

II

(Actos cuja publicação não é uma condição da sua aplicabilidade)

COMISSÃO

DIRECTIVA 92/18/CEE DA COMISSÃO

de 20 de Março de 1992

que altera o anexo da Directiva 81/852/CEE do Conselho, 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

A COMISSÃO DAS COMUNIDADES EUROPEIAS,

Tendo em conta o Tratado que institui a Comunidade Económica Europeia,

Tendo em conta a Directiva 81/852/CEE do Conselho, de 28 de Setembro de 1981, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários ⁽¹⁾, alterada pela Directiva 87/20/CEE ⁽²⁾,

Tendo em conta a Directiva 90/677/CEE do Conselho, de 13 de Dezembro de 1990, que alarga o âmbito de aplicação da Directiva 81/851/CEE, relativa à aproximação das legislações dos Estados-membros respeitantes aos medicamentos veterinários e que estabelece normas adicionais para medicamentos imunológicos veterinários ⁽³⁾, e, nomeadamente, o seu artigo 5º,

Considerando que, na sequência da adopção da Directiva 90/677/CEE, importa alterar o anexo da Directiva 81/852/CEE por forma a estabelecer os requisitos especiais aplicáveis aos ensaios de medicamentos imunológicos veterinários;

Considerando que importa igualmente adaptar ao progresso técnico os requisitos estabelecidos no anexo da Directiva 81/852/CEE;

Considerando que o disposto na presente directiva se encontra em conformidade com o parecer do Comité para a adaptação ao progresso técnico das directivas relativas à

supressão dos entraves técnicos às trocas comerciais no domínio dos medicamentos veterinários, instituído no artigo 2ºB da Directiva 81/852/CEE,

ADOPTOU A PRESENTE DIRECTIVA:

Artigo 1º

O anexo da Directiva 81/852/CEE passa a ter a redacção do anexo da presente directiva.

Artigo 2º

1. Os Estados-membros tomarão as medidas necessárias para dar cumprimento à presente directiva, o mais tardar até 1 de Abril de 1993. Do facto informarão imediatamente a Comissão.

2. Sempre que os Estados-membros adoptarem tais disposições, estas deverão incluir uma referência à presente directiva ou ser acompanhadas dessa referência aquando da sua publicação oficial. As modalidades dessa referência serão adoptadas pelos Estados-membros.

Artigo 3º

Os Estados-membros são os destinatários da presente directiva.

Feito em Bruxelas, em 20 de Março de 1992.

Pela Comissão

Martin BANGEMANN

Vice-Presidente

⁽¹⁾ JO nº L 317 de 6. 11. 1981, p. 16.

⁽²⁾ JO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 34.

⁽³⁾ JO nº L 373 de 31. 12. 1990, p. 26.

ANEXO

INTRODUÇÃO

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de comercialização nos termos do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE do Conselho ⁽¹⁾ devem ser apresentados em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atendendo às directrizes publicadas pela Comissão no volume V das *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia* («Informações aos requerentes de autorizações de comercialização de medicamentos veterinários nos Estados-membros da Comunidade Europeia»).

Ao constituírem o processo de pedido de autorização de comercialização, os requerentes devem atender às directrizes comunitárias relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários publicadas pela Comissão nas *Regras que regem os produtos farmacêuticos na Comunidade Europeia*.

Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis. Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos pertinentes respeitantes a qualquer teste ou ensaio do medicamento veterinário, ainda que incompleto ou

interrompido. Além disso, devem ser imediatamente enviadas às autoridades competentes quaisquer informações que não constem do pedido original pertinentes para a avaliação risco/benefício.

Os Estados-membros devem assegurar que todos os testes em animais decorram em conformidade com a Directiva 86/609/CEE do Conselho, de 24 de Novembro de 1986, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas dos Estados-membros respeitantes à protecção dos animais utilizados para fins experimentais e outros fins científicos ⁽²⁾.

O disposto no título I do presente anexo aplica-se aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários administrados com vista a criarem imunidade activa ou passiva ou ao diagnóstico do estado imunológico.

O disposto no título II do presente anexo aplica-se aos medicamentos veterinários administrados com vista a criarem imunidade activa ou passiva ou ao diagnóstico do estado imunológico, a seguir denominados «medicamentos imunológicos veterinários».

TÍTULO I

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS IMUNOLÓGICOS VETERINÁRIOS

PARTE I

RESUMO DO PROCESSO

A. DADOS ADMINISTRATIVOS

O medicamento veterinário objecto de pedido deve ser identificado através da respectiva denominação e da designação do(s) ingrediente(s) activo(s), bem como da dose e da forma farmacêutica, modo e via de administração e da descrição da apresentação final para venda do produto.

Deve-se indicar o nome e morada do requerente, bem como o do(s) fabricante(s) e instalações envolvidos nas várias fases de fabrico [incluindo o fabricante do produto acabado e o(s) fabricante(s) do(s) princípio(s) activo(s)] e, se aplicável, o nome e morada do importador.

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

Deve ser anexado aos dados administrativos um documento comprovativo de que o fabricante está autorizado a fabricar os medicamentos veterinários em questão, em conformidade com o artigo 24º da Directiva 81/851/CEE, bem como uma lista dos países em que foi concedida a autorização, cópias de todos os resumos das características do produto, em conformidade com o

artigo 5ºA da Directiva 81/851/CEE e na forma em que foram aprovados pelos Estados-membros e uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

B. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

O requerente deve propor um resumo das características do produto em conformidade com o artigo 5ºA da Directiva 81/851/CEE.

Além disso, o requerente deve fornecer uma ou mais amostras ou cópias do medicamento veterinário na forma em que é vendido.

C. RELATÓRIOS DOS PERITOS

Em conformidade com o artigo 7º da Directiva 81/851/CEE, devem ser apresentados relatórios de peritos relativos à documentação analítica, tóxico-farmacológica, de resíduos e clínica.

Os relatórios de peritos devem envolver uma avaliação crítica dos vários testes e/ou ensaios efectuados em conformidade com a presente directiva, bem como realçar todos os dados pertinentes para a avaliação. O perito deve indicar se, em sua opinião, a qualidade, segurança e eficácia do produto em questão se encontram salvas. Não se considera suficiente um resumo factual.

⁽¹⁾ JO nº L 317 de 6. 11. 1981, p. 1.

⁽²⁾ JO nº L 358 de 18. 12. 1986, p. 1.

Todos os dados importantes devem ser resumidos num apêndice ao relatório do perito, tanto quanto possível sob a forma de quadros ou gráficos. Do relatório do perito e dos resumos devem constar referências à informação contida na documentação de base.

Os relatórios dos peritos devem ser elaborados por pessoas adequadamente qualificadas e experientes. Devem ser assinados e datados pelo perito e conter em anexo uma descrição sucinta das habilitações, formação e experiência profissional do mesmo. Devem ser declaradas relações profissionais entre o perito e o requerente.

PARTE 2

TESTES ANALÍTICOS (FÍSICO-QUÍMICOS, BIOLÓGICOS OU MICROBIOLÓGICOS) DOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS IMUNOLÓGICOS VETERINÁRIOS

Todos os procedimentos analíticos devem corresponder aos progressos científicos do momento e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Todo(s) o(s) procedimento(s) analítico(s) deve(m) ser descrito(s) com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em testes de controlo efectuados a pedido da autoridade competente; quaisquer instrumentos ou equipamentos susceptíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo eventualmente esta descrição ser acompanhada por diagramas. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respectivo método de preparação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um Estado-membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de comercialização, por força do disposto no ponto 3 do segundo parágrafo do artigo 5.º da Directiva 81/851/CEE, deverão ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

1. Composição qualitativa

Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento, a designação ou descrição dos:

- princípio(s) activo(s),
- componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, correctivos do paladar, aromatizantes, etc.,
- componente(s) destinados a ser ingeridos ou administrados ao doente que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos — cápsulas, cápsulas de gelatina, etc.

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

2. Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do ponto 3, segundo parágrafo, do artigo 5.º da Directiva 81/851/CEE:

- 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 no cabeçalho da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão,
- no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum ou, caso não exista, a denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação internacional comum nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem ou do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos pertinentes,
- no que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela 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 tendo em vista a sua coloração ⁽¹⁾.

3. Composição quantitativa

3.1. Por forma a especificar a «composição quantitativa» dos princípios activos dos medicamentos, importa, dependendo da apresentação farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume de cada princípio activo.

Especificar-se-ão unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso a Organização Mundial de Saúde tenha definido uma dada unidade internacional de actividade biológica, dever-se-á utilizar a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de actividade biológica deve ser expressa por forma a que veicule informação desprovida de ambiguidades sobre a actividade da substância.

Sempre que possível, deve-se especificar a actividade biológica por unidade de massa ou volume.

Há que acrescentar a esta informação:

- no que respeita às preparações injectáveis, a massa ou unidades de actividade biológica de cada princípio activo contido no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável do produto, se aplicável após reconstituição,
- no que respeita aos medicamentos administrados em gotas, a massa ou unidades de actividade biológica de cada princípio activo contidas no número de gotas correspondente a 1 ml ou a 1 g da preparação,
- no que respeita aos xaropes, emulsões, granulados e outras apresentações terapêuticas que envolvam medidas, a massa ou unidade de actividade biológica de cada princípio activo por medida.

3.2. Os princípios activos presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser descritos quantitativamente através da respectiva massa total e, se necessário ou pertinente, através da massa das fracções activas da molécula.

⁽¹⁾ JO n.º L 11 de 14. 1. 1978, p. 18.

3.3. No que respeita aos medicamentos com um princípio activo objecto de um primeiro pedido de autorização de comercialização num dos Estados-membros, a composição quantitativa de um princípio activo que seja um sal ou hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa das fracções activas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos posteriormente utilizados nos Estados-membros deve ser expressa na mesma forma no que respeita ao mesmo princípio activo.

4. Desenvolvimento de medicamentos

A escolha da composição, constituintes e recipiente e a função prevista dos excipientes no produto acabado devem ser justificadas e apoiadas por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico.

