informações sobre os riscos e fatores de risco identificados, deve ser estabelecido um perfil específico de cada risco individual associado a um determinado produto, que poderá ser utilizado para determinar e justificar a forma como o conjunto de dados apresentado fornece as garantias necessárias de qualidade, segurança e eficácia e é adequado para apoiar o pedido de autorização de introdução no mercado, especialmente no que diz respeito aos aspetos dos medicamentos para terapias inovadoras que estão além dos conhecimentos atuais.
- V.1.1.6. A fim de colmatar lacunas ou incertezas em matéria de dados no momento da autorização do produto, pode considerar-se caso a caso a aplicação de medidas ou estudos pós-autorização. Por forma a detetar sinais precoces ou tardios de reações adversas, prevenir as consequências clínicas dessas reações e assegurar o tratamento atempado e obter informações sobre a segurança e eficácia a longo prazo dos medicamentos veterinários para terapias inovadoras, um plano de gestão dos riscos deve detalhar as medidas previstas para assegurar o acompanhamento.
- V.1.1.7. No que respeita a qualquer medicamento para terapias inovadoras, em especial os considerados como domínio emergente na medicina veterinária, recomenda-se que se consulte a Agência em tempo útil, antes da apresentação do processo de autorização de introdução no mercado, a fim de classificar o produto, determinar a estrutura do processo aplicável e receber informações relevantes sobre o conjunto de dados adicionais que poderá ser necessário para comprovar a qualidade, a segurança e a eficácia.

V.1.2. Requisitos de qualidade

- V.1.2.1. Em geral, deve apresentar-se uma descrição da composição, do método de fabrico, da coerência da produção, dos controlos dos materiais de base, dos controlos realizados durante o processo de fabrico e dos ensaios do produto acabado, incluindo a realização de um teste de atividade ou uma quantificação do ingrediente ativo, bem como dados de estabilidade.

▼ M1

- V.1.2.2. Os requisitos de dados para o fabrico e ensaio de medicamentos veterinários para terapias inovadoras de origem biológica e classificados como produtos biológicos ou imunológicos devem, em geral, estar em conformidade com os requisitos aplicáveis aos medicamentos biológicos ou imunológicos (descritos na secção III do presente anexo), incluindo a necessidade de um ensaio da potência relevante. Poderá haver casos em que são aplicáveis requisitos adicionais, como, por exemplo, estruturas celulares e vetor-gene.
- V.1.2.3. No que respeita aos medicamentos veterinários para terapias inovadoras fabricados por síntese química, são geralmente aplicáveis os requisitos de dados aplicáveis aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos biológicos (descritos na secção II do presente anexo). Poderá haver casos em que são aplicáveis requisitos adicionais, como, por exemplo, um teste de potência relevante.
- V.1.3. **Requisitos de segurança**
- V.1.3.1. Dependendo da natureza do produto e da sua finalidade, poderão ser pertinentes dados adicionais, a fim de avaliar a segurança para o animal-alvo, o utilizador, o consumidor ou o ambiente, conforme determinado por uma análise de riscos em cada caso.
- V.1.3.2. Os requisitos da Diretiva 2001/18/CE devem ser tomados em consideração quando o animal tratado puder, ele próprio, tornar-se um organismo geneticamente modificado. Embora se aplique a produtos acabados que contenham organismos geneticamente modificados, a Diretiva 2001/18/CE continua a ser o melhor guia técnico atualmente disponível para enumerar os dados necessários. Um dos principais problemas é, nomeadamente, a taxa de integração do ADN nas células germinais (portanto, transmissíveis à descendência) ou a potencial transmissão das células geneticamente modificadas à descendência. Observe-se também que este problema não é exatamente o mesmo quando se considera animais de companhia e animais produtores de géneros alimentícios (consumo humano de produtos que contenham organismos geneticamente modificados).
- V.1.3.3. No caso das substâncias destinadas a integração no genoma ou edição do mesmo, devem ser realizados ensaios adequados para avaliar o risco de modificações fora do alvo e/ou mutagénese insercional.
- V.1.4. **Requisitos de eficácia**
- V.1.4.1. Os requisitos de dados de eficácia diferem principalmente em função das indicações previstas nas espécies-alvo. Consoante a categorização do medicamento para terapias inovadoras e a utilização prevista nas espécies-alvo, os requisitos de eficácia estabelecidos na secção II ou III podem ser aplicáveis a um medicamento veterinário para terapias inovadoras.
- V.1.4.2. As indicações evocadas devem ser apoiadas por dados adequados nas espécies-alvo.
- V.1.5. **Requisitos de dados específicos aplicáveis a determinados tipos de medicamentos para terapias inovadoras**
- V.1.5.1. **Princípios**
- V.1.5.1.1. Tendo em conta as especificidades dos medicamentos para terapias inovadoras, poderão ser adequados requisitos específicos adicionais aos requisitos normalizados para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia.

