

381L0852

N° L 317 16

Jornal Oficial das Comunidades Europeias

6. 11. 81

**DIRECTIVA DO CONSELHO****de 28 de Setembro de 1981****relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários**

(81/852/CEE)

O CONSELHO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia e, nomeadamente, o seu artigo 100º,

Tendo em conta a proposta da Comissão (1),

Considerando que importa, por um lado, prosseguir a aproximação iniciada pela Directiva 81/851/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes aos medicamentos veterinários (2) e, por outro, assegurar a aplicação dos princípios estabelecidos por esta directiva ;

Considerando que, de entre as disparidades existentes, são de fundamental importância as relativas ao controlo dos medicamentos veterinários ; que o ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE prevê que sejam apresentadas informações e documentos relativos aos resultados de ensaios efectuados sobre o medicamento veterinário que é objecto de um pedido de autorização de colocação no mercado ;

Considerando que as normas e protocolos para a execução dos ensaios dos medicamentos veterinários são um meio eficaz para o controlo desses medicamentos e, por conseguinte, para a protecção da saúde pública, podendo igualmente facilitar a circulação dos medicamentos veterinários ao fixarem normas comuns para a condução dos ensaios e a constituição dos processos ;

Considerando que a adopção das mesmas normas e protocolos por todos os Estados-membros permitirá que as autoridades competentes se pronunciem com base em ensaios uniformizados e em função de critérios comuns, contribuindo assim para evitar as divergências de apreciação ;

Considerando que os ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos, previstos no ponto 10 do segundo parágrafo

do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, estão estreitamente relacionados com os pontos 3, 4, 6 e 9 do mesmo parágrafo ; que é portanto necessário indicar igualmente os dados que devem ser fornecidos por força destes pontos ;

Considerando que o tempo de espera referido no ponto 8 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE deve ser fixado em função dos resultados dos ensaios previstos no ponto 10 do referido artigo ;

Considerando que as noções de nocividade e de efeito terapêutico referidas no artigo 11º da Directiva 81/851/CEE só podem ser examinadas em relação recíproca e apenas têm um significado relativo, que varia de acordo com o progresso do conhecimento científico e com o fim a que se destina o medicamento ; que os documentos e informações que devem ser juntos ao pedido de autorização de colocação no mercado devem demonstrar que os riscos potenciais são inferiores à eficácia do ponto de vista terapêutico ; que, se tal não for demonstrado, o pedido deve ser rejeitado ;

Considerando que o essencial é a qualidade dos ensaios ; que devem portanto ser tomados em consideração os ensaios efectuados em conformidade com as presentes disposições, independentemente da nacionalidade dos peritos que os realizam e do país onde são efectuados,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA :

*Artigo 1º*

Os Estados-membros tomarão todas as medidas adequadas para que as informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização de colocação no mercado de um medicamento veterinário, por força dos pontos 3, 4, 6, 8, 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, sejam apresentados pelos interessados em conformidade com o anexo da presente directiva.

No caso de, por força do ponto 10, alíneas a) ou b) do segundo parágrafo do artigo 5º da directiva acima referida, ser apresen-

(1) JO n° C 152 de 5.7.1976, p. 11.

(2) JO n° L 317 de 6.11.1981, p. 1.

tada uma documentação bibliográfica, a presente directiva será aplicável por analogia.

*Artigo 2º*

O Comité dos Medicamentos Veterinários, referido no artigo 16º da Directiva 81/851/CEE, pode examinar qualquer questão relativa à aplicação da presente directiva.

*Artigo 3º*

Os Estados-membros porão em vigor as disposições necessárias para darem cumprimento à presente directiva no prazo de vinte e quatro meses após a sua notificação. Desse facto informarão imediatamente a Comissão.

Os Estados-membros assegurarão que sejam comunicados à Comissão os textos das principais disposições de direito nacional que adoptarem no domínio regulado pela presente directiva.

*Artigo 4º*

Os Estados-membros são destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas em 28 de Setembro de 1981.

*Pelo Conselho*

*O Presidente*

P. WALKER

## ANEXO

## PARTE I

**ENSAIOS ANALÍTICOS (FÍSICO-QUÍMICOS, BIOLÓGICOS E MICROBIOLÓGICOS) DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS**

**A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES**

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização por força do disposto no ponto 3 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE são apresentados de acordo com as indicações seguintes ; devem ser devidamente justificadas quaisquer alterações introduzidas, relativamente a estas indicações, por motivos relacionados com o progresso da ciência.

1. Por « composição qualitativa » de todos os componentes do medicamento, deve entender-se a designação ou a descrição :

- do ou dos princípios activos,
- do ou dos constituintes do excipiente, qualquer que seja a sua natureza e qualquer que seja a quantidade preparada, incluindo os corantes, conservantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, antiaglutinantes, correctores de paladar, aromatizantes, fluidos propulsores, etc.,
- constituintes da forma farmacêutica destinada a ser ingerida, ou, de um modo mais geral, administrada ao animal. Estas indicações serão completadas por quaisquer informações úteis relativamente ao recipiente e, eventualmente, ao seu modo de fechar.

2. Por « termos usuais » destinados a designar os componentes do medicamento, deve entender-se sem prejuízo da aplicação das outras especificações estabelecidas no ponto 3 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE :

- para os produtos que constam da farmacopeia europeia ou, na sua falta, da farmacopeia nacional de um dos Estados-membros, obrigatoriamente a denominação principal utilizada pela monografia em questão, com referência à farmacopeia em causa,
- para os outros produtos, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde, que pode ser acompanhada de outra denominação comum ou, na sua falta, da denominação científica exacta ; os produtos sem denominação comum internacional ou denominação científica exacta serão designados mediante uma descrição da origem e do modo como foram obtidos,

completada, se for caso disso, por quaisquer outras indicações precisas e úteis,

- para os corantes, a designação pelo número « E » que lhes é atribuído na Directiva 78/25/CEE do Conselho, de 12 de Dezembro de 1977, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos, vista à sua coloração <sup>(1)</sup>, alterada pela Directiva 81/464/CEE <sup>(2)</sup>.

3. Para dar a « composição quantitativa » de todos os componentes do medicamento, é necessário especificar, dependendo da forma farmacêutica, o peso ou o número de unidades internacionais, quer por dose unitária, quer por unidade de peso ou de volume de cada princípio activo, e para os constituintes do excipiente, o peso ou o volume de cada um deles, tendo em conta as especificações indicadas na secção B.