B. DESCRIÇÃO DO MODO DE PREPARAÇÃO

A descrição do modo de preparação que acompanha o pedido de autorização, por força do ponto 4 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, deve ser redigida por forma a que constitua uma sequência adequada da natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

- a menção das diversas fases de fabrico, por forma a que se possa apreciar se os processos empregados na obtenção das formas farmacêuticas eram susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as precauções a adoptar para garantir a homogeneidade do produto acabado;
- a fórmula real de fabrico e elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, podendo todavia as quantidades de excipiente ser especificadas de modo aproximado, caso a forma farmacêutica o torne necessário; deve ser feita menção às substâncias susceptíveis de desaparecer durante o fabrico. Deve ser indicada e justificada qualquer eventual hiperdosagem,
- indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, sempre que outros elementos constantes dos documentos justificativos do pedido comprovem a sua necessidade para o controlo da qualidade do produto acabado,
- estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico não normalizado ou tal se afigure crítico para o produto,
- no que respeita aos produtos esterilizados, informações sobre os processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados.

C. CONTROLO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

1. Para efeitos do presente ponto, entende-se por «matérias-primas» o conjunto dos componentes do medicamento e, se necessário, do recipiente, referidos no ponto 1 da secção A.

Caso se trate de:

- um ingrediente activo não descrito na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um dos Estados-membros ou de

- um ingrediente activo descrito na *Farmacopeia Europeia* ou na farmacopeia de um dos Estados-membros obtido através de um método susceptível de conduzir a impurezas que não constem da monografia da farmacopeia e relativamente às quais a monografia se revele inadequada para o controlo adequado da sua qualidade,

e não fabricado pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de a descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e do processo de validação ser enviada directamente às autoridades competentes pelo fabricante do mesmo. Neste caso, o fabricante deve porém fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem primeiro informar o requerente. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem abranger os resultados dos testes relativos ao controlo de qualidade de todos os componentes utilizados, incluindo as análises dos lotes, especialmente no que respeita aos princípios activos, e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

1.1. Matérias-primas constantes das farmacopeias

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

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

Considera-se satisfeito o ponto 9 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE caso os componentes preencham os requisitos da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-membros. Em tal caso, a descrição dos métodos analíticos pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

Todavia, caso uma matéria-prima constante da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-membros tenha sido preparada através de um método susceptível de conduzir a impurezas não referidas na monografia da farmacopeia, devem-se especificar as referidas impurezas e os respectivos limites de tolerância máxima, devendo descrever-se um método adequado para a sua pesquisa.

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

Os testes de rotina a efectuar em cada lote de matérias-primas devem ser os especificados no pedido de autorização de comercialização. Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, deve-se comprovar que as matérias-primas preenchem os critérios de qualidade da mesma.

Caso a especificação constante de uma monografia da *Farmacopeia Europeia* ou de uma farmacopeia nacional de um Estado-membro não permita garantir a qualidade da substân-

cia, as autoridades competentes poderão requerer especificações mais adequadas ao responsável pela colocação do produto no mercado.

As autoridades competentes devem informar desse facto as autoridades responsáveis pela farmacopeia em questão. O responsável pela colocação do produto no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis pela referida farmacopeia elementos relativos à insuficiência alegada, bem como as especificações adicionais utilizadas.

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

1.2. Matérias-primas que não constam de qualquer farmacopeia

Os componentes que não constem de qualquer farmacopeia devem ser objecto de uma monografia descritiva que abranja os seguintes pontos:

- a) Denominação da substância, em conformidade com o disposto no ponto 2 da secção A, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;
- b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na *Farmacopeia Europeia*, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente, se aplicável, os relativos à estrutura molecular; deve ser acompanhada por uma descrição adequada do método de síntese. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respectivo modo de preparação, a descrição deve ser suficientemente pormenorizada para que caracterize uma única substância, em termos quer da sua composição quer dos seus efeitos;
- c) Métodos de identificação, descritos através quer de todas as técnicas utilizadas na produção da substância quer dos testes que se devem efectuar por rotina;
- d) Testes de pureza, descritos para todo o conjunto das impurezas previstas, nomeadamente as susceptíveis de provocar efeitos nocivos, e, se necessário, as que, atendendo à associação de substâncias a que o pedido se refere, possam afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos;
- e) No que respeita às substâncias complexas de origem vegetal ou animal, importa distinguir entre situações em que múltiplos efeitos farmacológicos tornem necessário o controlo químico, físico ou biológico dos principais componentes e situações que envolvam substâncias com um ou mais grupos de princípios com actividade análoga para os quais seja aceitável um método global de ensaio;
- f) Caso se utilizem materiais de origem animal, descrição das medidas necessárias para assegurar a ausência de agentes potencialmente patogénicos;
- g) Precauções específicas eventualmente necessárias durante o armazenamento das matérias-primas e, se necessário, o período máximo de armazenamento após o qual os testes devem ser repetidos.

1.3. Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade

A descrição geral dos princípios activos deve abranger as informações que se seguem, relativas aos princípios activos, independentemente de constarem ou não das farmacopeias, caso determinem a biodisponibilidade do medicamento:

- forma cristalina e coeficientes de solubilidade,
- dimensão das partículas, se aplicável após pulverização,
- estado de hidratação,
- coeficiente de partição óleo/água ⁽¹⁾.

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

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

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

- 2.1. Caso se utilizem bancos de células, dever-se-á comprovar a conservação das características celulares no nível de passagem utilizado quer na produção quer subsequentemente.
- 2.2. Deve-se pesquisar a presença de agentes adventícios nos materiais de origem, bancos de células, agregados de soro ou plasma e nos restantes materiais de origem biológica e, sempre que possível, nos materiais de base de que provenham.

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

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

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem incluir informações relativas aos testes de controlo de produtos que possam eventualmente efectuar-se nas fases intermédias do processo de fabrico, por forma a assegurar a consistência das características técnicas e do processo de produção.

Estes testes são indispensáveis para a verificação da conformidade do medicamento com a respectiva fórmula caso o requerente proponha, a título excepcional, uma forma de método analítico para o ensaio do produto acabado que não abranja o doseamento de todos os princípios activos (ou todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para os princípios activos).

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de testes de controlo no decurso do processo, nomeadamente caso a substância seja essencialmente definida através do respectivo modo de preparação.

⁽¹⁾ As autoridades competentes podem igualmente requerer os valores do pK e do pH, caso considerem essencial esta informação.

E. TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

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

O pedido de autorização de comercialização deve especificar os testes efectuados por rotina em cada lote de produto acabado. Devem-se indicar a frequência dos testes não efectuados por rotina e as especificações das quais depende a sua aprovação.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado e ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

As disposições constantes das monografias gerais da *Farmacopeia Europeia* ou, caso dela não constem, da de um Estado-membro aplicam-se a todos os produtos nela definidos.

Caso se utilizem métodos de ensaio e limites não especificados nas monografias gerais da *Farmacopeia Europeia* nem nas farmacopeias nacionais dos Estados-membros, deve-se comprovar 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 apresentação farmacêutica em questão.

1.1. Características gerais do produto acabado

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

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

Além disso, as apresentações farmacêuticas sólidas a administrar por via oral devem ser submetidas a estudos *in vitro* relativos à libertação e velocidade de dissolução do ou dos princípios activos; estes estudos devem também efectuar-se para outras formas de administração caso as autoridades competentes do Estado-membro interessado o considerem necessário.

1.2. Identificação e doseamento do(s) princípio(s) activo(s)

A identificação e doseamento do(s) princípio(s) activo(s) devem-se efectuar quer numa amostra representativa do lote

produzido quer num dado número de unidades de dose analisadas separadamente.

Salvo justificação adequada, os desvios máximos aceitáveis para o teor de princípio activo no produto acabado não devem exceder $\pm 5\%$ aquando do fabrico.

O fabricante deve propor e fundamentar, com base nos testes de estabilidade, limites de tolerância máxima aceitáveis para o teor do princípio activo no produto acabado até ao termo do prazo de validade.

Em casos excepcionais, que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de princípios activos presentes em grande número ou em quantidades extremamente reduzidas careça de análises delicadas e dificilmente executáveis em cada lote de produção, pode-se omitir o ensaio de um ou mais princípios activos no produto acabado sob condição expressa de tais ensaios se efectuarem nas fases intermédias do processo de produção. Esta facilidade não se aplica à caracterização das substâncias em causa. A técnica simplificada deve ser suplementada por um método de avaliação quantitativa que permita a verificação por parte da autoridade competente da conformidade do medicamento com a respectiva especificação após a sua colocação no mercado.

Caso os métodos físico-químicos não proporcionem informação adequada sobre a qualidade do produto, é obrigatório o ensaio da actividade biológica *in vivo* ou *in vitro*. O referido ensaio deve, sempre que possível, envolver materiais de referência e análises estatísticas que permitam calcular limites de confiança. Caso não se possam efectuar no produto acabado, estes testes podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo da fabrico.

Caso os elementos constantes da secção B comprovem ter sido utilizada, no fabrico do medicamento, uma hiperdosagem significativa em termos do princípio activo, a descrição dos testes de controlo do produto acabado deve abranger, caso aplicável, a investigação das alterações químicas e, se necessário, tóxico-farmacológicas sofridas pela referida substância e eventualmente a caracterização ou doseamento dos produtos de degradação.

1.3. Identificação e doseamento dos componentes do excipiente

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

O método analítico proposto para a identificação de matérias corantes deve permitir a verificação de que estas constam da lista do anexo à Directiva 78/25/CEE.

Devem ser obrigatoriamente testados os limites máximo e mínimo dos agentes conservantes e o limite máximo de qualquer outro componente do excipiente susceptível de prejudicar funções fisiológicas; caso o excipiente possa afectar a biodisponibilidade de uma substância activa, devem ser obrigatoriamente testados os respectivos limites máximo e mínimo, a menos que a biodisponibilidade seja comprovada através de outros testes adequados.