▼ M1

V.1.5.1.2. As secções que se seguem destacam os requisitos específicos a considerar para determinados tipos de medicamentos para terapias inovadoras. Esses requisitos específicos estabelecidos para um determinado tipo de medicamento para terapias inovadoras representam uma lista não exaustiva dos requisitos que poderão ter de ser adaptados ao produto específico em questão numa base casuística e com base numa análise dos riscos.

V.1.5.1.3. Em todos os casos e especialmente no caso de terapias inovadoras consideradas como domínio emergente na medicina veterinária, os requerentes terão de ter em conta o estado atual dos conhecimentos veterinários e as orientações científicas publicadas pela Agência e pela Comissão, em conformidade com a secção I do presente anexo.

V.1.5.2. Medicamentos veterinários de terapia genética

V.1.5.2.1. Os medicamentos de terapia genética são medicamentos veterinários biológicos que contêm uma substância ativa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado nos animais tendo em vista a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de uma sequência genética. Os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão diretamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contêm, ou com o produto da expressão genética desta sequência.

V.1.5.2.2. Para além dos requisitos de dados previstos na secção II ou III, são aplicáveis os seguintes requisitos:

- a) Deve ser fornecida informação sobre todos os materiais de base utilizados no fabrico da substância ativa, incluindo os produtos necessários para a modificação genética de células e, se for caso disso, a cultura e a preservação posteriores das células geneticamente modificadas, tendo em conta a eventual inexistência de fases de purificação;
- b) No que diz respeito aos medicamentos que contêm um microrganismo ou um vírus, devem ser fornecidos dados sobre a modificação genética, análise da sequência, atenuação da virulência, tropismo para certos tipos de tecidos ou de células, dependência do ciclo celular do microrganismo ou vírus, patogenicidade e características da estirpe parental;
- c) As impurezas relacionadas com o processo e com o medicamento devem ser descritas nas partes correspondentes do processo, em especial, a presença de contaminantes virais capazes de replicação se o vetor é concebido para ser incapaz de replicação;
- d) No que diz respeito aos plasmídeos, a quantificação das diferentes formas de plasmídeos realiza-se ao longo do prazo de validade do medicamento;
- e) No que diz respeito às células geneticamente modificadas, devem ser testadas as características das células antes e depois da modificação genética, bem como antes e depois de quaisquer processos posteriores de congelação/armazenagem. Para além dos requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética, aplicam-se ainda às células geneticamente modificadas os requisitos de qualidade relativos aos medicamentos de terapia celular e aos produtos da engenharia de tecidos;

▼ M1

- f) Devem ser consideradas as inserções não direcionadas (levando, por exemplo, a tumores/cancro, disfunções metabólicas) e a mutagênese e genotoxicidade insercionais (inserção de elementos genéticos e expressão de proteínas modificadoras do ADN como mediadoras de efeitos secundários genotóxicos) nas espécies-alvo;
- g) Salvo justificação em contrário, devem ser apresentados estudos sobre a transmissão por linha germinal.

V.1.5.3. Medicamentos veterinários de medicina regenerativa, engenharia de tecidos e terapia celular

V.1.5.3.1. Os medicamentos regenerativos englobam uma vasta área de produtos e terapias com o objetivo geral de restaurar funções, nomeadamente as terapias baseadas em células, nas quais se incluem os produtos da engenharia de tecidos.

V.1.5.3.2. Os medicamentos veterinários de terapia celular são medicamentos veterinários biológicos que contêm ou consistem em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial da sua natureza ou função, que alterou características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a utilização clínica a que se destinam, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador. São apresentados como tendo propriedades que permitem a regeneração, reparação ou substituição de um tecido, ou o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de uma doença através da ação farmacológica, imunológica ou metabólica das suas células ou dos seus tecidos, ou são usados ou administrados nos animais tendo em vista esse fim.

V.1.5.3.3. Para além dos requisitos de dados previstos na secção II ou III, são aplicáveis os seguintes requisitos:

- a) Deve fornecer-se informação resumida sobre a colheita e a análise dos tecidos e células de origem animal utilizados como materiais de base. A utilização de tecidos ou células doentes enquanto materiais de base deve ser fundamentada;
- b) A possível variabilidade introduzida pelos tecidos ou células de origem animal deve ser abordada no contexto de validação do processo de fabrico, caracterização da substância ativa e do produto acabado, desenvolvimento de ensaios, definição de especificações e estabilidade;
- c) No que diz respeito à modificação genética das células, são aplicáveis os requisitos técnicos especificados para os medicamentos de terapia genética;
- d) Deve apresentar-se informação pertinente relativa à caracterização da população celular ou da mistura de células em termos de identidade, pureza (por exemplo, agentes estranhos e contaminantes celulares), viabilidade, potência, cariologia, tumorigenicidade e adequação à utilização médica prevista. A estabilidade genética das células deve ser demonstrada;
- e) Deve investigar-se o impacto e as interações de quaisquer componentes suscetíveis de interagir (diretamente ou em resultado da degradação ou do metabolismo) com as substâncias ativas;

▼ M1

f) Sempre que uma estrutura tridimensional faz parte da função prevista, o estado de diferenciação, a organização estrutural e funcional das células e, se for caso disso, a matriz extracelular produzida devem constar da caracterização desses medicamentos baseados em células.