Estas indicações serão completadas :

- para os medicamentos que devem ser administrados por gotas, pelo peso de cada princípio activo contido no número de gotas que corresponde à dose recomendada,
- para os xaropes, emulsões, granulados e outras formas farmacêuticas que devem ser administrados de acordo com quantidades medidas, pelo peso de cada princípio activo por medida.

Os princípios activos no estado de compostos ou de derivados serão designados quantitativamente pelo seu peso global e, se tal for necessário ou significativo, pelo peso da ou das fracções activas da molécula (por exemplo, para o palmitato de cloranfenicol são especificados o peso do éster e o peso de cloranfenicol correspondentes).

As unidades biológicas de produtos não definidos quimicamente, em relação às quais não existe documentação bibliográfica suficiente, serão expressas de modo a fornecer informações inequívocas sobre a actividade da substância indicando, por exemplo, o efeito fisiológico em que se baseia o método de dosagem.

<sup>(1)</sup> JO nº L 11 de 14.1.1978, p. 18.

<sup>(2)</sup> JO nº L 183 de 4.7.1981, p. 33.

## B. DESCRIÇÃO DO MODO DE PREPARAÇÃO

A descrição sumária do modo de preparação, junta ao pedido de autorização por força do disposto no ponto 4 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, será expressa de modo a dar uma ideia satisfatória da natureza das operações executadas.

Para o efeito, incluirá no mínimo :

- a referência das várias fases do fabrico que permitam apreciar se os processos utilizados para a produção farmacêutica teriam podido provocar uma alteração dos componentes,
- em caso de fabrico contínuo, informações completas sobre as garantias de homogeneidade da preparação acabada,
- a fórmula real de fabrico, com a indicação quantitativa de todas as substâncias utilizadas, as quantidades de excipientes que podem, contudo, ser dadas de modo aproximado, se a forma farmacêutica assim o exigir ; serão mencionados os produtos que possam desaparecer durante o fabrico,
- a designação dos estádios do fabrico em que são efectuadas as recolhas de amostras, tendo em vista os ensaios durante o fabrico, quando em consequência dos outros elementos constantes do processo estes se afigurarem necessários ao controlo da qualidade do medicamento.

## C. CONTROLO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

Para a aplicação do presente parágrafo, deve entender-se por « matérias-primas » todos os componentes do medicamento e, se tal for necessário, o recipiente, tal como são referidos no n.º 1 da secção A.

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força do disposto nos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE incluem, nomeadamente, os resultados dos ensaios que se referem ao controlo de qualidade de todos os constituintes utilizados. As informações e documentos serão apresentados em conformidade com as disposições seguintes.

### 1. Matérias-primas inscritas nas farmacoceias

As monografias da farmacoceia europeia aplicar-se-ão a todos os produtos que dela constem.

Para os outros produtos, cada Estado-membro pode impor, para os fabricos efectuados no seu território, o respeito da sua farmacoceia nacional.

A conformidade dos componentes às disposições da farmacoceia europeia ou da farmacoceia de um dos Estados-membros é suficiente para a aplicação do disposto no ponto 9 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE. Neste caso, a descrição dos métodos de análise pode ser substituída pela referência pormenorizada à farmacoceia em causa.

Todavia, quando uma matéria-prima inscrita na farmacoceia europeia ou na farmacoceia de um dos Estados-membros tiver sido preparada de acordo com um método susceptível de deixar impurezas não referidas na monografia desta farmacoceia, estas impurezas devem ser assinaladas com a indicação da taxa máxima admissível e deve ser proposto um método de pesquisa adequado.

Pode ser autorizada a referência a qualquer uma das farmacoceias de países terceiros, se a substância não estiver descrita nem na farmacoceia europeia, nem na farmacoceia nacional em questão ; neste caso, a monografia utilizada será então apresentada e acompanhada, se for caso disso, por uma tradução feita sob a responsabilidade do requerente.

Os corantes devem, em todos os casos, obedecer às prescrições da Directiva 78/25/CEE.

Os ensaios de rotina a efectuar em cada lote de matérias-primas devem ser declarados no pedido de autorização de colocação no mercado. Estes ensaios devem permitir comprovar que cada lote de matérias-primas corresponde às exigências de qualidade da monografia da farmacoceia correspondente.

Caso uma especificação de uma monografia da farmacoceia europeia ou da farmacoceia nacional de um Estado-membro não seja suficiente para garantir a qualidade do produto, as autoridades competentes podem exigir do responsável pela colocação no mercado indicações específicas mais adequadas.

### 2. Matérias-primas não inscritas numa farmacoceia

Os componentes que não constem de nenhuma farmacoceia serão objecto de uma monografia relativa a cada um das seguintes rubricas :

- a) A denominação da substância, que corresponde às exigências do n.º 2 da secção A, será completada pelos sinónimos, quer comerciais, quer científicos ;
- b) A descrição da substância, conforme à que é utilizada para a redacção de um artigo da farmacoceia europeia, será acompanhada de todas as justificações necessárias, nomeadamente no que respeita à estrutura molecular, se for caso disso ; esta deve então ser acompanhada da indicação sumária do modo de fabrico sintético ; no que diz respeito aos produtos que apenas possam ser definidos pelo seu modo de preparação, este deve ser suficientemente pormenorizado para caracterizar um produto invariável quanto à sua composição e aos seus efeitos ;
- c) Os meios de identificação podem ser divididos em técnicas completas, tal como foram utilizadas aquando da preparação do medicamento, e em ensaios que devem ser efectuados por rotina ;
- d) Os ensaios de pureza são descritos em função do conjunto das impurezas previsíveis, nomeadamente das que podem ter um efeito nocivo, e, se necessário, daquelas que, tendo em conta a associação medicamentosa que é objecto do pedido, possam apresentar uma influência desfavorável sobre a estabilidade do medicamento ou perturbar os resultados analíticos ;

- e) A ou as técnicas de dosagem serão pormenorizadas a fim de poderem ser reproduzidas aquando dos controlos efectuados a pedido das autoridades competentes ; o material especial que possa ser utilizado será objecto de uma descrição suficiente, eventualmente com um esquema, e a fórmula dos reagentes de laboratório será completada, se necessário, pelo modo de preparação.

O desvio-padrão do método, a sua fidelidade e os limites de aceitação dos resultados serão especificados e, eventualmente, justificados, tendo em conta as possibilidades e a evolução dos conhecimentos científicos.