1.4. *Testes de segurança*

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

F. TESTES DE ESTABILIDADE

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 6 e 9 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

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

No que respeita às pré-misturas destinadas a alimentos que contenham medicamentos, deve-se indicar igualmente a informação necessária respeitante ao prazo de validade dos alimentos fabricados com base nestas pré-misturas em conformidade com as instruções de utilização.

Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da respectiva administração, deve-se indicar o prazo de validade proposto para o produto reconstituído, apoiado por dados de estabilidade pertinentes.

No que respeita aos frascos multidose, devem-se apresentar dados de estabilidade que fundamentem o prazo de validade do frasco após a primeira utilização.

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

As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de armazenamento recomendadas bem como as especificações do produto acabado no fim do prazo de validade que se encontre nestas mesmas condições.

Deve ser especificado o nível máximo aceitável de produtos de degradação no fim do prazo de validade.

Deve ser apresentado um estudo da interacção entre o produto e o recipiente, caso se considere possível uma tal interacção, especialmente no que respeita às preparações injectáveis ou aos aerossóis para uso interno.

PARTE 3

SEGURANÇA E ENSAIO DE RESÍDUOS

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força do ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Os Estados-membros devem assegurar que os testes de segurança se efectuam em conformidade com as disposições relativas à boa prática laboratorial constantes das Directivas 87/18/CEE (1) e 88/320/CEE (2) do Conselho.

A. Ensaio de segurança

CAPÍTULO I

EXECUÇÃO DOS ENSAIOS

1. Introdução

A documentação da segurança deve demonstrar:

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

Todos os resultados devem ser fidedignos e de aplicação geral. Sempre que adequado, devem-se utilizar métodos matemáticos e estatísticos na concepção dos métodos experimentais e na avaliação dos resultados. Além disso, importa informar os clínicos sobre o potencial terapêutico do produto e os riscos inerentes à sua utilização.

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

Os excipientes utilizados pela primeira vez no domínio farmacêutico devem merecer tratamento idêntico ao dos princípios activos.

2. Farmacologia

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

Todavia, os estudos farmacológicos podem igualmente contribuir para a compreensão de fenómenos toxicológicos. Além disso, caso um medicamento produza efeitos farmaco-

(1) JO nº L 15 de 17. 1. 1987, p. 29.

(2) JO nº L 145 de 11. 6. 1988, p. 35.

lógicos sem resposta tóxica ou com uma dose inferior à necessária para que se verifique toxicidade, deve-se atender a estes efeitos farmacológicos aquando da avaliação da segurança do produto.

Por conseguinte, a documentação da segurança deve ser sempre precedida por elementos relativos às investigações efectuadas em animais de laboratório e por toda a informação relevante respeitante aos estudos clínicos do animal em questão.

3. Toxicologia

3.1. Toxicidade por dose única

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

- os eventuais efeitos da hiperdosagem na espécie em questão,
- os eventuais efeitos no homem da administração acidental,
- as doses a utilizar nos estudos com dose repetida.

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

Estes estudos devem-se geralmente efectuar em pelo menos duas espécies de mamíferos. Se adequado, uma destas espécies pode ser substituída pela espécie animal a que o medicamento se destina. Por via de regra, devem-se testar pelo menos duas vias diferentes de administração. Uma delas pode ser análoga ou exactamente igual à proposta para a espécie a que se destina. Caso se preveja uma exposição significativa do utilizador ao medicamento, por exemplo por inalação ou contacto dérmico, deve-se proceder ao estudo das vias em questão.

Por forma a reduzir o número e o sofrimento dos animais em questão, estão continuamente a ser elaborados novos protocolos de ensaios de toxicidade por dose única. Aceitar-se-ão estudos efectuados em conformidade com estes novos procedimentos, desde que adequadamente validados, bem como estudos efectuados em conformidade com directrizes internacionalmente reconhecidas.

3.2. Toxicidade por dose repetida

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

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

No que respeita às substâncias ou medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, o estudo deve-se efectuar em pelo menos duas espécies, uma das quais deve ser um não roedor. O investigador deve fundamentar a escolha da espécie com base nos conhecimentos disponíveis sobre o metabolismo do produto no animal e no homem. A substância ensaiada deve ser administrada por via oral. O ensaio deve ter uma duração de pelo menos 90 dias. O investigador deve especificar e fundamentar claramente o método e a frequência de administração, bem como a duração dos ensaios.

A dose máxima deve geralmente ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos lesivos. A dose mínima não deve conduzir a quaisquer efeitos tóxicos.

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

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

3.3. Testes de tolerância nas espécies em questão

Devem ser indicados quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efectuados na espécie em questão em conformidade com os requisitos da secção B do capítulo I da parte 4. Devem-se especificar os estudos envolvidos, as doses em que a intolerância se verificou e as espécies e raças envolvidas. Devem-se igualmente especificar quaisquer alterações fisiológicas imprevistas.

3.4. Toxicidade para a função reprodutora, nomeadamente teratogenicidade

3.4.1. Estudo dos efeitos na reprodução

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

No que respeita às substâncias ou medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, o estudo dos efeitos na reprodução consistirá num estudo de duas gerações em pelo menos uma espécie, geralmente a de um roedor. A substância ou produto em estudo devem ser administrados a machos e fêmeas numa altura adequada anterior à procriação. A administração deve prosseguir até ao desmame da geração F2. Devem-se utilizar pelo menos três níveis de dose. A dose máxima deve ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos lesivos. A dose mínima não deve resultar em quaisquer efeitos tóxicos.

A avaliação dos efeitos na reprodução deve-se basear na fertilidade, gravidez e comportamento materno; na amamen-

tação, crescimento e desenvolvimento da geração F1, do nascimento até à maturidade; e no desenvolvimento da geração F2 até ao desmame.

3.4.2. Estudo dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente da teratogenicidade

No que respeita às substâncias ou medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, devem-se efectuar estudos dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente de teratogenicidade. Estes estudos devem-se efectuar em pelo menos duas espécies de mamíferos, por via de regra um roedor e um coelho. As características do teste (número de animais, doses, altura da administração e critérios de avaliação dos resultados) irão depender dos conhecimentos científicos do momento em que o requerimento foi apresentado e do grau de significância estatística pretendido. O estudo com um roedor deve-se realizar simultaneamente com o estudo dos efeitos na função reprodutora.

No que respeita às substâncias ou medicamentos que não se destinam a animais utilizados na alimentação humana, requerer-se-á um estudo dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente de teratogenicidade, em pelo menos uma espécie, que pode ser aquela a que se destinam, caso o produto seja utilizado em animais susceptíveis de serem usados para criação.

3.5. Mutagenicidade

Os ensaios de mutagenicidade destinam-se a avaliar a capacidade das substâncias de induzirem alterações transmissíveis no material genético celular.

Devem-se investigar as propriedades mutagénicas de todas as substâncias novas destinadas a ser utilizadas em medicamentos veterinários.

O número e tipos de ensaios e os critérios de avaliação dos resultados irão depender dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

3.6. Carcinogenicidade

Requerer-se-ão geralmente estudos de carcinogenicidade a longo prazo para substâncias a que o homem venha a ser exposto:

- com grande analogia química com carcinogénicos conhecidos,
- que, aquando dos ensaios de mutagenicidade, tenham conduzido a resultados sugestivos de efeitos carcinogénicos,
- que tenham dado origem a sinais suspeitos aquando dos ensaios de toxicidade.

Na concepção dos estudos de carcinogenicidade e na avaliação dos respectivos resultados atender-se-á aos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

3.7. Excepções

Caso um medicamento se destine a uso tópico, deve estudar-se a respectiva absorção sistémica na espécie animal a que se destina. Caso se comprove que a referida absorção é

desprezível, podem-se omitir os testes de toxicidade por dose repetida, os testes de toxicidade na função reprodutora e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

- nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a ingestão do medicamento pelo animal

ou

- o medicamento possa estar presente em géneros alimentícios obtidos a partir do animal tratado (preparações intramamárias).

4. Outros requisitos

4.1. Imunotoxicidade

Caso os efeitos observados em estudos com dose repetida no animal incluam alterações específicas no peso e/ou histologia dos órgãos linfóides e alterações na celularidade dos tecidos linfóides, medula óssea ou leucócitos periféricos, o investigador deve ponderar a necessidade de novos estudos dos efeitos do produto no sistema imunológico.

Na concepção dos referidos estudos e na avaliação dos respectivos resultados atender-se-á aos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

4.2. Propriedades microbiológicas dos resíduos

4.2.1. Potenciais efeitos na flora intestinal humana

Deve-se investigar o risco microbiológico para a flora intestinal humana dos resíduos de compostos antimicrobianos, à luz dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

4.2.2. Potenciais efeitos dos microrganismos utilizados no processamento industrial dos alimentos

Em determinados casos, pode ser necessário efectuar testes por forma a determinar se os resíduos suscitam problemas no que respeita aos processos tecnológicos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios.

4.3. Observações no ser humano

Deve-se especificar se os ingredientes do medicamento veterinário são utilizados em medicamentos para uso humano; caso tal se verifique, deve-se elaborar um relatório sobre todos os efeitos observados (incluindo os efeitos laterais) no homem e a respectiva causa, na medida em que possam ser importantes para a avaliação do medicamento veterinário, se aplicável à luz dos resultados de ensaios constantes da bibliografia; caso os ingredientes dos medicamentos veterinários não sejam ou já não sejam utilizados em medicamentos para uso humano, devem-se apontar os motivos.