V.1.5.4. Medicamento veterinário especificamente concebido para a fagoterapia

V.1.5.4.1. Os bacteriófagos são vírus que dependem de hospedeiros bacterianos para a proliferação e têm uma ação muito específica em certas estirpes bacterianas. A fagoterapia pode ser usada, por exemplo, como alternativa aos antibióticos. Geralmente, os bacteriófagos consistem num genoma, composto por ADN ou ARN de cadeia simples ou dupla, encapsulado por um capsídeo proteico. Devido à diversidade dos alvos pretendidos para tratamento e à especificidade dos bacteriófagos, será necessário escolher a estirpe de bacteriófagos adequada contra a estirpe bacteriana causadora da doença numa base casuística para o surto individual da doença.

V.1.5.4.2. A qualidade e a quantidade dos bacteriófagos a utilizar no produto acabado são normalmente variáveis. Por conseguinte, uma composição qualitativa e quantitativa fixa dos bacteriófagos não será a situação habitual, uma vez que os fagos têm de ser adaptados de forma contínua. Desta forma, é necessário estabelecer e manter um lote inicial de estirpes de bacteriófagos (comparável com uma abordagem multiestirpes).

V.1.5.4.3. Os bacteriófagos, bem como as bactérias hospedeiras/bancos principais de células para o fabrico, devem ser produzidos preferencialmente com base num sistema de sementes primárias. Deve ser confirmado que o bacteriófago utilizado é lítico.

V.1.5.4.4. Deve demonstrar-se a ausência de genes de resistência e a ausência de genes que codifiquem os fatores de virulência em todas as sementes primárias.

V.1.5.4.5. A indicação será para o tratamento profilático, metafilático e/ou terapêutico de uma ou várias infeções ou doenças infecciosas específicas. A eficácia do tratamento está associada à atividade lítica dos fagos que confere atividade bactericida aos bacteriófagos, com especificidade para a estirpe bacteriana em causa.

V.1.5.4.6. No que diz respeito aos fagos geneticamente modificados, deve descrever-se a modificação genética.

V.1.5.5. Medicamento veterinário resultante das nanotecnologias

V.1.5.5.1. As nanotecnologias são vistas sobretudo como uma tecnologia destinada a gerar transportadores de substâncias quimicamente sintetizadas, mas também podem ser transportadores de substâncias biológicas. A utilização de nanopartículas pode ser uma maneira de controlar a libertação de substâncias com baixa solubilidade ou compostos tóxicos.

V.1.5.5.2. O termo «nanotecnologia» corresponde à conceção, caracterização e produção de nanomateriais, controlando a forma e o tamanho à escala nanométrica (até cerca de 100 nm).

V.1.5.5.3. Considera-se que as «nanopartículas» têm duas ou mais dimensões à escala nanométrica.

V.1.5.5.4. No domínio veterinário, as nanopartículas destinadas à libertação de medicamentos são relevantes enquanto «produtos resultantes das nanotecnologias»: as nanopartículas são conjugadas com substâncias com o objetivo de alterar as propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas. Os fármacos de ARN mensageiro são preferivelmente encapsulados em sistemas de libertação baseados em nanopartículas.

▼ M1

V.1.5.5.5. Para além dos requisitos de dados de qualidade previstos na secção II ou III, são aplicáveis os seguintes requisitos:

- a) Deve determinar-se a distribuição granulométrica;
- b) Deve utilizar-se um ensaio *in vitro* adequado relativamente à sua função e possível capacidade de libertação (se as nanopartículas forem utilizadas como sistema de libertação de fármacos).

V.1.5.5.6. No que diz respeito à segurança, os perigos que são introduzidos pela utilização de nanopartículas para a libertação de fármacos podem estar além dos perigos convencionais impostos por produtos químicos em matrizes clássicas de libertação. Por conseguinte, deve atender-se aos seguintes aspetos no domínio da segurança:

- a) As nanopartículas destinadas à libertação de fármacos podem influenciar a toxicidade do medicamento. A toxicidade da substância ativa é fundamental para o produto, mas também deve ser considerada a toxicidade das nanopartículas destinadas à libertação do fármaco, uma vez que podem introduzir riscos específicos (aglomerados, citotoxicidade), transmitir impurezas por adsorção, gerar materiais tóxicos por degradação ou solubilização, ou ser transferidas através de uma barreira fisiológica (hematoencefálica, fetoplacentária, membranas celulares e nucleares, etc.). Neste contexto:
 - i) quando forem atravessadas barreiras fisiológicas, deve investigar-se o impacto das nanopartículas destinadas à libertação do fármaco no(s) órgão(s) correspondente(s),
 - ii) deve estudar-se o impacto dos aglomerados nos diferentes órgãos-alvo, com especial ênfase no risco de embolia nos vasos sanguíneos mais pequenos,
 - iii) os problemas de segurança das nanopartículas destinadas à libertação do fármaco podem estar associados a um efeito cumulativo, a um perfil de degradação ou à persistência no organismo com efeitos negativos nas funções dos órgãos-alvo,
 - iv) os problemas de segurança também podem surgir ao nível das células. As células podem nem sempre ser capazes de eliminar as nanopartículas transportadas através da membrana celular, levando à citotoxicidade, especialmente através da indução de uma pressão oxidativa. Os ensaios toxicológicos a executar devem ser capazes de avaliar esta citotoxicidade e os aspetos conexos, como a geração de radicais livres tóxicos e a biopersistência.
- b) O perfil toxicológico das substâncias ativas contidas nas nanopartículas destinadas à libertação do fármaco pode diferir, uma vez que podem ser distribuídas de forma diferente em vários órgãos internos (solubilidade diferente em matrizes biológicas) ou podem inesperadamente atravessar várias barreiras biológicas no organismo, como a barreira hematoencefálica.
- c) Os efeitos secundários associados às substâncias ativas podem ser exacerbados quando estas são libertadas por nanopartículas.

▼ M1

- d) Foram já identificados problemas de imunosssegurança dos nano-medicamentos, tais como imunotoxicidade (danos diretos às células imunes), imunoestimulação, imunossupressão e imunomodulação (nomeadamente ativação do complemento, inflamação, ativação da imunidade inata ou adaptativa).
- e) Deve ser tida em conta a capacidade das nanopartículas para criarem reações inflamatórias ou alérgicas. A capacidade de penetrar na corrente sanguínea e de induzir reações inflamatórias pode levar a coagulação intravascular disseminada ou fibrinólise com outras consequências, como trombose. Por conseguinte, deve verificar-se a hemocompatibilidade das nanopartículas.

V.1.5.6. Medicamentos de terapia com ARN antimensageiro e com ARN de interferência

V.1.5.6.1. Os medicamentos de terapia com ARN antimensageiro e com ARN de interferência podem ser gerados por síntese ou através de técnicas recombinantes.

V.1.5.6.2. O ARN antimensageiro é um ARN de cadeia simples que é complementar a um ARN mensageiro codificador de proteínas com o qual se hibridiza, bloqueando assim a sua tradução em proteína.

V.1.5.6.3. A interferência de ARN é um processo biológico em que as moléculas de ARN inibem a expressão ou tradução genética, neutralizando as moléculas de ARNm visadas.

V.1.5.6.4. Para além dos requisitos de dados previstos na secção II ou III, são aplicáveis os seguintes requisitos:

- a) A quantidade mínima de segmentos de ARN por volume deve ser estabelecida como parte dos testes de controlo do produto acabado, bem como a confirmação de que os segmentos de ARN apresentam a sequência correta;
- b) Para determinados medicamentos de terapia com ARN antimensageiro abrangidos pela secção II do presente anexo, pode ser necessário um ensaio bioensaio da potencia para os respetivos testes de aprovação;
- c) Os estudos de estabilidade devem incluir um ensaio para monitorizar a taxa de degradação dos segmentos de ARN ao longo do tempo;
- d) No que respeita aos produtos para terapia com ARN antimensageiro, devem ser abordados os possíveis efeitos nocivos devidos à ligação dentro ou fora do alvo, bem como os possíveis efeitos nocivos não relacionados com o ARN antimensageiro devidos, por exemplo, à acumulação, às respostas pró-inflamatórias e à ligação dos aptâmeros;
- e) No que respeita aos produtos para terapia com ARNi, devem ser abordados os possíveis efeitos nocivos da interferência fora do alvo (devido à cadeia positiva de ARNi), bem como a possibilidade de atravessar a barreira hematoencefálica e causar perturbações do sistema nervoso central;
- f) No caso dos medicamentos de terapia com ARN antimensageiro e com ARN de interferência destinados a terapia genética, deve atender-se aos requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários de terapia genética.