No que diz respeito aos produtos complexos de origem vegetal ou animal, é necessário distinguir o caso em que acções farmacológicas múltiplas tornam necessário um controlo químico, físico ou biológico dos principais constituintes, e o caso dos produtos que abrangem um ou vários grupos de princípios de actividade análoga, para os quais se pode admitir um método global de dosagem ;

- f) Serão apresentadas as eventuais precauções especiais de armazenagem bem como, se necessário, os prazos de conservação da matéria-prima.

#### D. CONTROLOS DURANTE O FABRICO

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização por força do disposto nos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE incluem, nomeadamente, os que se referem aos controlos que podem ser efectuados sobre os produtos intermédios do fabrico, com o fim de assegurar que são constantes as características tecnológicas e a regularidade do fabrico.

Estes ensaios são indispensáveis para permitir o controlo da conformidade do medicamento com a fórmula quando, a título excepcional, o requerente apresentar uma técnica de ensaio analítico do produto acabado que não inclua a dosagem da totalidade dos princípios activos (ou constituintes do excipiente submetidos às mesmas exigências que os princípios activos).

Acontece o mesmo quando as verificações efectuadas durante o fabrico condicionarem o controlo da qualidade do produto acabado, nomeadamente no caso em que o medicamento é definido principalmente pelo seu processo de preparação.

#### E. CONTROLOS DO PRODUTO ACABADO

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização por força do disposto nos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE incluem, nomeadamente, os que se referem aos controlos efectuados no produto acabado. Serão fornecidos em conformidade com as disposições seguintes .

#### 1. Características gerais das diversas formas farmacêuticas

Certos controlos das características gerais de um produto que podem ser efectuados durante o fabrico constarão, obrigatoriamente, dos ensaios do produto acabado.

A título indicativo e sem prejuízo das eventuais disposições da farmacopeia europeia ou das farmacopeias nacionais dos Estados-membros, as características gerais que devem ser verificados para diversas formas farmacêuticas são referidos no ponto 5.

Estes controlos incidem, sempre que tal for necessário, sobre a determinação dos pesos médios e dos desvios máximos, sobre os ensaios mecânicos, físicos ou microbiológicos, sobre os caracteres organolépticos tais como limpidez, cor, sabor, sobre as características físicas tais como densidade, pH, índice de refração, etc. Devem ser definidas pelo requerente as normas e limites para cada uma destas características, em cada caso especial.

#### 2. Identificação e dosagem do ou dos princípios activos

A exposição da técnica analítica do produto acabado descreverá, com especificações suficientes para que possam ser directamente reproduzidos, os métodos utilizados para a identificação e a dosagem do ou dos princípios activos, quer numa amostra média representativa do lote de fabrico, quer num certo número de doses unitárias consideradas individualmente.

Em qualquer caso, os métodos devem corresponder ao estado de progresso científico e fornecer dados precisos e justificações relativamente aos desvios-padrão, à fidelidade do método analítico e aos desvios máximos toleráveis.

Em certos casos excepcionais de misturas particularmente complexas, nas quais a dosagem de princípios activos, numerosos ou em fraca proporção, exigiria pesquisas delicadas dificilmente aplicáveis a cada lote de fabrico, permite-se que um ou vários princípios activos não sejam doseados no produto acabado, com a condição expressa de que as dosagens sejam efectuadas sobre produtos intermédios do fabrico ; esta derrogação não pode ser extensiva à caracterização das referidas substâncias. Esta técnica simplificada será então completada por um método de avaliação quantitativa que permita às autoridades competentes mandar verificar se o medicamento comercializado está conforme com a fórmula.

Uma avaliação da actividade biológica é obrigatória quando os métodos físico-químicos forem insuficientes para esclarecer sobre a qualidade do produto. Quando as indicações fornecidas na secção B mostrarem uma sobredosagem importante de princípio activo no fabrico do medicamento, a descrição dos métodos de controlo do

produto acabado incluirá, se for caso disso, o estudo químico, até mesmo tóxico-farmacológico da alteração sofrida por esta substância com, eventualmente, caracterização ou dosagem dos produtos de degradação.

### 3. Identificação e dosagem dos constituintes do excipiente

Serão obrigatoriamente objecto de um ensaio limite superior os constituintes do excipiente abrangidos pela regulamentação das substâncias tóxicas ou que sejam utilizadas como conservantes ; por outro lado, serão objecto de dosagem os que sejam susceptíveis de actuar sobre as funções orgânicas.

A técnica apresentada para a identificação dos corantes deve permitir verificar se os mesmos são autorizados por força da Directiva 78/25/CEE.

Em caso de necessidade, os outros constituintes do excipiente serão objecto de uma caracterização.

### 4. Ensaio de inocuidade

Independentemente dos ensaios tóxico-farmacológicos apresentados com o pedido de autorização de colocação no mercado, constarão do processo analítico controlos de inocuidade (toxicidade anormal) ou de tolerância local sobre o animal, sempre que devem ser efectuados por rotina para verificar a qualidade do medicamento.

### 5. Características gerais que devem ser sistematicamente verificadas nos medicamentos, de acordo com a forma farmacêutica que os mesmos apresentem

As exigências a seguir referidas são-no a título indicativo e sem prejuízo das eventuais indicações da farmacopeia europeia ou das farmacopeias nacionais dos Estados-membros.

- *comprimidos e pílulas* : cor, peso e desvios tolerados de peso unitário ; se necessário, tempo de desagregação com método de determinação,
- *comprimidos revestidos* : cor, tempo de desagregação com método de determinação ; peso dos comprimidos acabados ; peso do núcleo e desvios tolerados de peso unitário,
- *cápsulas e cápsulas gelatinosas* : cor, tempo de desagregação com método de determinação ; aspecto e peso do conteúdo com desvios tolerados de peso unitário,
- *preparações ácido-resistentes (comprimidos, cápsulas, cápsulas gelatinosas, granulados)* : além das exigências especiais de cada forma farmacêutica, as indicações referentes ao tempo de

resistência e ao tempo de desagregação nas condições de acidez variáveis (com diferentes pH), com método de determinação,

