

2.º A Comissão, a funcionar na modalidade alargada, é constituída, nos termos do artigo 17.º da lei de protecção de crianças e jovens em perigo, pelos seguintes elementos:

- a) Um representante do município;
- b) Um representante do Instituto da Segurança Social, I. P.;
- c) Um representante dos serviços locais do Ministério da Educação;
- d) Um médico, em representação dos serviços de saúde;
- e) Um representante das instituições particulares de solidariedade social ou de organizações não governamentais que desenvolvam actividades de carácter não institucional destinadas a crianças e jovens;
- f) Um representante das instituições particulares de solidariedade social ou de organizações não governamentais que desenvolvam actividades em regime de colocação institucional de crianças e jovens;
- g) Um representante das associações de pais;
- h) Um representante das associações ou organizações privadas que desenvolvam actividades desportivas, culturais ou recreativas destinadas a crianças e jovens;
- i) Um representante das associações de jovens ou dos serviços de juventude;
- j) Um representante da Guarda Nacional Republicana;
- l) Quatro pessoas designadas pela assembleia municipal;
- m) Os técnicos que venham a ser cooptados pela Comissão.

3.º O presidente da Comissão de Protecção é eleito pela comissão alargada, de entre todos os seus membros, na primeira reunião plenária, por um período de dois anos, renovável por duas vezes. As funções de secretário são desempenhadas por um membro da Comissão, designado pelo presidente.

4.º A Comissão, a funcionar em modalidade restrita, é composta, nos termos do artigo 20.º da lei de protecção, sempre por um número ímpar, nunca inferior a cinco, de entre os membros que integram a comissão alargada, designados para o efeito em reunião plenária após a instalação, sendo membros por inerência o presidente da Comissão de Protecção, os representantes do município e do Instituto da Segurança Social, I. P.

5.º Os membros da comissão restrita exercem funções em regime de tempo parcial ou de tempo completo, nos termos do n.º 3 do artigo 22.º da lei de protecção, durante o período de um ano, tempo findo o qual é obrigatoriamente reavaliado.

6.º Nos 30 dias seguintes à publicação da presente portaria, as entidades que integram a Comissão de Protecção indicam os seus membros nominalmente, bem como o presidente e o secretário da Comissão de Protecção, ao presidente da Comissão Nacional de Protecção das Crianças e Jovens em Risco.

7.º O apoio logístico necessário ao funcionamento da Comissão de Protecção é assegurado pelo município nos termos previstos no artigo 14.º da lei de protecção, podendo vir a ser celebrados protocolos de cooperação com os serviços do Estado representados na Comissão Nacional de Protecção das Crianças e Jovens em Risco para efeitos do suporte com os encargos financeiros resultantes deste apoio.

8.º O fundo de maneio, previsto pelo n.º 2 do artigo 14.º da lei de protecção de crianças e jovens em perigo, é assegurado transitoriamente pelo Instituto da Segurança Social, I. P., tendo como conteúdo, montante e forma de

gestão o previsto no Decreto-Lei n.º 332-B/2000, de 30 de Dezembro, sendo o procedimento para a sua determinação e disponibilização regulado no Despacho Normativo n.º 29/2001, de 30 de Junho.

9.º O disposto na presente portaria produz efeitos a partir de 24 de Março de 2009, data do início de funções da Comissão de Protecção de Crianças e Jovens.

Em 16 de Outubro de 2009.

O Ministro da Justiça, *Alberto Bernardes Costa*. —
O Ministro do Trabalho e da Solidariedade Social, *José António Fonseca Vieira da Silva*.

MINISTÉRIO DA AGRICULTURA, DO DESENVOLVIMENTO RURAL E DAS PESCAS

Decreto-Lei n.º 314/2009

de 28 de Outubro

O Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, transpôs, parcialmente, para a ordem jurídica interna as Directivas n.ºs 2001/82/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários, 2004/28/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, que altera a Directiva n.º 2001/82/CE, e 2006/130/CE, da Comissão, de 11 de Dezembro, que determina os critérios de isenção da receita médico-veterinária para determinados medicamentos veterinários aplicáveis a produtores de alimentos para consumo humano, bem como a Directiva n.º 91/412/CEE, da Comissão, de 23 de Julho, que estabelece princípios e normas de boas práticas de fabrico.