5. Ecotoxicidade

- ### 5.1.
- Os estudos da ecotoxicidade dos medicamentos veterinários destinam-se a avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do produto e a determinar eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

- 5.2. A avaliação da ecotoxicidade será obrigatória para todos os pedidos de autorização de comercialização de medicamentos veterinários, excepto os apresentados em conformidade com o ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE.
- 5.3. Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. Na primeira fase, o investigador deve avaliar o potencial grau de penetração do produto e seus princípios activos ou metabolitos relevantes no ambiente, atendendo:
- à espécie a que se destina e ao tipo de utilização proposto (por exemplo, medicação em massa ou de animais individuais),
 - ao método de administração, nomeadamente o grau provável de penetração directa do produto nos sistemas ambientais,
 - à possível excreção do produto e seus princípios activos e metabolitos relevantes para o ambiente por animais tratados e à persistência de tais excreções,
 - à eliminação do produto não utilizado ou dos resíduos.
- 5.4. Numa segunda fase, atendendo ao grau de penetração do produto no ambiente e à informação física/química disponível e às propriedades farmacológicas e/ou toxicológicas do composto apuradas aquando da realização dos restantes testes e ensaios requeridos pela presente directiva, o investigador deve então ponderar a necessidade de novas investigações específicas dos efeitos do produto em ecossistemas bem determinados.
- 5.5. Se adequada, poderá ser requerida a investigação adicional:
- do destino e comportamento no solo,
 - do destino e comportamento na água e no ar,
 - dos efeitos em organismos aquáticos,
 - dos efeitos em outros organismos não alvo.
- Esta investigação adicional respeitante, segundo o caso, ao medicamento veterinário e/ou ao(s) princípio(s) activo(s) e/ou aos metabolitos excretados dever-se-á processar em conformidade com os protocolos constantes do anexo V da Directiva 67/548/CEE do Conselho ⁽¹⁾, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 91/632/CEE da Comissão ⁽²⁾ ou, caso determinada finalidade não esteja adequadamente coberta por estes, a investigação processar-se-á conforme outros protocolos internacionalmente aceites. O número e tipos de testes e os respectivos critérios de avaliação dependerão dos conhecimentos científicos no momento em que o pedido for apresentado.
- a) Uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes;
- b) A identificação pormenorizada da substância em análise, nomeadamente:
- a denominação comum internacional (INN),
 - a denominação IUPAC («International Union of Pure and Applied Chemistry»),
 - o número CAS («Chemical Abstract Service»),
 - a classificação terapêutica e farmacológica,
 - os sinónimos e abreviaturas,
 - a fórmula estrutural,
 - a fórmula molecular,
 - o peso molecular,
 - o grau de impureza,
 - a composição qualitativa e quantitativa das impurezas,
 - a descrição das propriedades físicas,
 - o ponto de fusão,
 - o ponto de ebulição,
 - a pressão de vapor,
 - a solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura,
 - a densidade,
 - o espectro de refração, rotação, etc.;
- c) Um protocolo experimental pormenorizado, que fundamente a eventual omissão de quaisquer dos testes supracitados e descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, as espécies, raças ou variedades de animais e sua origem, número e condições em que foram instalados e alimentados, referindo designadamente se estavam isentos de patógenos específicos (SPF);
- d) Todos os resultados obtidos, independentemente de serem ou não favoráveis. Os dados originais devem ser descritos com o pormenor suficiente para que os resultados possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. A título de explicação, os resultados podem ser acompanhados de ilustrações;
- e) A análise estatística dos resultados, caso tal seja requerido pelo programa de testes, e a variância dos dados;
- f) A discussão objectiva dos resultados obtidos e as respectivas conclusões quanto à segurança da substância, à sua margem de segurança no animal testado e no animal a que se destina e aos seus potenciais efeitos laterais, tipos de aplicações, posologia e eventuais incompatibilidades;
- g) A discussão pormenorizada e completa dos resultados do estudo de segurança dos resíduos na alimentação humana e sua relevância para a avaliação dos riscos potenciais dos resíduos para o homem. A referida discussão deve ser seguida de propostas com vista a erradicar quaisquer perigos para o homem através da aplicação de critérios de avaliação internacionalmente aceites, como a ausência de efeitos observáveis no animal, e de propostas de adopção de um factor de segurança e de dose diária admissível (DDA);
- h) A discussão integral de quaisquer riscos para as pessoas que elaboram o medicamento ou o administram a animais, seguida de propostas de medidas adequadas para a redução dos referidos riscos;

CAPÍTULO II

APRESENTAÇÃO DAS INFORMAÇÕES E DOCUMENTOS

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo aos testes de segurança deve incluir:

⁽¹⁾ JO nº L 196 de 16. 8. 1967, p. 1.

⁽²⁾ JO nº L 338 de 10. 12. 1991, p. 23.

- i) A discussão integral dos eventuais riscos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário nas condições de utilização propostas, seguida de propostas adequadas para a redução dos referidos riscos;
- j) Todas as informações necessárias para que o clínico conheça o melhor possível a utilidade do medicamento proposto. A discussão será complementada por sugestões quando aos efeitos laterais e ao possível tratamento de reacções tóxicas agudas no animal a que o produto é administrado;
- k) Um relatório pericial final que apresente uma análise crítica pormenorizada da informação acima referida à luz dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido, bem como um resumo pormenorizado de todos os resultados dos testes de segurança pertinentes e referências bibliográficas.

B. Testes dos resíduos

CAPÍTULO I

EXECUÇÃO DOS TESTES

1. Introdução

Nos termos do disposto na presente directiva, entende-se por «resíduos» o conjunto dos ingredientes activos ou seus metabolitos presentes na carne e outros géneros alimentícios provenientes do animal a que foi administrado o medicamento em questão.

O estado dos resíduos destina-se a determinar se, e em que condições e em que medida, os resíduos persistem nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados e a determinar os períodos de espera que devem ser respeitados por forma a evitar quaisquer perigos para a saúde humana e/ou dificuldades no tratamento industrial dos géneros alimentícios.

A avaliação dos riscos decorrentes dos resíduos pressupõe a determinação da presença ou não de resíduos nos animais tratados nas condições de utilização recomendadas, bem como a investigação dos efeitos dos mesmos.

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

1. Em que medida e durante quanto tempo os resíduos do medicamento veterinário ou dos seus metabolitos persistem nos tecidos do animal tratado ou nos géneros alimentícios que deles provêm;
2. Que, por forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor suscitados pelos géneros alimentícios provenientes de animais tratados ou dificuldades no processamento industrial dos géneros alimentícios, é possível estabelecer períodos de espera realistas susceptíveis de serem observados em condições práticas de criação de animais;
3. Que se encontram disponíveis métodos analíticos práticos adequados a situações de rotina para a verificação da observância do período de espera.

2. Metabolismo e cinética dos resíduos

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

No que se refere aos resíduos de medicamentos veterinários, os estudos farmacocinéticos destinam-se a avaliar a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do produto na espécie a que se destina.

O produto final, ou a formulação bioequivalente, deve ser administrado à espécie a que se destina na dose máxima recomendada.

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

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

Devem ser descritas as vias de excreção do produto no animal a que se destina. Devem ser especificados e caracterizados os principais metabolitos.

2.2. Depleção de resíduos

O objectivo destes estudos, que determinam a velocidade a que os resíduos desaparecem no animal em questão após a última administração do medicamento, é permitir a determinação dos períodos de espera.

Em várias ocasiões após o animal testado ter recebido a dose final do medicamento, determinar-se-ão as quantidades de resíduos presentes através de métodos físicos, químicos ou biológicos adequados; devem-se especificar os procedimentos técnicos e a especificidade e sensibilidade dos métodos utilizados.

3. Método analítico de rotina para a detecção de resíduos

Propor-se-ão procedimentos analíticos que possam ser efectuados no decurso de um exame de rotina e com um grau de sensibilidade tal que permita a detecção segura de violações dos limites máximos de resíduos legalmente autorizados.

Deve-se descrever pormenorizadamente o método analítico proposto. O método deve ser validado e suficientemente robusto para que possa ser autorizado em condições normais de monitorização de rotina dos resíduos.

Devem-se descrever as seguintes características:

- especificidade,
- exactidão, incluindo sensibilidade,
- precisão,
- limiar de detecção,
- limiar de quantificação,
- exequibilidade e aplicabilidade em condições laboratoriais normais,
- susceptibilidade às interferências.

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

CAPÍTULO II

APRESENTAÇÃO DAS INFORMAÇÕES E DOCUMENTOS

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo aos testes de resíduos deve incluir:

- a) Uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes;
- b) A identificação pormenorizada do produto, nomeadamente:
 - a composição,
 - a pureza,
 - a identificação do lote,
 - a relação com o produto final,
 - a actividade específica e radiopureza das substâncias marcadas,
 - a posição na molécula dos átomos marcados;
- c) Um protocolo experimental pormenorizado, que fundamenta a eventual omissão de quaisquer dos testes supracitados e descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, as espécies, raças ou variedades de animais e sua origem, número e condições em que foram instalados e alimentados, referindo designadamente se estavam isentos de patogénios específicos (SPF) ou tradicionais;
- d) Todos os resultados obtidos, independentemente de serem ou não favoráveis. Os dados originais devem ser descritos de modo suficientemente pormenorizado para que os resultados possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. A título de explicação, os resultados podem ser acompanhados de ilustrações;
- e) Uma análise estatística dos resultados, caso tal seja requerido pelo programa de testes, e a variância dos dados;
- f) A discussão objectiva dos resultados obtidos, seguida de propostas de limites máximos de resíduos das substâncias activas contidas no produto, que especifiquem o marcador de resíduos e os tecidos-alvo em questão, bem como de propostas relativas aos períodos de espera necessários para assegurar a inexistência nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados de resíduos susceptíveis de constituir um risco para o consumidor;
- g) Um relatório pericial final que apresente uma análise crítica pormenorizada da informação acima referida à luz dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido, bem como um resumo pormenorizado de todos os resultados dos testes de resíduos e referências bibliográficas precisas.

PARTE 4

TESTES PRÉ-CLÍNICOS E CLÍNICOS

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de comercialização por força do ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE devem ser apresentados em conformidade com o disposto nos capítulos I, II e III anteriores.

CAPÍTULO I

REQUISITOS PRÉ-CLÍNICOS

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

A. Farmacologia

A.1. Farmacodinâmica

O estudo da farmacodinâmica deve envolver duas abordagens distintas.

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

Em segundo lugar, o investigador deve apresentar a avaliação farmacológica global do princípio activo, com especial incidência na possibilidade de efeitos laterais. Devem-se investigar por via de regra as principais funções.

O investigador deve indicar as consequências da via de administração, da formulação, etc., na actividade farmacológica do princípio activo.