- *preparações com revestimento protector especial (comprimidos, cápsulas, cápsulas gelatinosas, granulados)* : além das exigências específicas de cada forma farmacêutica, verificação da eficácia do revestimento tendo em vista alcançar o fim procurado,
- *preparações com libertação progressiva do princípio activo* : além das exigências específicas para cada forma farmacêutica, exigências relativas à libertação progressiva com método de determinação,
- *hóstias, pacotes e saquinhos* : natureza e peso do conteúdo e desvios tolerados de peso unitário,
- *preparações injectáveis* : cor, volume do conteúdo e desvios tolerados para este volume ; pH, limpidez dos solutos, tamanho limite das partículas para as suspensões ; controlo da esterilidade, com descrição do método e, se necessário, ensaio de aprotogenicidade, com descrição do método,
- *ampolas com conteúdo sólido* : quantidade de medicamento por ampola e limites autorizados de variação de peso ; ensaios e exigências de esterilidade,
- *ampolas bebíveis* : cor, aspecto, volume do conteúdo e desvios tolerados,
- *pomadas, cremes, etc.* : cor e consistência ; pesos e margens tolerados ; natureza do recipiente ; controlo microbiológico em certos casos,
- *suspensões* : cor ; quando houver formação de depósito, facilidade de reposição em suspensão,
- *emulsões* : cor, tipo, estabilidade,
- *supositórios, lápis e preparações para introduzir na cavidade uterina* : cor, peso e desvios tolerados de peso unitário ; temperatura de fusão ou tempo de desagregação, com descrição do método,
- *aerossóis* : descrição do recipiente e da válvula, com indicações precisas sobre o débito ; dimensão limite das partículas quando o medicamento se destinar a inalação,
- *colírios, pomadas oftálmicas, banhos oculares* : cor, aspecto, controlo de esterilidade com descrição do método ; se for caso disso, limpidez ou tamanho limite das partículas para as suspensões, determinação do pH,
- *xaropes, solutos, etc.* : cor, aspecto,
- *misturas prévias para alimentos medicamentosos* : além das exigências específicas de cada forma farmacêutica, todas as indicações úteis sobre as características da mistura prévia que possam permitir a preparação de um alimento medicamentoso suficientemente homogéneo e suficientemente estável,
- *preparações destinadas a ser administradas no interior da mama pelo canal do mamilo* : cor, consistência ; peso do

conteúdo e, para os produtos apresentados em dose unitária injectável, peso utilizável com desvio tolerável; controlo de esterilidade; determinação do pH.

#### F. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força dos pontos 6 e 9 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, serão fornecidos de acordo com as indicações seguintes:

O requerente é obrigado a descrever as investigações que permitiram determinar o prazo de validade proposto; no caso de misturas prévias para alimentos medicamentosos, é conveniente fornecer igualmente, se necessário, as indicações que dizem respeito ao prazo

de validade dos alimentos medicamentosos fabricados a partir destas misturas prévias, de acordo com o modo de emprego recomendado.

Quando um produto acabado for susceptível de originar produtos tóxicos de degradação, o requerente deve assinalá-los, indicando os métodos de caracterização ou de dosagem.

As conclusões devem incluir os resultados das análises que justificam o prazo de validade proposto em condições normais ou, se for caso disso, em condições especiais de conservação.

Um estudo da interacção do medicamento e do recipiente será apresentado em todos os casos em que se possa prever um risco deste género, nomeadamente quando se tratar de preparações injectáveis ou de aerossóis para uso interno.

### PARTE II

#### ENSAIOS TOXICOLÓGICOS E FARMACOLÓGICOS

A protecção do animal enquanto ser vivo deve ser tomada em consideração; porém, reconhece-se que, no que diz respeito aos medicamentos veterinários, são aceitáveis uma certa toxicidade e um certo risco para o animal, desde que esta toxicidade não tenha consequências para o homem, e quando o tratamento do animal se justificar pelo efeito terapêutico e/ou económico.

As informações e documentos que devem ser juntos ao pedido de autorização, por força do disposto no ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, serão apresentados em conformidade com o disposto nos Capítulos I e II.

tares obtidos a partir deste animal, quais são os eventuais efeitos nocivos destes últimos para o homem e os seus inconvenientes para a transformação industrial dos géneros alimentícios.

Todos os resultados devem ser fidedignos e generalizáveis. Na medida em que tal se justificar, serão utilizados sistemas matemáticos e estatísticos para a elaboração dos métodos experimentais e a apreciação dos resultados. Para além disso, é necessário esclarecer os clínicos sobre a possibilidade de utilizar o produto em terapêutica e sobre os riscos relacionados com a sua utilização.

### CAPÍTULO I

#### CONDUÇÃO DOS ENSAIOS

##### A. INTRODUÇÃO

Os ensaios toxicológicos e farmacológicos devem evidenciar:

1. Os limites de toxicidade do medicamento e seus eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização previstas no animal, devendo estes ser calculados em função da gravidade do estado patológico;
2. As suas propriedades farmacológicas em relação qualitativa e quantitativa com a utilização recomendada no animal;
3. Em que medida e durante quanto tempo após a utilização deste medicamento no animal existem resíduos nos produtos alimen-

##### B. ESTUDO DA TOXICIDADE

###### 1. Toxicidade por administração única

Por prova de toxicidade por administração única entende-se o estudo qualitativo e quantitativo dos fenómenos tóxicos que podem resultar após administração única da ou das substâncias activas contidas no medicamento, nas proporções em que as referidas substâncias estão presentes no próprio medicamento.

Sempre que tal se considere necessário, o produto na sua forma farmacêutica real será submetido a uma prova de toxicidade aguda.

A prova de toxicidade por administração única deve ser efectuada em pelo menos duas espécies de mamíferos de origem definida e, normalmente, por duas vias de administração pelo menos. O estudo em duas espécies de mamíferos pode ser substituído pelo estudo numa espécie de mamífero e numa espécie animal de uma outra classe à qual o medicamento é destinado. Uma das formas de admi-

nistração deve ser idêntica ou semelhante à que foi recomendada para o animal de destino e a outra forma de administração deve ser feita por uma via que assegure a assimilação do produto. O estudo deve ser efectuado num número igual de animais machos e fêmeas.

Este estudo descreverá os sintomas observados, incluindo os fenómenos locais, e fornecerá, na medida do possível, a indicação da  $D L_{50}$  com os respectivos limites de confiança (95 %). A duração da observação dos animais será determinada pelo experimentador e não será inferior a uma semana.

No caso de associações de princípios activos, o estudo será efectuado de modo a verificar se há fenómenos de potencialização ou efeitos tóxicos novos.

## 2. Toxicidade por administração repetida

As provas de toxicidade por administração repetida têm por objectivo pôr em evidência as alterações funcionais e/ou anatómicas — patológicas subsequentes às administrações repetidas da substância activa ou da associação das substâncias activas examinadas e estabelecer as condições de aparecimento destas alterações em função da posologia.