▼ M1

- V.2. Dossiê principal do antígeno da vacina**
- No que respeita a medicamentos veterinários imunológicos específicos, e em derrogação ao disposto na secção IIIb, parte 2, é introduzido o conceito de dossiê principal do antígeno da vacina (*Vaccine Antigen Master File*).
- V.2.1. Princípios
- V.2.1.1. Para efeitos do presente anexo, o dossiê principal do antígeno 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 ativas que fazem parte do 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.
- V.2.1.2. A utilização dos dossiês principais do antígeno da vacina é facultativa. No caso de vacinas combinadas, deve especificar-se os antígenos da vacina a incluir nos dossiês principais do antígeno da vacina e será necessário um dossiê principal do antígeno da vacina separado para cada um deles.
- V.2.1.3. A apresentação e a aprovação de um dossiê principal do antígeno da vacina devem estar em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.
- V.2.2. Conteúdo
- O dossiê principal do antígeno da vacina deve conter as informações constantes das partes V.2.2.1 a V.2.3.3 extraídas das secções correspondentes da parte 1 («Resumo do processo») e da parte 2 («Documentação relativa à qualidade»), conforme estabelecido na secção IIIb do presente anexo:
- V.2.2.1. Resumo do processo (parte 1)
- Deve indicar-se o nome e endereço do(s) fabricante(s) e do(s) local(is) envolvidos nas várias fases de fabrico e controlo da substância ativa, acompanhados de cópias das autorizações de fabrico correspondentes.
- V.2.2.2. Composição qualitativa e quantitativa dos componentes (parte 2.^A)
- Deve indicar-se o nome completo e exato da substância ativa (por exemplo, estirpe viral ou bacteriana, antígeno), tal como mencionado em qualquer produto acabado. Devem ser fornecidas informações sobre o desenvolvimento do produto pertinentes para a substância ativa.
- V.2.2.3. Descrição do método de fabrico (parte 2.B)
- Deve ser fornecida a descrição do método de fabrico da substância ativa, incluindo a validação das principais fases de produção e a justificação, se pertinente, de qualquer armazenagem intermédia proposta. No que se refere às vacinas inativadas, devem ser fornecidos dados pertinentes para a inativação da substância ativa, incluindo a validação do processo de inativação.
- V.2.2.4. Produção e controlo dos materiais de base (parte 2.C)
- V.2.2.4.1. São aplicáveis os requisitos normalizados descritos na secção IIIb.2C e pertinentes para a substância ativa.
- V.2.2.4.2. Devem ser fornecidas informações sobre a substância ativa (por exemplo, estirpe viral/bacteriana), o(s) substrato(s) (células, meio de cultura) e todas as matérias-primas (que constem ou não da farmacopeia, biológicas ou não biológicas) utilizadas na produção da substância ativa.

▼ M1

V.2.2.4.3. O processo deve incluir as especificações, informações sobre os processos implementados e sobre os testes a efetuar 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.

V.2.2.4.4. Deve ser apresentada uma avaliação do risco de EET e de agentes estranhos, quando aplicável. Importa referir que as espécies-alvo retidas para os produtos acabados que fazem referência ao dossiê principal do antigénio da vacina devem ser consideradas para a avaliação do risco de EET e de agentes estranhos. Em função das informações apresentadas, podem ser introduzidos avisos ou restrições de utilização ao nível do dossiê principal do antigénio da vacina, que poderão ser mitigados durante a análise de risco ao nível do produto acabado.

V.2.2.4.5. Se a substância ativa for obtida por técnicas recombinantes, devem ser fornecidos todos os dados pertinentes correspondentes sobre os vírus/bactérias geneticamente modificados.

V.2.2.5. Testes de controlo no decurso do processo de fabrico (parte 2.D)

Os requisitos normalizados descritos na secção IIIb.2D são aplicáveis aos testes de controlo realizados durante o fabrico da substância ativa, incluindo validações dos principais testes de controlo e, se pertinente, de qualquer armazenagem intermédia proposta (antes do processo de mistura).

V.2.2.6. Uniformidade dos lotes (parte 2.F)

São aplicáveis os requisitos normalizados descritos na secção IIIb.2F para a demonstração da uniformidade no fabrico do antigénio.

V.2.2.7. Estabilidade (parte 2.G)

São aplicáveis os requisitos normalizados descritos na secção IIIb.2G para demonstrar a estabilidade do antigénio e, se pertinente, de qualquer armazenagem intermédia.

V.2.3. Avaliação e certificação

V.2.3.1. No caso de vacinas que contenham novos antigénios da vacina, se ainda não existir um dossiê principal do antigénio da vacina, o requerente deve apresentar à Agência um processo completo de pedido de autorização de introdução no mercado, incluindo todos os dossiês principais do antigénio da vacina correspondentes a cada antigénio da vacina a que se destinam. A Agência procederá à avaliação científica e técnica de cada dossiê principal do antigénio da vacina. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação da União para cada dossiê principal do antigénio da vacina, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado será aplicável em toda a União.

V.2.3.2. A parte V.2.3.1 aplica-se igualmente a todas as vacinas que consistam numa nova combinação de antigénios da vacina, independentemente de um ou mais desses antigénios da vacina fazerem ou não parte de vacinas já autorizadas na União.

V.2.3.3. Quaisquer alterações do conteúdo de um dossiê principal do antigénio da vacina de uma vacina autorizada na União serão objeto de uma avaliação científica e técnica efetuada pela Agência. No caso de uma avaliação positiva, a Agência emitirá um certificado de conformidade com a legislação da União para o dossiê principal do antigénio da vacina. O certificado emitido será aplicável em toda a União.