As investigações devem ser mais intensivas caso a dose recomendada se aproxime do limiar tóxico.

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

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

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

A.2. Farmacocinética

A informação farmacocinética básica relativa a um novo princípio activo é geralmente útil no contexto clínico.

Os objectivos farmacocinéticos podem-se subdividir em duas grandes áreas:

- i) Farmacocinética descritiva, que conduz à avaliação de parâmetros básicos, como a depuração corporal, o(s) volume(s) de distribuição, o tempo médio de permanência, etc.;
- ii) Utilização destes parâmetros na investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidual e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos.

São geralmente necessários estudos farmacocinéticos na espécie em questão, a fim de que os medicamentos utilizados apresentem a máxima eficácia e segurança possíveis. Estes estudos são especialmente úteis no apoio ao clínico aquando do estabelecimento de regimes de dose (via e local de administração, dose, intervalo de dose, número de administrações, etc.) e da adopção de regimes de dose em função de determinadas variáveis populacionais (por exemplo, idade e doença). Estes estudos poderão conduzir ao sacrifício de muito menos animais e geralmente proporcionam muito mais informação do que os estudos clássicos de titulação de dose.

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

A.2.1. Biodisponibilidade / bioequivalência

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

- ao comparar um produto reformulado com um produto existente,
- ao comparar métodos ou vias de administração novos com os já estabelecidos,
- em todos os casos constantes do ponto 10, alíneas i), ii) e iii), do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE.

B. Tolerância na espécie animal a que se destina

O objectivo deste estudo, que se deve efectuar em todas as espécies animais a que o medicamento se destina, é proceder em todas essas espécies a ensaios de tolerância local e geral por forma a determinar uma dosagem tolerada suficientemente lata para que haja uma margem de segurança adequada, bem como os sintomas clínicos de intolerância para a ou as vias recomendadas, na medida em que o aumento da dose terapêutica e/ou da duração do tratamento o permitam. O relatório dos ensaios deve especificar o mais pormenorizadamente possível os efeitos farmacológicos e os efeitos laterais previstos; estes últimos devem ser avaliados atendendo devidamente ao facto de os animais utilizados poderem ter um valor muito elevado.

No mínimo, o medicamento deve ser administrado através da via de administração recomendada.

C. Resistência

No que respeita aos medicamentos utilizados na prevenção ou tratamento de doenças infecciosas e infestações parasitárias veterinárias são necessários dados relativos à ocorrência de organismos resistentes.

CAPÍTULO II

REQUISITOS CLÍNICOS

1. Princípios gerais

Os ensaios clínicos destinam-se a demonstrar ou substanciar o efeito do medicamento veterinário após a administração da dose recomendada, a especificar as suas indicações e contra-indicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções para a sua utilização, quaisquer eventuais efeitos laterais e a segurança e tolerância em condições normais de utilização.

Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados). O efeito obtido deve ser comparado com o do *placebo*, a ausência de tratamento e/ou o efeito de um medicamento autorizado com valor terapêutico comprovado. Devem-se especificar todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

Devem-se especificar os métodos de diagnóstico. Os resultados devem ser expressos em termos de critérios clínicos quantitativos ou convencionais. Devem-se utilizar métodos estatísticos adequados, os quais devem ser fundamentados.

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

- ao rendimento dos produtos animais,
- à qualidade dos produtos animais (qualidades organolépticas, nutritivas, higiénicas e tecnológicas),
- ao rendimento nutricional e ao crescimento do animal,
- ao estado geral de saúde do animal.

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

Caso, no que respeita a indicações terapêuticas específicas, o requerente possa comprovar não poder fornecer dados completos sobre o efeito terapêutico em virtude de:

- a) As indicações a que se destina o medicamento em questão serem tão raras que não se possa esperar que o requerente apresente dados completos;
- b) No actual estado dos conhecimentos não ser possível fornecer dados completos,

a autorização de comercialização só pode ser concedida mediante as seguintes condições:

- a) O medicamento apenas pode ser fornecido mediante receita veterinária e pode, em determinados casos, ser administrado apenas sob controlo veterinário estrito;
- b) A inclusão de literatura e quaisquer outras informações devem chamar a atenção do clínico veterinário para o facto de, em determinados aspectos, as informações disponíveis quanto ao medicamento em questão serem ainda incompletas.

2. Execução dos ensaios

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

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

Antes do início dos ensaios, deve-se obter e documentar o consentimento informado do proprietário dos animais. Este deve ser designadamente informado por escrito sobre as consequências da participação no ensaio no que respeita ao destino subsequente, ou à obtenção de géneros alimentícios, dos animais tratados. A documentação do ensaio deve incluir uma cópia desta notificação, assinada e datada pelo proprietário dos animais.

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos artigos 43º-47º da Directiva 81/851/CEE relativamente à rotulagem dos medicamentos veterinários aplica-se por analogia à rotulagem de formulações utilizadas em ensaios clínicos veterinários. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários», bem visível e indelével.

CAPÍTULO III

INFORMAÇÕES E DOCUMENTOS

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo à eficácia deve incluir uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes.

Toda a documentação pré-clínica e clínica deve ser pormenorizada o suficiente para que permita uma avaliação objectiva. Devem-se especificar todos os estudos e ensaios, independentemente de serem ou não favoráveis ao requerente.

1. Registos das observações pré-clínicas

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

- Ensaio que comprovem acções farmacológicas;
- Ensaio que demonstrem os mecanismos fisiológicos em que assenta o efeito terapêutico;
- Ensaio que demonstrem os principais processos farmacocinéticos.

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

Além disso, no que respeita aos estudos pré-clínicos, devem-se especificar todas as seguintes informações:

- Um resumo;
- Um protocolo experimental pormenorizado que descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, elementos

como a espécie, idade, peso, sexo, número, raça e variedade dos animais; a identificação dos animais e a dose, via e calendário de administração;

- Se aplicável, a análise estatística dos resultados;
- Uma discussão objectiva dos resultados obtidos, que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do produto.

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

2.1. Registos das observações clínicas

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

Os referidos elementos serão os seguintes:

- Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
- Local e data do tratamento; nome e morada do proprietário dos animais;
- Informações sobre o protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos utilizados, incluindo os de aleatorização e de utilização de métodos cegos, elementos como a via de administração, o calendário de administração, a dose, a identificação dos animais, espécies, raças ou variedades de animais, a idade, peso, sexo e estado fisiológico;
- Método de criação e alimentação, que descreva a composição dos alimentos e a natureza e quantidade de quaisquer aditivos neles contidos;
- Caso clínico (tão pormenorizado quanto possível), ocorrência e evolução de quaisquer doenças intercorrentes;
- Diagnóstico e respectivos meios;
- Sintomas e gravidade da doença, se possível em termos de critérios convencionais;
- Identificação exacta da formulação utilizada no ensaio clínico;
- Dosagem do medicamento, método, via e frequência de administração e eventuais precauções adoptadas no decurso da administração (duração da injeção, etc.);
- Duração do tratamento e do período de observação subsequente;
- Todas as informações relativas aos medicamentos (para além dos estudados) administrados durante o período de exame, quer antes do medicamento ensaiado quer após ele, e, neste, último caso, informações sobre as interacções observadas;
- Todos os resultados dos ensaios clínicos (incluindo os desfavoráveis ou negativos) com menção integral das observações clínicas e dos resultados dos testes objectivos de actividade (análises laboratoriais, testes fisiológicos) necessários à avaliação do pedido. As técnicas utilizadas devem ser especificadas; deve-se explicar a significância de quaisquer variações dos resultados (como a variância do método e a variância entre indivíduos ou dos efeitos da medicação); a demonstração dos efeitos farmacodinâmicos no animal não bastará por si só para justificar conclusões quanto aos efeitos terapêuticos;

- m) Todas as informações relativas a quaisquer efeitos imprevistos observados, independentemente de serem ou não lesivos, e das medidas adoptadas em consequência; se possível, investigar-se-á a relação causa-efeito;
- n) Efeitos no rendimento dos animais (por exemplo, postura de ovos, produção de leite e função reprodutora);
- o) Efeitos na qualidade dos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, designadamente no que respeita aos medicamentos destinados a aumentar o rendimento;
- p) Uma conclusão sobre cada caso específico ou, caso se trate de um tratamento colectivo, sobre cada caso colectivo.

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

O responsável pela colocação do medicamento veterinário no mercado adoptará 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 de autorização do produto.

2.2. *Resumo e conclusões das observações clínicas*

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

- a) O número de controlos e de animais tratados individual ou colectivamente, discriminados em termos de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;
- b) O número de animais retirados prematuramente dos ensaios e os respectivos motivos;
- c) No que respeita aos animais de controlo, uma indicação sobre se:
 - não receberam tratamento,
 - receberam um *placebo*,
 - receberam outro medicamento autorizado com efeitos conhecidos,
 - receberam o princípio activo objecto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;

- d) A frequência dos efeitos laterais observados;
- e) Observações sobre as consequências em termos de rendimento (por exemplo, postura de ovos, produção de leite, função reprodutora e qualidade alimentar);
- f) Informações sobre os animais submetidos ao ensaio que possam estar sujeitos a um risco acrescido em virtude da idade, do modo como foram criados ou alimentados e do objectivo a que se destinam ou sobre animais cujas condições fisiológicas ou patológicas mereçam especial atenção;
- g) Uma avaliação estatística dos resultados, caso o programa de testes o requiera.

Por último, o investigador deve formular conclusões de carácter geral com base nos dados experimentais e emitir parecer sobre a inocuidade do medicamento nas condições de utilização propostas em condições normais de utilização e os seus efeitos terapêuticos e apontar quaisquer informações úteis quanto às indicações e contra-indicações, dosagem, duração média de tratamento e eventuais interacções observadas com outros medicamentos ou aditivos alimentares, bem como precauções especiais eventualmente adoptadas no decurso do tratamento ou sintomas clínicos de hiperdosagem.

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

3. **Relatório final do perito**

O relatório final do perito deve apresentar uma análise crítica pormenorizada de toda a documentação pré-clínica e clínica à luz dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido é apresentado, bem como um resumo pormenorizado dos resultados apresentados dos testes e ensaios e referências bibliográficas precisas.