De um modo geral, é desejável que se efectue pelo menos uma prova cuja duração dependa das condições de aplicação clínica e que tem por objectivo verificar os limites de inocuidade experimental do produto examinado durante o ensaio. O experimentador deve justificar o alcance e a duração dos ensaios, bem como as doses escolhidas.

Contudo, se o experimentador responsável julgar conveniente não efectuar este exame por motivos relacionados, nomeadamente, com o modo de emprego do medicamento, deve fornecer uma justificação adequada para tal decisão.

As experimentações por administrações repetidas devem ser efectuadas em duas espécies de mamíferos, uma das quais não deve fazer parte da ordem dos roedores. O estudo em duas espécies de mamíferos pode ser substituído pelo estudo numa espécie de mamífero e numa outra espécie animal à qual o medicamento é destinado. A escolha da ou das vias de administração deve ter em conta as que estão previstas para a utilização terapêutica e as possibilidades de assimilação. O modo e o ritmo das administrações e a duração dos ensaios devem ser claramente indicados.

É útil escolher a dose mais elevada, de modo a fazer aparecer efeitos nocivos, as doses inferiores permitirão assim determinar a margem de tolerância do novo produto no animal.

A apreciação dos efeitos tóxicos será feita com base no exame do comportamento, do crescimento, da fórmula sanguínea e das provas funcionais, especialmente as que se relacionam com os órgãos excretórios, bem como eventualmente com base nas informações da autópsia acompanhadas dos exames histológicos correspondentes.

O tipo e a extensão de cada categoria de exame serão escolhidos tendo em conta a espécie animal utilizada e o estado dos conhecimentos científicos.

No caso de novas associações de substâncias já conhecidas e estudadas segundo o disposto na presente directiva, os ensaios por administração repetida podem, quando o experimentador tiver fornecido motivos que tal justifiquem, ser simplificados de uma forma adequada, excepto no caso em que o exame da toxicidade tenha revelado fenómenos de potencialização ou efeitos tóxicos novos. São consideradas como substâncias já conhecidas e estudadas de acordo com as presentes disposições as substâncias que se tenham revelado como não nocivas no decurso de uma utilização muito ampla na terapêutica humana ou animal durante pelo menos três anos e após exames controlados.

## 3. Tolerância no animal a que se destina

Este estudo deve ser efectuado em todas as espécies animais a que o medicamento se destina. Tem por objectivo realizar, na ou nas espécies animais a que o medicamento se destina, ensaios de tolerância local e geral, permitindo determinar uma dose tolerada suficientemente ampla para estabelecer uma margem de segurança adequada e os sintomas clínicos de intolerância pela ou pelas vias recomendadas, na medida em que seja possível obter tais sintomas através de um aumento da dose terapêutica. O protocolo das experimentações deve incluir um máximo de especificações no que respeita aos efeitos farmacológicos esperados e aos efeitos secundários indesejáveis, que devem ser avaliados, tendo em conta o valor eventualmente muito elevado dos animais de experiência.

O medicamento será administrado pelas vias adequadas para fazer aparecer os efeitos farmacológicos procurados.

No caso em que os ensaios devam ser realizados em animais cujo preço unitário seja elevado, a experimentação pode ser efectuada utilizando o método sequencial descrito em apêndice.

## 4. Toxicidade fetal

Este estudo consiste em examinar os fenómenos tóxicos e abortiferos que é possível observar no produto da concepção, quando o medicamento examinado for igualmente destinado a ser administrado à fêmea durante o período de gestação. Quando os estudos experimentais realizados relativamente aos efeitos dos resíduos revelarem manifestações de toxicidade fetal ou quando outras observações efectuadas independentemente destes estudos suscitarem dúvidas sobre este assunto, podem ser exigidos ensaios sobre o animal de destino. Estes ensaios podem ser efectuados no âmbito dos ensaios clínicos.

## 5. Exame da função reprodutora

Se os resultados das outras experimentações efectuadas revelarem elementos que possam fazer suspeitar de alterações da fecundidade

do macho ou da fêmea, ou de efeitos nefastos para a descendência, a função reprodutora deve ser controlada de uma forma adequada. Um excipiente utilizado pela primeira vez no domínio farmacêutico é considerado como um princípio activo.

## C. ESTUDO DAS PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 1. Farmacodinamia

Entende-se por farmacodinamia o estudo das variações provocadas pelo medicamento nas funções do organismo, quer estas sejam normais ou alteradas experimentalmente.

Este estudo deve ser efectuado de acordo com dois princípios distintos.

Por um lado, este estudo deve descrever de forma adequada as acções que estão na base das aplicações práticas recomendadas, exprimindo os resultados sob forma quantitativa (curvas dose-efeito, tempo-efeito, ou outras) e, na medida do possível, em comparação com um produto cuja actividade seja bem conhecida. Se um produto for apresentado como tendo um coeficiente terapêutico superior, a diferença deve ser demonstrada e ser estatisticamente significativa.

Por outro lado, o experimentador deve fornecer uma apreciação farmacológica geral da substância, tendo em vista especialmente a possibilidade de efeitos secundários. Em geral, convém investigar as principais funções, e esta investigação deve ser ainda mais aprofundada quando as doses susceptíveis de provocar estes efeitos secundários se aproximarem das doses que produzem os efeitos terapêuticos para os quais o produto é proposto.

As técnicas experimentais, quando não forem habituais, devem ser descritas de modo a poderem ser reproduzidas e o experimentador deve demonstrar a sua validade. Os dados experimentais serão apresentados de modo explícito e, para certos tipos de ensaios, o seu significado estatístico será fornecido.

Salvo justificação adequada, deve ser igualmente investigada a eventual modificação quantitativa dos efeitos, resultante de uma repetição das doses.

As associações medicamentosas podem resultar ou de premissas farmacológicas ou de indicações clínicas. No primeiro caso, o estudo farmacodinâmico deve evidenciar as interacções que tornam a associação recomendável para o uso clínico. No segundo caso, em que a justificação científica da associação medicamentosa resulta da experimentação clínica, deve ser investigado se os efeitos esperados da associação podem ser evidenciados no animal e, no mínimo, deve ser controlada a importância dos efeitos colaterais. Se uma associação incluir uma nova substância activa, esta última deve ter sido objecto de um estudo prévio aprofundado.

### 2. Farmacocinética

Entende-se por farmacocinética o destino que as substâncias têm no organismo. A farmacocinética inclui o estudo da absorção, da distribuição, da biotransformação (ou metabolismo) e da eliminação dos produtos.

O estudo destas diferentes fases pode ser efectuado com o auxílio de métodos físicos, químicos ou biológicos, bem como pela observação da própria actividade farmacodinâmica do medicamento.