Aquele decreto-lei visou, igualmente, assegurar a execução e garantir o cumprimento, no ordenamento jurídico nacional, das obrigações decorrentes do Regulamento (CE) n.º 1084/2003, da Comissão, de 3 de Junho, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários, concedidas pelas autoridades competentes dos Estados membros, na parte relativa aos medicamentos veterinários.

Com a publicação da Directiva n.º 2009/9/CE, da Comissão, de 10 de Fevereiro, foram introduzidas alterações à Directiva n.º 2001/82/CE, nomeadamente no que diz respeito aos requisitos específicos científicos e técnicos pormenorizados em matéria de ensaios de medicamentos veterinários, com base nos quais deve ser avaliada a qualidade, segurança e eficácia destes medicamentos, bem como as instruções relativas à apresentação e ao conteúdo do processo de pedido de autorização de introdução no mercado.

Por outro lado, aproveita-se o presente diploma para se clarificar algumas normas cujo sentido e alcance têm suscitado dúvidas de interpretação.

Além disso, a Lei n.º 22/2009, de 20 de Maio, que alterou o Estatuto da Ordem dos Farmacêuticos, no sentido de determinar a não aplicabilidade da disposição que define as actividades que integram o conteúdo de acto farmacêutico ao medicamento de uso veterinário, pelo que há que dar-lhe seguimento, consagrando que a distribuição por grosso e a venda a retalho podem ter como pessoa qualificada com responsabilidade pela direcção técnica um médico veterinário.

Foi promovida a consulta ao Conselho Nacional de Consumo.

Foi ouvida, a título facultativo, a Federação Nacional das Cooperativas de Consumidores (FENACOOOP).

Assim:

Nos termos da alínea *a*) do n.º 1 do artigo 198.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

Artigo 1.º

Objecto

O presente decreto-lei transpõe para a ordem jurídica interna a Directiva n.º 2009/9/CE, da Comissão, de 10 de Fevereiro, que altera a Directiva n.º 2001/82/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários.

Artigo 2.º

Alteração ao Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho

1 — Os artigos 3.º, 5.º, 7.º, 12.º, 16.º, 19.º, 20.º, 22.º, 32.º, 36.º, 39.º, 42.º, 55.º, 59.º, 60.º, 62.º, 66.º, 68.º, 69.º, 74.º, 79.º, 80.º, 81.º, 82.º, 84.º, 85.º, 92.º, 94.º, 96.º, 107.º, 108.º, 109.º, 110.º, 111.º, 112.º, 113.º, 120.º, 122.º e 128.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, passam a ter a seguinte redacção:

«Artigo 3.º

[...]

1 — Para efeitos da aplicação do presente decreto-lei, entende-se por:

a) ‘Acondicionamento primário’ o recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto directo com o medicamento veterinário;

b) ‘Acondicionamento secundário’ a embalagem exterior em que o acondicionamento primário é introduzido;

c) ‘Agência’ a Agência Europeia de Medicamentos, criada pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma agência europeia de medicamentos;

d) ‘Alergeno para uso veterinário’ o medicamento veterinário imunológico que contém substâncias elaboradas por microrganismos ou fracções destes destinadas ao diagnóstico *in vivo* através de reacções verificadas nos animais com eles inoculados;

e) ‘Alimento medicamentoso’ a mistura de uma ou mais pré-misturas medicamentosas com o(s) alimento(s), preparada antes da sua introdução no mercado e destinada a ser administrada aos animais sem transformação;

f) ‘Alteração de uma autorização de introdução no mercado (AIM)’ a alteração dos termos em que uma AIM de um medicamento veterinário foi concedida, desde que não seja qualificável como extensão;