TÍTULO II

REQUISITOS APPLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS IMUNOLÓGICOS VETERINÁRIOS

Sem prejuízo do disposto na legislação comunitária sobre o controlo e erradicação das doenças nos animais, são aplicáveis aos medicamentos imunológicos veterinários os seguintes requisitos.

PARTE 5

RESUMO DO PROCESSO

A. DADOS ADMINISTRATIVOS

O medicamento imunológico veterinário objecto de pedido deve ser identificado através da respectiva denominação e da designação

do(s) ingrediente(s) activo(s), bem como da forma farmacêutica, modo e via de administração e descrição da apresentação final para venda do produto.

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

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

Deve ser anexada aos dados administrativos uma cópia do documento comprovativo de que o fabricante está autorizado a fabricar

os medicamentos imunológicos veterinários, tal como disposto no artigo 24º da Directiva 81/851/CEE (com uma descrição sucinta da instalação de produção e a notificação do principal pessoal e suas qualificações). Deve ser igualmente especificada a lista dos organismos utilizados na instalação de produção.

O requerente deve apresentar uma lista dos países em que foi concedida a autorização, cópias de todos os resumos das características do produto, em conformidade com o artigo 5º da Directiva 81/851/CEE e na forma em que foram aprovados pelos Estados-membros, e uma lista dos países em que foi apresentado um pedido.

B. RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO PRODUTO

O requerente deve propor um resumo das características do produto em conformidade com o artigo 5º, alínea a), da Directiva 81/851/CEE.

Além disso, o requerente deve fornecer amostras ou cópias do medicamento imunológico veterinário na forma em que é vendido, bem como a bula, caso esta seja requerida.

C. RELATÓRIOS DOS PERITOS

Em conformidade com o artigo 7º da Directiva 81/851/CEE, devem ser apresentados relatórios de peritos relativos a todos os aspectos da documentação.

Os relatórios de peritos envolvem uma avaliação crítica dos vários testes e/ou ensaios efectuados em conformidade com a presente directiva e realçam os dados pertinentes para a avaliação. O perito deve emitir um parecer sobre se há garantias suficientes quanto à qualidade, segurança e eficácia do medicamento em questão. Não bastará um resumo factual.

Todos os dados importantes devem ser resumidos num apêndice ao relatório do perito, tanto quanto possível sob a forma de quadros ou gráficos. Do relatório do perito e dos resumos devem constar referências à informação contida na documentação de base.

Os relatórios dos peritos devem ser elaborados por pessoas adequadamente qualificadas e experientes. Devem ser assinados e datados pelo perito e conter em anexo uma descrição sucinta das habilitações, formação e experiência profissional do mesmo. Devem ser declaradas relações profissionais entre o perito e o requerente.

PARTE 6

TESTES ANALÍTICOS (FÍSICO-QUÍMICOS, BIOLÓGICOS OU MICROBIOLÓGICOS) DOS MEDICAMENTOS IMUNOLÓGICOS VETERINÁRIOS

Todos os procedimentos analíticos devem corresponder aos progressos científicos do momento e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Todo(s) o(s) procedimento(s) analítico(s) deve(m) ser descrito(s) com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em testes de controlo efectuados a pedido da autoridade competente; quaisquer instrumentos ou equipamentos susceptíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo eventualmente esta

descrição ser acompanhada por diagramas. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respectivo método de preparação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um Estado-membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

A. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA DOS COMPONENTES

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de comercialização, por força do disposto no ponto 3 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, deverão ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

1. Composição qualitativa

Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento imunológico veterinário, a designação ou descrição dos:

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

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

2. Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos imunológicos veterinários, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do ponto 3 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE:

- no que respeita às substâncias constantes da *Farmacopeia Europeia*, ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estado-membros, a denominação principal constante da respectiva monografia, que será obrigatória para todas estas substâncias, com indicação da farmacopeia em questão,
- no que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, pela denominação científica exacta; as substâncias que não disponham de denominação internacional comum nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem ou do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos pertinentes,
- no que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pela Directiva 78/25/CEE.

3. Composição quantitativa

Por forma a especificar a «composição quantitativa» dos princípios activos dos medicamentos imunológicos veterinários, importa sempre que possível especificar o número de organismos, o teor específico de proteínas, a massa, o número de unidades internacionais (UI) ou de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de volume, e, no

que respeita ao adjuvante ou aos constituintes dos excipientes, a massa e volume de cada um, tomando em devida consideração os elementos constantes da secção B seguinte.

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

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

4. Desenvolvimento do medicamento

A escolha da composição, constituintes e recipientes deve ser justificada e apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico. Deve-se comprovar a eficácia de quaisquer sistemas de conservação.

B. DESCRIÇÃO DO MODO DE PREPARAÇÃO DO PRODUTO ACABADO

A descrição do modo de preparação que acompanha o pedido de autorização de comercialização, por força do ponto 4 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, deve ser redigida por forma a que constitua uma descrição adequada da natureza das operações efectuadas.

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

- a menção das diversas fases de fabrico (incluindo os processos de purificação), por forma a que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos prejudiciais nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica,
- no caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as precauções a adoptar para garantir a homogeneidade e consistência de cada lote do produto acabado,
- as substâncias que não possam ser recuperadas no decurso do fabrico,
- informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas,
- a indicação da fase de fabrico em que se procede à colheita de amostras para testes de controlo durante o fabrico.

C. PRODUÇÃO E CONTROLO DAS MATÉRIAS-PRIMAS

Para efeitos da presente secção, entende-se por «matérias-primas» o conjunto de componentes utilizados na produção do medicamento imunológico veterinário. Os meios de cultura usados para a produção do princípio activo são considerados apenas uma matéria-prima.

Caso se trate de:

- um ingrediente activo não descrito na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um dos Estados-membros
- ou de
- um ingrediente activo descrito na *Farmacopeia Europeia* ou na farmacopeia de um dos Estados-membros obtido através de um

método susceptível de conduzir a impurezas que não constem da monografia da farmacopeia e relativamente às quais a monografia se revele inadequada para o controlo adequado da sua qualidade,

e não fabricado pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de a descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e do processo de validação serem enviados directamente às autoridades competentes pelo fabricante do mesmo. Neste caso, o fabricante deve porém fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem primeiro informar o requerente. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem abranger os resultados dos testes relativos ao controlo de qualidade de todos os componentes utilizados e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

1. Matérias-primas constantes das farmacopeias

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

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

Considera-se satisfatório o ponto 9 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE caso os componentes preencham os requisitos da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia de um dos Estados-membros. Em tal caso, a descrição dos métodos analíticos pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

Caso a substância não se encontre descrita nem na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia nacional em questão, poderá ser permitida a referência a farmacopeias de países terceiros; nesse caso, deve-se apresentar a referida monografia, acompanhada se necessário de uma tradução pela qual o fabricante será responsável.

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

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

Caso a especificação ou outras disposições constantes de uma monografia da *Farmacopeia Europeia* ou da farmacopeia nacional de um Estado-membro não permitam garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes poderão requerer especificações mais adequadas ao responsável pela colocação do produto no mercado.

As autoridades competentes devem informar desse facto as autoridades responsáveis pela farmacopeia em questão. O responsável pela colocação do produto no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis pela referida farmacopeia elementos relativos à insuficiência alegada, bem como as especificações adicionais utilizadas.

Caso a matéria-prima não se encontre descrita nem na *Farmacopeia Europeia* nem na farmacopeia de um dos Estados-membros, poderá ser aceite a observância da monografia constante da farmacopeia de um país terceiro; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia e, se necessário, a validação dos métodos de ensaio constantes da mesma, bem como, se adequado, as respectivas traduções. No que respeita aos princípios activos, dever-se-á comprovar a adequação da monografia ao controlo da respectiva qualidade.

2. Matérias-primas que não constam de qualquer farmacopeia

2.1. Matérias-primas de origem biológica

A descrição deve assumir a forma de monografia. Sempre que possível, a produção de vacinas deve assentar num sistema de lote inicial e em bancos de células bem estabelecidos. No que respeita à produção de medicamentos imunológicos veterinários que envolvam soros, dever-se-á indicar a origem, estado de saúde e estado imunológico dos animais de que provêm; utilizar-se-ão conjuntos bem definidos de matérias de base.

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

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

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

- informações sobre o eventual processamento, purificação e inactivação utilizados, incluindo dados sobre a validação destes processos e dos controlos durante o fabrico,
- informações sobre os eventuais testes de contaminação efectuados em cada lote da substância.

Caso se detecte ou suspeite a presença de agentes adventícios, o material em questão deve ser rejeitado ou apenas utilizado em circunstâncias excepcionais caso o tratamento ulterior do produto assegure a sua eliminação e/ou inactivação; dever-se-á comprovar a eliminação e/ou inactivação dos referidos agentes adventícios.

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

No que respeita às vacinas vivas atenuadas, dever-se-á comprovar a estabilidade das características de atenuação do material de base.

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

2.2. Matérias-primas de origem não biológica

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

- a denominação da matéria-prima, em conformidade com o ponto 2 da secção A e eventuais sinónimos comerciais ou científicos,
- a descrição da matéria-prima, em forma análoga à utilizada no elemento descritivo da *Farmacopeia Europeia*,
- a função das matérias-primas,
- métodos de identificação,
- a pureza será descrita em termos do somatório global de impurezas previsíveis, especialmente as que possam ter efeitos nocivos e, se necessário, as que, dada a associação de substâncias a que o pedido se refere, podem afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos. Deve ser apresentada uma breve descrição dos testes efectuados para comprovar a pureza de cada lote de matérias-primas,
- devem-se especificar quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento das matérias-primas, bem como, se necessário, o prazo de validade.

D. TESTES DE CONTROLO NO DECURSO DA PRODUÇÃO

1. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização, por força dos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado.
2. No que respeita às vacinas que envolvam inactivação ou a extracção de toxinas, estes processos devem ser testados imediatamente após a sua execução em todos os ciclos de produção.