As informações respeitantes à distribuição e à eliminação são necessárias para os produtos quimioterapêuticos (antibióticos, etc.) e para aqueles cujo uso se baseia em efeitos não farmacodinâmicos e em todos os casos em que as informações obtidas são indispensáveis para a dosagem no animal ou para a determinação dos resíduos nos géneros alimentícios.

No caso de associações novas de substâncias já conhecidas e estudadas de acordo com o disposto na presente directiva, as investigações farmacocinéticas não são exigidas se os efeitos toxicológicos e a experimentação clínica o justificarem. São assimiladas às substâncias já conhecidas e estudadas de acordo com as presentes normas as substâncias que, após exames controlados, se revelarem eficazes e não nocivas durante uma utilização muito extensa de, pelo menos, três anos em terapêutica humana ou animal.

## D. ESTUDO DOS RESÍDUOS

Para efeitos do disposto na presente directiva, entende-se por « resíduos » todos os princípios activos ou os seus metabolitos que subsistam nas carnes ou outros géneros alimentícios provenientes do animal ao qual tenha sido administrado o medicamento em causa.

O estudo dos resíduos tem por objectivo determinar se, e eventualmente em que condições e em que medida, subsistem resíduos nos géneros alimentícios que provêm dos animais tratados, bem como os períodos de espera que devem ser respeitados para eliminar um risco para a saúde humana e/ou inconvenientes para a transformação industrial dos géneros alimentícios.

A apreciação de perigo apresentado pelos resíduos implica a determinação da presença eventual dos resíduos nos animais tratados nas condições normais de utilização do medicamento e o estudo dos efeitos destes resíduos.

### 1. Determinação dos resíduos

A determinação dos resíduos será efectuada tendo em conta, nomeadamente, os resultados dos ensaios farmacocinéticos. Em tempos variáveis, após a última administração do medicamento ao animal em experiência, serão determinadas as quantidades de resíduos presentes com o auxílio de métodos físicos, químicos ou biológicos adequados; devem ser referidas com precisão as modalidades técnicas, a segurança e a sensibilidade dos métodos utiliza-

dos. Os resultados devem ser verificados na medida do possível, se tal tiver um valor prático, pelo menos por exame dos animais doentes aos quais este medicamento é aconselhado.

É indispensável propor modalidades de verificação praticáveis no exame de rotina e cujo nível de sensibilidade permita determinar com certeza, nos produtos comestíveis de origem animal, concentrações de resíduos cujo efeito nocivo para a saúde seja de reexaminar.

## 2. Estudo dos efeitos dos resíduos

### a) Toxicidade dos resíduos por via oral

O estudo da toxicidade dos resíduos por via oral será conduzido de maneira diferente conforme se tratar de um medicamento eliminado sem transformação, ou de um medicamento metabolizado. No primeiro caso, é possível trabalhar directamente sobre o medicamento. No segundo caso, é necessário trabalhar do mesmo modo sobre os principais metabolitos que se encontram principalmente nos géneros alimentícios. Quando aqueles não puderem ser isolados ou sintetizados, o estudo da toxicidade deve ser efectuado de um modo diferente; nestes casos, pode-se recorrer ao estudo da « toxicidade de reserva ».

As experimentações devem ser efectuadas por via oral em duas espécies de mamíferos, das quais uma não deve pertencer à ordem dos roedores. A sua duração habitual é de três a seis meses. Se se trabalhar directamente sobre o medicamento ou sobre um metabolito, as doses devem ser estabelecidas tendo em conta os resíduos efectivamente presentes, e escolhidas, de modo que a dose mais elevada provoque, na medida do possível, o aparecimento de efeitos nocivos; as doses inferiores permitirão então situar a margem de tolerância no animal. Se se proceder ao estudo da « toxicidade de reserva », a progressão crescente das doses será limitada pela quantidade dos resíduos realmente presentes.

A apreciação dos efeitos tóxicos será feita com base no exame de comportamento, do crescimento, da fórmula sanguínea e das provas funcionais, particularmente as que se referem aos órgãos excretores, bem como na base dos relatórios da autópsia acompanhados dos exames histológicos correspondentes. O tipo e a extensão de cada categoria de exames serão escolhidos tendo em conta a espécie animal utilizada e o estado dos conhecimentos científicos;

### b) Outros efeitos dos resíduos por via oral

Os efeitos dos resíduos sobre as funções reprodutoras devem ser controlados nos roedores dos dois sexos.

São indispensáveis experimentações para revelar efeitos cancerígenos:

#### 1. Para as substâncias que apresentem uma estreita analogia química

com compostos reconhecidos como cancerígenos ou cocancerígenos,

2. Para as substâncias que, aquando do estudo de toxicidade por administração repetida, tiverem provocado manifestações suspeitas,
3. Quando o estudo dos efeitos mutagénicos apresentar resultados que indicam a possibilidade de um efeito cancerígeno.

São indispensáveis experimentações, de modo a revelar efeitos teratogénicos:

1. Para as substâncias que apresentem uma estreita analogia química com produtos reconhecidos como teratogénicos;
2. Para as substâncias que, aquando do estudo dos efeitos sobre as funções reprodutoras, tiverem provocado manifestações suspeitas;
3. Para as moléculas novas que apresentem uma estrutura química sem analogia com os produtos conhecidos.

O estudo dos efeitos teratogénicos deve ser efectuado em pelo menos duas espécies de animais: o coelho (de uma raça sensível a substâncias reconhecidas como tendo uma toxicidade fetal) e a ratana ou o rato (indicando a estirpe). As modalidades da experiência (número de animais, doses, momento de administração e critérios de avaliação dos resultados) serão determinados tomando em consideração o estado dos conhecimentos científicos no momento da apresentação do processo e do nível de significado estatístico que os resultados devem alcançar.

Para além disso, é necessário o estudo dos efeitos mutagénicos efectuado através de um teste adequado (por exemplo Ames-Test) para a avaliação dos riscos. É desejável o estudo dos fenómenos de alergia.

### c) Inconvenientes para a transformação industrial dos géneros alimentícios

Em certos casos, pode ser necessário proceder a experimentações que permitam determinar se os resíduos apresentam inconvenientes para os processos tecnológicos, aquando da transformação industrial dos géneros alimentícios.

## 3. Derrogações

O estudo dos efeitos dos resíduos, em conformidade com as alíneas a), b) e c), não é necessário se se verificar que o medicamento é rápida e completamente eliminado, ou se a sua utilização for ocasional. Nestes casos, o prazo de espera será fixado em função das informações disponíveis, de modo que nenhum perigo seja de reexaminar para os consumidores dos géneros alimentícios.