▼ M1**V.3. Dossiê multiestirpes**

- V.3.1. No que respeita a determinados medicamentos veterinários imunológicos, e em derrogação ao disposto na secção IIIb, parte 2, é introduzido o conceito de dossiê multiestirpes.
- V.3.2. O dossiê multiestirpes é um dossiê único que contém os dados relevantes para uma avaliação científica única e exaustiva das diferentes opções no que respeita às estirpes/combinções de estirpes, tendo em vista a autorização de vacinas inativadas contra vírus ou bactérias com variabilidade antigénica, que exigem uma alteração rápida ou frequente da composição das formulações vacinais a fim de garantir a eficácia em função da situação epidemiológica no terreno. De acordo com a situação epidemiológica em que a vacina se destina a ser utilizada, poderá selecionar-se uma série de estirpes entre as incluídas no processo para a formulação do produto final.
- V.3.3. Cada dossiê multiestirpes aplica-se unicamente a uma espécie de vírus, género de bactérias ou vetor para uma determinada doença; as misturas de vários vírus pertencentes a diferentes famílias, géneros ou espécies ou de bactérias pertencentes a diferentes famílias ou géneros não podem ser aprovadas no contexto de um dossiê multiestirpes.
- V.3.4. No caso de novos pedidos de autorizações de introdução no mercado com dossiês multiestirpes, se ainda não existir uma vacina multiestirpes autorizada para um determinado vírus/bactéria/doença, a Agência confirmará a elegibilidade para a abordagem de dossiê multiestirpes antes da apresentação do pedido.
- V.3.5. A apresentação de dossiês multiestirpes deve estar em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

V.4. Tecnologia de plataformas de vacinas**V.4.1. Princípios**

- V.4.1.1. A tecnologia de plataformas de vacinas é uma coleção de tecnologias que têm em comum a utilização de um veículo ou vetor central que é modificado com um antigénio ou conjunto de antigénios diferentes para cada vacina derivada da plataforma. Esta tecnologia inclui, nomeadamente, plataformas baseadas em proteínas (partículas semelhantes a vírus), plataformas de vacinas de ADN, plataformas baseadas em ARNm, replicões (ARN autorreplicante) e vacinas de vetores virais e bacterianos.
- V.4.1.2. Os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários imunológicos fabricados com base em tecnologias de plataformas de vacinas são considerados elegíveis para requisitos de dados reduzidos. É necessário um dossiê completo para o primeiro produto de um fabricante baseado numa tecnologia de plataforma específica para uma determinada espécie-alvo. No momento da apresentação do primeiro dossiê (completo) baseado na tecnologia de plataforma, o requerente pode apresentar, em paralelo, um «dossiê principal da tecnologia de plataforma» (*Platform Technology Master File*) que inclua todos os dados relativos à plataforma para a qual exista uma certeza científica razoável de que permanecerá inalterada, independentemente do(s) antigénio(s)/gene(s) de interesse acrescentado(s) à plataforma. A natureza dos dados a incluir no dossiê principal da tecnologia de plataforma dependerá do tipo de plataforma.
- V.4.1.3. Após a certificação do dossiê principal da tecnologia de plataforma, o certificado pode ser utilizado para cumprir os requisitos de dados relevantes em pedidos subsequentes de autorizações de introdução no mercado baseados na mesma plataforma e destinados à mesma espécie-alvo.

▼ M1

V.4.2. Avaliação e certificação

V.4.2.1. A apresentação de dossiês principais da tecnologia de plataforma deve estar em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. A Agência procederá à avaliação científica e técnica do dossiê principal da tecnologia de plataforma. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação da União para cada dossiê principal da tecnologia de plataforma, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado será aplicável em toda a União.

V.4.2.2. Quaisquer alterações do conteúdo de um dossiê principal da tecnologia de plataforma de uma vacina autorizada na União serão objeto de uma avaliação científica e técnica efetuada pela Agência.

V.4.2.3. No caso de uma avaliação positiva, a Agência emitirá um certificado de conformidade com a legislação da União para o dossiê principal da tecnologia de plataforma.

V.5. **Medicamentos veterinários homeopáticos autorizados**V.5.1. **Qualidade (parte 2)**

As disposições da secção II.2, Parte 2, aplicam-se aos documentos de autorização de medicamentos veterinários homeopáticos referidos no artigo 85.º, n.º 2, com as seguintes alterações.

V.5.2. **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.

V.5.3. **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 autorizado 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 produto homeopático acabado. Se estiver presente um componente tóxico, este deve ser controlado, se possível, na diluição final. 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 produto 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.

▼ M1**V.5.4. Testes de controlo do medicamento acabado**

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

Deve proceder-se à identificação e ao doseamento de todos os componentes relevantes em termos toxicológicos. Se se 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.

V.5.5. Ensaio de estabilidade

A estabilidade do produto 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 ativa devido ao grau de diluição, podem considerar-se os dados de estabilidade da forma farmacêutica.