E. TESTES DE CONTROLO DO PRODUTO ACABADO

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 9 e 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado. Caso existam monografias adequadas e se recorra a procedimentos de ensaio e limites não referidos nas monografias da *Farmacopeia Europeia*, ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um Estado-membro, deve-se comprovar que o produto acabado, caso fosse testado em conformidade com as referidas monografias, satisfaria os requisitos de qualidade da farmacopeia em questão para a forma farmacêutica em questão. O pedido de autorização de

comercialização deve especificar em questão. O pedido de autorização de comercialização deve especificar os testes efectuados em amostras representativas de cada lote de produto acabado. Deve-se indicar a frequência dos testes não efectuados em cada lote. Devem-se referir os limites para a aprovação.

1. Características gerais do produto acabado

Os testes do produto acabado devem incluir sempre alguns dos testes das características gerais de um produto, mesmo que se tenham efectuado no decurso do processo de fabrico.

Estes testes, caso aplicável, abrangem a verificação das massas médias e dos desvios máximos, testes mecânicos, físicos, químicos e microbiológicos e características físicas, como a densidade, pH, índice de refração, etc. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância adequados.

2. Identificação e doseamento do(s) princípio(s) activo(s)

Relativamente a cada teste, devem-se descrever de modo suficientemente pormenorizado as técnicas de análise do produto acabado, por forma a que possam ser prontamente reproduzidas.

O doseamento da actividade biológica do(s) ingrediente(s) activo(s) deve-se efectuar quer numa amostra representativa do lote de produção quer num certo número de unidades de dosagem analisadas individualmente.

Se necessário, efectuar-se-á igualmente um teste específico de identificação.

Em determinados casos excepcionais, em que o doseamento de princípios activos muito numerosos ou presentes em quantidades muito diminutas requeira a investigação complexa e difícil de cada lote de produção, poder-se-á omitir o ensaio de um ou mais princípios activos no produto acabado, sob condição expressa de os referidos ensaios se efectuarem em fases intermédias o mais tardias possível do processo de produção. Esta facilidade não se poderá aplicar à caracterização das substâncias em questão. Esta técnica simplificada será complementada por um método de avaliação quantitativa que permita que a autoridade competente verifique que o medicamento imunológico veterinário se encontra em conformidade com a respectiva fórmula após a sua colocação no mercado.

3. Identificação e doseamento de adjuvantes

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

4. Identificação e doseamento dos constituintes do excipiente

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

O método analítico proposto para a identificação de matérias corantes deve permitir a verificação de que estas constam da lista do anexo à Directiva 78/25/CEE.

Devem ser obrigatoriamente testados os limites máximo e mínimo dos agentes conservantes; será obrigatório testar o limite máximo de qualquer outro componente do excipiente susceptível de conduzir a efeitos laterais.

5. Testes de segurança

Para além dos resultados apresentados em conformidade com a parte 7 do presente anexo, devem ser apresentadas informações sobre os testes de segurança. Estes testes devem constituir preferencialmente estudos de hiperdosagem executados em pelo menos uma das espécies mais sensíveis em questão e utilizar pelo menos a via de administração recomendada que represente o maior risco.

6. Esterilidade e teste de pureza

Efectuar-se-ão testes adequados para a demonstração da ausência de contaminação por agentes adventícios, consoante a natureza do medicamento imunológico veterinário, o método e as condições de preparação.

7. Inactivação

Se aplicável, efectuar-se-á um teste de verificação de inactivação no produto presente no contentor final.

8. Humidade residual

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

9. Consistência entre os lotes

Por forma a garantir a reprodutibilidade da eficácia do produto nos vários lotes e a demonstrar a conformidade com as especificações, efectuar-se-ão em cada agregado final ou lote de produto acabado testes de potência baseados em métodos *in vitro* ou *in vivo*, que incluam materiais de referência adequados, caso se encontrem disponíveis; em circunstâncias excepcionais, os testes de potência podem-se efectuar numa fase intermédia e o mais tardia possível do processo de produção.

F. TESTES DE ESTABILIDADE

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força dos pontos 6 e 9 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Devem ser descritos os exames com base nos quais o requerente determinou o prazo de validade. Estes testes devem ser sempre em tempo real; efectuar-se-ão num número suficiente de lotes produzidos em conformidade com o processo de produção descrito e em produto(s) armazenado(s) no(s) contentor(es) final (finais); os testes incluirão testes biológicos e físico-químicos.

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

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

Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da administração, deve-se especificar o prazo de validade proposto para o

produto reconstituído tal como recomendado. Devem ser apresentados dados que fundamentem o prazo de validade proposto.

PARTE 7

TESTES DE SEGURANÇA

A. INTRODUÇÃO

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

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

2. Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização, por força do nº 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos da secção B seguinte.
3. Os Estados-membros devem assegurar que os testes laboratoriais se efectuem em conformidade com os princípios de boa prática laboratorial estabelecidos nas Directivas 87/18/CEE e 88/320/CEE.

B. REQUISITOS DE CARÁCTER GERAL

1. Os testes de segurança devem ser efectuados na espécie em questão.
2. A dose a utilizar deve ser a quantidade de produto recomendado com a máxima concentração ou potência prevista no pedido.
3. As amostras utilizadas nos testes de segurança devem ser recolhidas de um ou mais lotes produzidos em conformidade com o processo de fabrico descrito no pedido de autorização de comercialização.

C. TESTES LABORATORIAIS

1. Segurança da administração de uma dose

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

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

2. Segurança da administração única de uma hiperdosagem

Será administrada uma hiperdosagem do medicamento imunológico veterinário aos animais das categorias mais sensíveis da espécie em questão, através de cada uma das vias de administração recomendadas. Os animais devem ser observados e examinados no que respeita a sinais de reacções sistémicas e locais. Poder-se-ão registar dados relativos a outros critérios objectivos, como medições da temperatura rectal e do rendimento.

Os animais devem ser observados e examinados durante um mínimo de 14 dias após a administração.

3. Segurança da administração repetida de uma dose

A administração repetida de uma dose pode ser necessária para revelar quaisquer efeitos nocivos induzidos pela referida administração. Estes testes efectuar-se-ão nas categorias mais sensíveis da espécie em questão, através da via de administração recomendada.

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

4. Exame da função reprodutora

Ponderar-se-á o exame da função reprodutora caso haja dados sugestivos de que os materiais de base de que o produto provém possam constituir um factor de risco potencial. A função reprodutora dos machos e das fêmeas grávidas e não grávidas será investigada através do recurso à dose e a cada uma das vias de administração recomendadas. Além disso, investigar-se-ão os efeitos nocivos na descendência, bem como os efeitos teratogénicos e abortivos.

Estes estudos poderão ser parte integrante dos estudos de segurança descritos no ponto 1 anterior.

5. Exame de funções imunológicas

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

6. Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas

6.1. Disseminação da estirpe utilizada na vacina

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

6.2. Disseminação no animal vacinado

Deve-se testar a presença do organismo nas fezes, urinas, leite, ovos e secreções orais, nasais ou outras. Além disso, poder-se-ão requerer estudos sobre a disseminação no corpo da estirpe utilizada na vacina, com especial destaque para os locais electivos de replicação do organismo. Dever-se-ão

efectuar estes estudos no que respeita às vacinas vivas contra zoonoses bem estabelecidas de animais utilizados na alimentação. Se necessário, poder-se-á proceder à propagação *in vitro* do organismo entre passagens *in vivo*. As passagens efectuar-se-ão através da via de administração que mais provavelmente conduza à reversão da virulência.

6.3. Reaquisição de virulência nas vacinas atenuadas

A reaquisição de virulência deve ser investigada em materiais provenientes do nível de passagem menos atenuado entre o material de base e o produto acabado. A primeira vacinação deve envolver a via de administração recomendada que mais provavelmente conduza à reaquisição de virulência. Efectuar-se-ão pelo menos cinco passagens em série em animais das espécies-alvo. Caso tal não seja possível em virtude de o organismo se não replicar de modo adequado, efectuar-se-ão nas espécies-alvo tantas passagens quanto possível. Se necessário, poder-se-á proceder à propagação do organismo *in vitro* entre as passagens *in vivo*. As passagens efectuar-se-ão através da via de administração que mais provavelmente conduza à reaquisição de virulência.

6.4. Propriedades biológicas da estirpe utilizada na vacina

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

6.5. Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes

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

7. Estudos de resíduos

No que respeita aos medicamentos imunológicos veterinários, será geralmente desnecessário proceder a estudos de resíduos. Todavia, caso o fabrico dos medicamentos imunológicos veterinários envolva a utilização de adjuvantes e/ou conservantes, dever-se-á atender à possível persistência de resíduos nos géneros alimentícios. Se necessário, investigar-se-ão os efeitos dos referidos resíduos. Além disso, no que respeita às vacinas vivas contra zoonoses, para além dos estudos constantes do ponto 6.2 anterior, poderá ser necessário proceder à determinação de resíduos no local de injeção.

Deverá ser elaborada uma proposta de período de espera, cuja adequação deve ser exposta com base nos estudos de resíduos eventualmente efectuados.

8. Interações

Dever-se-ão especificar quaisquer interações conhecidas com outros produtos.

D. ESTUDOS DE CAMPO

Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos laboratoriais devem ser complementados por dados comprovativos provenientes de estudos de campo.

E. ECOTOXICIDADE

O estudo de toxicidade dos medicamentos imunológicos veterinários destina-se a avaliar os potenciais efeitos lesivos para o ambiente

resultantes da utilização do produto e a identificar quaisquer medidas preventivas eventualmente necessárias para diminuir os referidos riscos.

A avaliação da ecotoxicidade será compulsiva para todos os pedidos de autorização de comercialização de medicamentos imunológicos veterinários, excepto os apresentados em conformidade com o ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/1785/CEE.

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases.