### E. MEDICAMENTOS PARA USO TOPICO

No caso em que um medicamento seja destinado ao uso tópico, a absorção sistémica deve ser estudada no animal de destino. Se se comprovar que a absorção sistémica é irrelevante, os ensaios de toxicidade por administração repetida, os ensaios de toxicidade fetal e o controlo da função reprodutora referidos nas alíneas 2, 4 e 5 da secção B podem ser suprimidos.

Se o medicamento for absorvido sistemicamente em quantidade significativa, no que respeita aos resíduos ou à farmacodinamia (concentração) ou se for de esperar, nas condições de utilização previstas, uma ingestão oral do medicamento pelo animal, o medicamento deverá ser estudado em conformidade com as prescrições das secções B, C e D.

Em todos os casos, devem ser efectuados após aplicação repetida ensaios de tolerância local que incluam controlos histológicos. Quando exista a possibilidade de um medicamento que não é absorvido sistemicamente passar para um produto alimentar proveniente do animal tratado (implantes mamários, etc.), é necessário efectuar sempre a pesquisa dos resíduos em conformidade com a secção D.

### F. RESISTÊNCIA

É conveniente fornecer os dados relativos ao aparecimento de organismos resistentes no caso de medicamentos (nomeadamente antimicrobianos) utilizados para a prevenção ou tratamento das doenças infecciosas nos animais.

## CAPÍTULO II

### APRESENTAÇÃO DAS INFORMAÇÕES E DOS DOCUMENTOS

Como em qualquer trabalho científico, o processo das experimentações toxicológicas e farmacológicas deve incluir :

- a) Um prefácio que permita situar o assunto, acompanhado eventualmente dos dados bibliográficos úteis ;
- b) Um plano experimental detalhado justificando a ausência eventual de certos ensaios acima referidos, uma descrição dos métodos seguidos, dos aparelhos e do material utilizados, da espécie, da raça ou da estirpe dos animais, da sua origem, do seu número e das condições de ambiente e de alimentação, especificando, nomeadamente, se estão isentos de germes patogénicos específicos (S P F) ou tradicionais ;
- c) Todos os resultados obtidos, favoráveis e desfavoráveis, os dados originais pormenorizados de modo a permitir a sua apreciação crítica, independentemente da interpretação que lhes dê o autor ; a título explicativo e exemplificativo, os resultados podem ser acompanhados de documentos que reproduzam traçados quimográficos, de microfotografias, etc. ;
- d) Uma apreciação estatística dos resultados quando a programação dos ensaios a torne necessária, e da variabilidade ;
- e) Uma discussão objectiva dos resultados obtidos, fornecendo conclusões relativamente às propriedades toxicológicas e farmacológicas do produto, às suas margens de segurança no animal em estudo e no animal de destino e os eventuais efeitos secundários, no âmbito da sua aplicação, às doses activas e às possíveis incompatibilidades ;
- f) Informações que indiquem se as substâncias contidas no medicamento são utilizadas como medicamento na medicina humana ; neste caso é conveniente fazer um relatório de todos os efeitos verificados (incluindo os efeitos secundários) no homem e a causa dos mesmos, na medida em que possam ter importância para a apreciação do medicamento veterinário, tendo em conta, eventualmente, resultados de ensaios ou documentos bibliográficos ; quando substâncias contidas no medicamento não forem ou já não sejam utilizadas como medicamento na medicina humana, é conveniente indicar as razões de tal facto ;
- g) Uma descrição pormenorizada e uma discussão aprofundada dos resultados do estudo sobre a presença eventual de resíduos nos géneros alimentícios e a apreciação dos perigos que apresentam para o homem. É conveniente tomar em consideração todos os elementos que possam ter uma certa importância, nomeadamente no que respeita aos hábitos alimentares e à taxa de contaminação por substâncias estranhas, resultante do meio ambiente. Esta descrição deve permitir, para cada aplicação aconselhada, formular propostas relativamente aos prazos de espera que devem ser fixados com uma margem de segurança adequada, de modo que já não subsista qualquer resíduo nos géneros ou, se tal for impossível, de modo que seja eliminado todo o perigo para o homem através da aplicação de critérios de apreciação reconhecidos internacionalmente : dose sem efeito no animal, dose diária aceitável (D D A), margem de segurança 1 :100 ou 1 :100 segundo as informações disponíveis, etc. ;
- h) Todos os elementos necessários para esclarecer o melhor possível o clínico sobre a utilidade do produto proposto ; a discussão será completada por sugestões relativas aos efeitos secundários e às possibilidades de tratamento das intoxicações agudas no animal de destino ;
- i) Um resumo e referências bibliográficas pormenorizadas.

## PARTE III

## ENSAIOS CLÍNICOS

As informações e documentos que devem ser anexados ao pedido de autorização, por força do disposto no ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, serão fornecidos em conformidade com os Capítulos I e II.

## CAPÍTULO I

## CONDUÇÃO DOS ENSAIOS

Os ensaios clínicos têm como finalidade pôr em evidência ou verificar o efeito terapêutico do medicamento, referir com precisão as indicações e contra-indicações de acordo com a espécie e a idade, as modalidades de utilização, os efeitos secundários eventuais e a inocuidade nas condições normais de utilização.

Os ensaios clínicos devem ser precedidos de ensaios toxicológicos e farmacológicos suficientes, efectuados de acordo com o disposto na presente directiva e, quando possível, de ensaios efectuados de preferência sobre a ou as espécies animais a que o medicamento se destina. O experimentador deve tomar conhecimento das conclusões destes ensaios preliminares.

Na medida do possível, os ensaios devem ser conduzidos utilizando animais testemunha (ensaios clínicos controlados); se tal se justificar economicamente, é conveniente comparar o efeito (terapêutico) obtido tanto com os resultados de ensaios com « placebo » como com os verificados na ausência de tratamento e/ou após medicação com um produto já utilizado e cujo efeito terapêutico é conhecido. Devem ser indicados todos os resultados obtidos, tanto positivos como negativos.

Devem ser referidos os métodos utilizados para estabelecer o diagnóstico. Os resultados devem ser apresentados recorrendo a critérios quantitativos ou a critérios convencionais (sistema das cruzes, etc.).

## CAPÍTULO II

## INFORMAÇÕES E DOCUMENTOS

As informações fornecidas relativamente aos ensaios clínicos devem ser suficientemente pormenorizadas para permitir uma apreciação objectiva.