V.5.6. Documentação relativa à segurança (parte 3)

Sem prejuízo do disposto no Regulamento (UE) n.º 37/2010 da Comissão ⁽⁷⁾ relativo a substâncias farmacologicamente ativas e respetiva classificação no que respeita aos limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal, as disposições da parte 3 aplicam-se aos medicamentos veterinários homeopáticos referidos no artigo 4.º, n.º 10, do presente regulamento, 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.

⁽⁷⁾ Regulamento (UE) n.º 37/2010 da Comissão, de 22 de dezembro de 2009, relativo a substâncias farmacologicamente ativas e respetiva classificação no que respeita aos limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal (JO L 15 de 20.1.2010, p. 1).

*ANEXO III***LISTA DAS OBRIGAÇÕES A QUE SE REFERE O ARTIGO 136.º, N.º 1**

- 1) A obrigação de, enquanto requerente, fornecer informações e documentação exatas, tal como referido no artigo 6.º, n.º 4;
- 2) A obrigação de fornecer, num pedido submetido em conformidade com o artigo 62.º, os dados a que se refere o n.º 2, alínea b), desse artigo;
- 3) A obrigação de cumprir as condições referidas nos artigos 23.º e 25.º;
- 4) A obrigação de cumprir as condições incluídas na autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário, tal como referido no artigo 36.º, n.º 1;
- 5) A obrigação de introduzir todas as alterações eventualmente necessárias dos termos da autorização de introdução no mercado para ter em conta os progressos científicos e técnicos e permitir que os medicamentos veterinários sejam fabricados e verificados através de métodos científicos geralmente aceites, tal como previsto pelo artigo 58.º, n.º 3;
- 6) A obrigação de manter atualizados o resumo das características do medicamento, o folheto informativo e a rotulagem em função dos conhecimentos científicos mais recentes, como previsto no artigo 58.º, n.º 4;
- 7) A obrigação de registar na base de dados de medicamentos as datas em que os seus medicamentos veterinários autorizados são colocados no mercado e informações sobre a disponibilidade de cada medicamento veterinário em cada Estado-Membro relevante e, se for caso disso, as datas de qualquer suspensão ou revogação das autorizações de introdução no mercado em causa, bem como dados relativos ao volume de vendas do medicamento, tal como previsto no artigo 58.º, n.º 6, e no artigo 58.º, n.º 11, respetivamente;
- 8) A obrigação de fornecer, dentro do prazo fixado, a pedido de uma autoridade competente ou da Agência, todos os dados que demonstrem que a relação benefício-risco se mantém positiva, tal como previsto no artigo 58.º, n.º 9;
- 9) A obrigação de fornecer quaisquer novas informações que possam implicar uma alteração dos termos da autorização de introdução no mercado, de notificar qualquer proibição ou restrição imposta pelas autoridades competentes de qualquer país em que o medicamento veterinário seja comercializado ou de fornecer quaisquer informações que possam influenciar a avaliação dos riscos e benefícios do medicamento, tal como previsto no artigo 58.º, n.º 10;
- 10) A obrigação de colocar o medicamento veterinário no mercado em conformidade com o conteúdo do resumo das características do medicamento e a rotulagem e o folheto informativo constantes da autorização de introdução no mercado;
- 11) A obrigação de registar e comunicar as suspeitas de eventos adversos relativos aos seus medicamentos veterinários, em conformidade com o artigo 76.º, n.º 2;
- 12) A obrigação de recolher dados específicos de farmacovigilância suplementares aos dados enumerados no artigo 73.º, n.º 2, e de efetuar estudos de vigilância pós-comercialização, em conformidade como o artigo 76.º, n.º 3;
- 13) A obrigação de assegurar que todos os anúncios públicos relativos a informações sobre questões de farmacovigilância são apresentados de forma objetiva e não são enganosos e de os notificar à Agência, tal como previsto no artigo 77.º, n.º 11;
- 14) A obrigação de aplicar um sistema de farmacovigilância para o exercício das funções de farmacovigilância, incluindo a manutenção de um dossiê principal do sistema de farmacovigilância, em conformidade com o artigo 77.º;

▼B

- 15) A obrigação de apresentar, a pedido da Agência, uma cópia do(s) seu(s) dossiê(s) principal/principais do sistema de farmacovigilância, tal como previsto no artigo 79.º, n.º 6;
- 16) A obrigação de efetuar o processo de gestão de sinais e de registar os resultados deste processo, em conformidade com o artigo 81.º, n.ºs 1 e 2;
- 17) A obrigação de fornecer à Agência todas as informações disponíveis relacionadas com um procedimento de consulta no interesse da União, tal como referido no artigo 82.º, n.º 3.