A primeira fase de avaliação deve-se efectuar sempre. O investigador avaliará o possível grau de penetração do produto e dos seus princípios activos ou metabolitos relevantes no ambiente, tomando em consideração:

- a espécie a que se destina e o tipo de utilização proposta (por exemplo, medicação em massa e medicação de um só animal),
- o método de administração, nomeadamente o provável grau de penetração directa do medicamento no sistema ambiental,
- a possível excreção do produto e dos seus princípios activos e metabolitos relevantes para o ambiente pelos animais tratados; a sua persistência em tais excreções,
- a eliminação do produto não utilizado ou dos seus resíduos.

Caso as conclusões da primeira fase sugiram a possível penetração do produto no ambiente, o requerente deve passar à segunda fase e avaliar a possível ecotoxicidade do produto. Para este efeito, deverá ponderar o grau e duração da penetração do produto no ambiente e a informação relativa às propriedades físico-químicas, farmacológicas e/ou toxicológicas do composto determinadas aquando da execução dos restantes testes e ensaios requeridos pela presente directiva. Se necessário, efectuar-se-ão investigações adicionais sobre o impacte do produto (solo, água, ar, sistemas aquáticos e organismos não alvo).

As referidas investigações incidirão no medicamento imunológico veterinário e/ou nas substâncias activas e/ou nos metabolitos excretados e efectuar-se-ão em conformidade com os protocolos constantes do anexo V da Directiva 67/548/CEE do Conselho, de 27 de Junho de 1967, relativa à aproximação das disposições legislativas, regulamentares e administrativas respeitantes à classificação, embalagem e rotulagem das substâncias perigosas ⁽¹⁾, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva 91/632/CEE da Comissão ⁽²⁾, ou, caso uma determinada finalidade não esteja adequadamente coberta por estes, a investigação processar-se-á conforme outros protocolos internacionalmente reconhecidos. O número e tipos de testes e os critérios para a sua avaliação irão depender dos conhecimentos científicos no momento da apresentação do pedido.

PARTE 8

ENSAIOS DE EFICÁCIA

A. INTRODUÇÃO

1. O objectivo dos ensaios descritos na presente parte é demonstrar ou confirmar a eficácia do medicamento imunológico veterinário. Todas as afirmações do requerente respeitantes às propriedades, efeitos e utilização do produto devem ser integralmente

⁽¹⁾ JO nº L 196 de 16. 8. 1967, p. 1.

⁽²⁾ JO nº L 338 de 10. 12. 1991, p. 23.

fundamentadas através dos resultados de ensaios específicos incluídos no pedido de autorização de comercialização.

- Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de comercialização por força do ponto 10 do segundo parágrafo do artigo 5º da Directiva 81/851/CEE devem ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.
- Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado devidamente analisado e redigido antes do início do ensaio. O bem-estar dos animais submetidos ao ensaio será objecto de controlo veterinário e inteiramente analisado aquando da elaboração do protocolo de ensaio, e durante todo o período de duração do ensaio.

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

- Antes do início dos ensaios, deve-se obter e documentar o consentimento informado do proprietário dos animais. Este deve ser designadamente informado por escrito sobre as consequências da participação no ensaio no que respeita ao destino subsequente, ou à obtenção de géneros alimentícios, dos animais tratados. A documentação do ensaio deve incluir uma cópia desta notificação, assinada e datada pelo proprietário dos animais.
- A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos artigos 43º a 47º da Directiva 81/851/CEE aplica-se por analogia à rotulagem de formulações utilizadas em ensaios clínicos veterinários. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários», bem visível e indelével.

B. REQUISITOS DE CARÁCTER GERAL

- A escolha das estirpes utilizadas na vacina deve ser fundamentada com base em dados epizootológicos.
- Os ensaios de eficácia efectuados em laboratório devem ser ensaios controlados que envolvam animais de controlo não tratados.

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

Todos os ensaios devem ser descritos de modo suficientemente pormenorizado para que sejam reprodutíveis em ensaios de controlo efectuados a pedido das autoridades competentes. O investigador deve demonstrar a validade de todas as técnicas utilizadas. Todos os resultados devem ser apresentados o mais pormenorizadamente possível.

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

- Deve-se demonstrar a eficácia do medicamento imunológico veterinário em cada categoria de cada espécie a que a vacinação se destine no que respeita a cada via de administração recomendada com a posologia proposta. Dever-se-á avaliar adequadamente a influência de anticorpos adquiridos passivamente ou através da mãe na eficácia da vacina. Quaisquer afirmações relativas ao início e duração da protecção devem ser apoiadas por dados gerados em ensaios.

- Deve-se demonstrar a eficácia de todos os componentes de medicamentos imunológicos veterinários multivalentes ou combinados. Caso se recomende a administração combinada ou simultânea do medicamento com outro medicamento veterinário, deve-se demonstrar a compatibilidade entre ambos.
- Sempre que um produto se integre num esquema de vacinação recomendado pelo requerente, dever-se-á comprovar o efeito de iniciação ou potenciação ou o contributo do produto para a eficácia do esquema global.
- A dose a utilizar será a quantidade de produto recomendada para utilização com a titulação ou potência mínima a que o pedido se refere.
- As amostras utilizadas nos ensaios de eficácia provirão de um ou mais lotes produzidos em conformidade com o processo de fabrico descrito no pedido de autorização de comercialização.
- No que respeita aos medicamentos imunológicos veterinários utilizados para fins diagnósticos, o requerente deve especificar o modo como são interpretadas as reacções ao produto.

C. ENSAIOS LABORATORIAIS

- Em princípio, a demonstração da eficácia deve envolver um teste de provocação em condições laboratoriais bem controladas através da administração do medicamento imunológico veterinário ao animal a que se destina nas condições de utilização recomendadas. As condições em que o teste de provocação decorrerá devem ser tanto quanto possível idênticas às condições naturais de infecção, por exemplo no que respeita à quantidade de organismos utilizados e à via de administração utilizada no teste.
- Se possível, deve-se especificar e documentar o mecanismo imunológico (celular/humoral, classes locais/gerais de imunoglobulinas) desencadeado pela administração do medicamento imunológico veterinário aos animais a que se destina através da via de administração recomendada.

D. ENSAIOS DE CAMPO

- Salvo justificação em contrário, os ensaios laboratoriais devem ser complementados por dados provenientes de ensaios de campo.
- Caso os ensaios laboratoriais não comprovem eficácia, poder-se-ão eventualmente considerar aceitáveis apenas resultados de campo.

PARTE 9

ELEMENTOS E DOCUMENTOS RELATIVOS AOS TESTES DE SEGURANÇA E AOS ENSAIOS DE EFICÁCIA DOS MEDICAMENTOS IMUNOLÓGICOS VETERINÁRIOS

A. INTRODUÇÃO

Como em qualquer trabalho científico, o processo respeitante aos estudos de segurança e eficácia deve conter uma introdução que defina o assunto e especifique os testes efectuados nos termos do disposto nas partes 7 e 8, bem como um resumo e referências

bibliográficas. Deve ser indicada e analisada a omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados nas partes 7 e 8.

B. ESTUDOS LABORATORIAIS

Para cada estudo, devem-se especificar as informações que se seguem:

1. Resumo;
2. Denominação do organismo que efectuou os estudos;
3. Protocolo experimental pormenorizado, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados, e informações, como a espécie, castas ou as variedades de animais, categorias de animais, sua identificação e número, condições em que foram instalados e alimentados (referindo designadamente a ausência de quaisquer patogénios e/ou anticorpos específicos e a natureza e quantidade dos aditivos eventualmente presentes na sua alimentação), a dose, via, posologia e datas de administração, bem como a descrição dos métodos estatísticos utilizados;
4. No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um *placebo* ou não foram sujeitos a tratamento;
5. 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 criticamente avaliados independentemente da interpretação dada pelo autor. Os dados brutos devem ser apresentados em quadros. A título explicativo ou ilustrativo, os resultados podem ser acompanhados de reproduções de registos, fotomicrografias, etc.;
6. Natureza, frequência e duração dos efeitos laterais observados;
7. Número de animais retirados dos estudos e respectivos motivos;
8. Análise estatística dos resultados, caso tal seja necessário para o programa de testes, de variância dos dados;
9. Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;
10. Todas as informações relativas aos medicamentos (para além do medicamento estudado) cuja administração foi necessária no decurso do estudo;
11. Análise objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do produto.

C. ESTUDOS DE CAMPO

As informações sobre os estudos de campo devem ser suficientemente pormenorizadas, para que permitam um julgamento objectivo. Devem abranger os seguintes pontos:

1. Resumo;
2. Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
3. Local e data de administração, nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);

4. Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados e informações, como a via e o calendário da administração, a dose, as categorias de animais, a duração da observação, a resposta serológica e outras investigações efectuadas nos animais após a administração;
5. No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um *placebo* ou não foram submetidos a tratamento;
6. Identificação dos animais tratados e de controlo (colectiva ou individual, conforme adequado), como as espécies, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;
7. Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;
8. Todos os elementos relativos às observações, rendimentos e resultados (incluindo médias e desvios-padrão); caso se tenha procedido a testes e medições individuais, devem-se apresentar os dados individuais;
9. Todas as observações e resultados dos estudos, favoráveis ou desfavoráveis, com indicação de todas as observações e resultados dos testes objectivos de actividade necessários para a avaliação do produto; devem ser justificadas as técnicas utilizadas e a significância de eventuais variações nos resultados;
10. Efeitos no rendimento dos animais (por exemplo, postura de ovos, produção de leite, função reprodutora);
11. Número de animais retirados prematuramente dos estudos e sua fundamentação;
12. Natureza, frequência e duração dos efeitos laterais observados;
13. Ocorrência e evolução de eventuais doenças intercorrentes;
14. Informações integrais sobre os medicamentos (excepto o objecto de estudo) administrados prévia ou concomitantemente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interacções observadas;
15. Discussão objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

D. CONCLUSÕES DE CARÁCTER GERAL

Deverão ser apontadas as conclusões de carácter geral sobre todos os resultados dos testes e ensaios efectuados em conformidade com as partes 7 e 8. Devem incluir uma discussão objectiva sobre todos os resultados obtidos e conduzir a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento imunológico veterinário em questão.

E. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

As referências bibliográficas citadas no resumo referido na secção A devem ser pormenorizadamente indicadas.