## 1. Fichas de observações clínicas

Todas as informações devem ser fornecidas por cada um dos experimentadores através de fichas de observações clínicas individuais para os tratamentos individuais, e colectivas para os tratamentos colectivos.

As informações fornecidas serão apresentadas do modo seguinte :

a) Nome, morada, função, títulos universitários do experimentador ;

b) Lugar e data do tratamento efectuado, bem como nome e morada do proprietário dos animais ;

c) Para os tratamentos individuais e, na medida em que sejam efectuados, para os tratamentos colectivos, a identificação completa dos animais que são objecto do ensaio, nome ou número de matrícula, espécie, raça ou estirpe, idade, peso, sexo (para as fêmeas, indicar o estado de gestação, lactação, postura, etc.) ;

d) Modo de criação e de alimentação, com indicação da natureza e da quantidade dos aditivos eventualmente contidos nos alimentos ;

e) Anamnese tão completa quanto possível ; aparecimento e evolução das eventuais doenças intercorrentes ;

f) Diagnóstico e meios utilizados para o estabelecer ;

g) Sintomas e gravidade da doença, se possível segundo os critérios convencionais (sistema das cruzes, etc.) ;

h) Posologia do medicamento, modo e via de administração, frequência da administração e, eventualmente, precauções tomadas aquando da administração (duração da injeção, etc.) ;

i) Duração do tratamento e período de observação subsequente ;

j) Todos os pormenores sobre os medicamentos, para além do que está a ser ensaiado, administrados no decurso do período de exame, quer previamente, quer simultaneamente com o produto testado e, neste último caso, sobre as interacções verificadas ;

k) Todos os resultados dos ensaios clínicos (incluindo os resultados desfavoráveis ou negativos) com indicação completa das observações clínicas e dos resultados dos testes objectivos de actividade (análises de laboratório, provas funcionais) necessários para a apreciação do pedido ; devem ser indicados os métodos seguidos, bem como o significado dos diversos desvios observados (diferenças no método, diferenças individuais, influência da medicação) ; a demonstração do efeito farmacodinâmico no animal não é suficiente, por si só, para justificar conclusões quanto a um eventual efeito terapêutico ;

l) Todas as informações sobre os efeitos secundários observados, nocivos ou não, bem como as medidas tomadas em consequência desse facto ; a relação de causa a efeito deve, se possível, ser estudada ;

m) Incidência sobre as funções dos animais (por exemplo, postura, lactação, fecundidade) ;

n) Conclusão para cada caso especial ou, no caso de tratamentos colectivos, para cada caso colectivo.

Se faltar uma ou várias das informações mencionadas nas alíneas a) a n) deve apresentar-se uma justificação ;

Quando, para certas indicações terapêuticas, o requerente puder demonstrar que não está em condições de apresentar informações completas sobre o efeito terapêutico, porque :

- a) As indicações previstas para os medicamentos em causa se apresentam tão raramente que não se pode razoavelmente pedir ao requerente que forneça as informações completas ;
- b) O estado actual do conhecimento científico não permite dar informações completas,

a autorização de colocação no mercado pode ser emitida com as seguintes reservas :

- a) O medicamento em questão só pode ser dispensado por prescrição veterinária e, em determinados casos, a sua administração só pode ser feita sob rigoroso controlo veterinário ;
- b) A literatura e qualquer outra informação devem chamar a atenção do veterinário para o facto de não existirem ainda informações suficientes quanto a determinados aspectos expressamente referidos do medicamento em questão.

O responsável pela colocação no mercado do medicamento veterinário tomará todas as medidas adequadas para garantir que os documentos originais que tenham servido de base às informações fornecidas sejam conservados durante pelo menos cinco anos a contar da data da transmissão do processo à autoridade competente.

## 2. Resumo e conclusões

As observações clínicas referidas no n.º 1 devem ser resumidas, recapitulando os ensaios e os seus resultados e indicando nomeadamente :

- a) O número de animais tratados individual e colectivamente, com distribuição por espécie, raça, estirpe, idade e sexo ;
- b) O número de animais nos quais os ensaios foram interrompidos antes do termo, bem como o motivo desta interrupção ;
- c) Para os animais sob controlo, especificar se estes
  - não foram submetidos a qualquer terapêutica,
  - receberam um « placebo »,
  - receberam um medicamento com efeitos conhecidos ;
- d) A frequência dos efeitos secundários observados ;
- e) Observações relativas à incidência nas funções (por exemplo : postura, lactação, fecundidade) quando o medicamento se destina a ser aplicado em animais em relação aos quais o rendimento é um factor importante ;
- f) Indicações precisas sobre animais testados que apresentem riscos especiais, devido à sua idade, ao seu modo de criação ou de alimentação, ao seu destino ou cujo estado fisiológico ou patológico deva ser tomado em consideração ;
- g) Uma apreciação estatística dos resultados quando a programação dos ensaios a tornar necessária.

Por último, deve o experimentador apresentar conclusões gerais, pronunciando-se, no âmbito da experimentação, sobre a inocuidade nas condições normais de utilização, o efeito terapêutico do medicamento com todas as referências precisas e úteis sobre as indicações e contra-indicações, a posologia e a duração média do tratamento, bem como, se for caso disso, as interacções verificadas com outros medicamentos ou aditivos alimentares, as precauções especiais de utilização e os sinais clínicos de sobredosagem.

## Apêndice

### MÉTODO SEQUENCIAL

Este método consiste em calcular uma dose teórica não mortal para o animal em questão na base das doses farmacologicamente eficazes determinadas aquando dos ensaios experimentais do medicamento, e tendo em conta as doses máximas toleradas observadas aquando do estudo de toxicidade por administração única, em conformidade com o n.º 1 da secção B. Esta dose será então administrada a um animal que será observado com muita atenção a fim de obter um máximo de informações relativamente aos efeitos do medicamento. Se o animal não manifestar sintomas de intolerância, recomeçar-se-á a experiência num outro animal com uma dose mais forte, cujo nível se deixa ao critério do experimentador. Se o animal tolerar bem esta nova dose, prosseguir-se-á com a experiência com uma nova dose mais forte. O aparecimento — num dado momento — de sintomas de toxicidade permite descobrir a dose que não deve ser ultrapassada. Se o animal morrer, recomeça-se a experiência com uma dose mais fraca e assim por diante. Em todos os casos, importa determinar uma posologia única que permita obter o efeito farmacológico favorável, sem ser nociva para o animal.