ANEXO IV

TABELA DE CORRESPONDÊNCIA

Diretiva 2001/82/CE	Presente regulamento
Artigo 1.º	Artigo 4.º
Artigo 2.º, n.º 1	Artigo 2.º, n.º 1
Artigo 2.º, n.º 2	Artigo 3.º
Artigo 2.º, n.º 3	Artigo 2.º, n.ºs 2, 3 e 4
Artigo 3.º	Artigo 2.º, n.º 4
Artigo 4.º n.º 2	Artigo 5.º, n.º 6
Artigo 5.º	Artigo 5.º
Artigo 5.º, n.º 1, segunda frase	Artigo 38.º, n.º 3
Artigo 5.º, n.º 2	Artigo 58.º, n.º 1
Artigo 6.º, n.ºs 1, 2	Artigo 8.º, n.º 3
Artigo 6.º, n.º 3	Artigo 8.º, n.º 4
Artigo 7.º	Artigo 116.º
Artigo 8.º	Artigo 116.º
Artigo 8.º, terceira frase	
Artigo 9.º	Artigo 9.º
Artigo 10.º	Artigo 112.º
Artigo 11.º	Artigos 113.º, 114.º e 115.º
Artigo 12.º	Artigo 8.º
Artigo 13.º, n.º 1	Artigo 18.º
Artigo 13.º, n.º 2	Artigo 4.º, n.ºs 8 e 9
Artigo 13.º, n.ºs 3, 4	Artigo 19.º
Artigo 13.º, n.º 5	Artigos 38.º, 39.º e 40.º
Artigo 13.º, n.º 6	Artigo 41.º
Artigo 13.º-A	Artigo 22.º
Artigo 13.º-B	Artigo 20.º
Artigo 13.º-C	Artigo 21.º
Artigo 14.º	Artigo 35.º
Artigo 16.º	Artigo 85.º
Artigo 17.º	Artigo 86.º
Artigo 18.º	Artigo 87.º
Artigo 19.º	Artigo 85.º
Artigo 20.º	Artigo 85.º
Artigo 21.º, n.º 1	Artigo 47.º
Artigo 21.º, n.º 2	Artigo 46.º
Artigo 22.º	Artigo 48.º

▼B

Diretiva 2001/82/CE	Presente regulamento
Artigo 23.º	Artigos 28.º e 29.º
Artigo 24.º	Artigo 30.º
Artigo 25.º	Artigo 33.º
Artigo 26.º, n.º 3	Artigos 25.º e 26.º
Artigo 27.º	Artigo 58.º
Artigo 27.º-A	Artigo 58.º, n.º 6
Artigo 27.º-B	Artigo 60.º
Artigo 28.º	Artigo 5.º, n.º 2
Artigo 30.º	Artigo 37.º
Artigo 31.º	Artigos 142.º e 143.º
Artigo 32.º	Artigos 49.º e 52.º
Artigo 33.º	Artigo 54.º
Artigo 35.º	Artigo 82.º
Artigo 36.º	Artigo 83.º
Artigo 37.º	Artigo 84.º
Artigo 38.º	Artigo 84.º
Artigo 39.º	Artigo 60.º
Artigo 40.º	Artigo 129.º
Artigo 44.º	Artigo 88.º
Artigo 45.º	Artigo 89.º
Artigo 46.º	Artigo 90.º
Artigo 47.º	Artigo 90.º
Artigo 48.º	Artigo 92.º
Artigo 49.º	Artigo 90.º
Artigo 50.º	Artigos 93.º e 96.º
Artigo 50.º-A	Artigo 95.º
Artigo 51.º	Artigo 89.º
Artigo 52.º	Artigo 97.º
Artigo 53.º	Artigo 97.º
Artigo 55.º	Artigo 97.º
Artigo 56.º	Artigo 97.º
Artigo 58.º	Artigos 10.º e 11.º
Artigo 59.º	Artigo 12.º
Artigo 60.º	Artigo 11.º, n.º 4
Artigo 61.º	Artigo 14.º
Artigo 64.º	Artigo 16.º
Artigo 65.º	Artigos 99.º e 100.º
Artigo 66.º	Artigo 103.º

▼B

Diretiva 2001/82/CE	Presente regulamento
Artigo 67.º	Artigo 34.º
Artigo 68.º	Artigo 103.º
Artigo 69.º	Artigo 108.º
Artigo 70.º	Artigo 111.º
Artigo 71.º	Artigo 110.º
Artigo 72.º	Artigo 73.º
Artigo 73.º	Artigos 73.º e 74.º
Artigo 74.º	Artigo 78.º
Artigo 75.º	Artigo 77.º
Artigo 76.º	Artigo 79.º
Artigo 78.º(2)	Artigo 130.º
Artigo 80.º	Artigo 123.º
Artigo 81.º	Artigo 127.º
Artigo 82.º	Artigo 128.º
Artigo 83	Artigo 129 and 130
Artigo 84	Artigo 134
Artigo 85(1),(2)	Artigo 133
Artigo 85(3)	Artigo 119 e 120
Artigo 87	Artigo 79(2)
Artigo 88.º	Artigo 146.º
Artigo 89.º	Artigo 145.º
Artigo 90.º	Artigo 137.º
Artigo 93.º	Artigo 98.º
Artigo 95.º	Artigo 9.º, n.º 2
Artigo 95.º-A	Artigo 117.º