g) ‘Alteração maior de tipo II’ qualquer alteração que não constitua uma extensão e possa ter repercussões significativas na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão;

h) ‘Alteração menor do tipo IA’ qualquer alteração cujas repercussões na eficácia, qualidade ou segurança

do medicamento em questão sejam insignificantes ou inexistentes;

i) ‘Alteração menor do tipo IB’ qualquer alteração que não constitua uma alteração menor do tipo IA, nem uma alteração maior do tipo II, nem uma extensão;

j) ‘Animais de companhia’ qualquer animal detido ou destinado a ser detido pelo homem, designadamente em sua casa, para seu entretenimento e companhia;

l) ‘Animais menores de companhia’ os animais das espécies referidas no n.º 1 do artigo 94.º;

m) ‘Animais de exploração’ os animais domésticos das espécies bovina, suína, ovina e caprina e os solípedes domésticos, coelhos e aves de capoeira, os animais selvagens das espécies atrás referidas, bem como as espécies aquícolas, apícolas e avícolas, na medida em que tenham sido criadas numa exploração, destinados ao consumo humano ou à produção de géneros alimentícios para consumo humano;

n) ‘Apresentação’ a dimensão da embalagem tendo em conta o número de unidades;

o) ‘Autoridade competente’ a Direcção-Geral de Veterinária (DGV), enquanto autoridade sanitária veterinária nacional;

p) ‘Autovacina ou vacina de rebanho’ o medicamento veterinário imunológico inactivado, preparado a partir de agentes patogénicos e de antigénios provenientes de um animal ou de animais de uma exploração, utilizados no animal ou animais da mesma exploração;

q) ‘Avaliação benefício-risco’ a avaliação dos efeitos terapêuticos positivos de um medicamento veterinário face ao risco associado ao uso do mesmo medicamento no que se refere à saúde animal ou à saúde pública relacionadas com a qualidade, a eficácia e a segurança do mesmo;

r) ‘Banco de sangue veterinário’ o estabelecimento ou unidade destinado à colheita, processamento, armazenamento e distribuição de sangue total, concentrado de eritrócitos e plasma destinados, exclusivamente, aos animais de companhia ou a qualquer espécie animal não produtora de alimentos para consumo humano;

s) ‘Boas práticas clínicas dos ensaios’ o conjunto de requisitos de qualidade em termos éticos e científicos, reconhecidos a nível internacional, que devem ser respeitados na concepção, na realização, no registo e na notificação dos ensaios clínicos que envolvam a participação de animais e cuja observância constitui uma garantia de protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos animais nos ensaios clínicos, bem como da credibilidade desses ensaios;

t) ‘Boas práticas de fabrico’ a componente da garantia de qualidade destinada a assegurar que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com as normas de qualidade adequadas à utilização prevista;

u) ‘Componentes do sangue’ os componentes terapêuticos do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plasma, plaquetas) que podem ser preparados por centrifugação, filtração e congelação, através do recurso à metodologia convencional dos bancos de sangue veterinário;

v) ‘Concentrado de eritrócitos’ os eritrócitos provenientes de uma unidade de sangue total à qual foi retirada uma grande fracção de plasma;

x) ‘Centros de atendimento médico-veterinários’ todos os estabelecimentos que, independentemente da

designação e da forma jurídica adoptada, tenham por objecto a prestação de serviços médico-veterinários em animais, incluindo os de prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças dos animais, bem como acções no âmbito da reprodução, nutrição, bem-estar animal e, ainda, de outras legalmente atribuídas neste âmbito ao médico veterinário;

z) ‘Distribuição por grosso de medicamentos veterinários (DMV)’ a actividade que compreende o abastecimento, posse, armazenagem ou fornecimento de medicamentos veterinários destinados à transformação, revenda ou utilização em serviços médico-veterinários, excluindo o fornecimento ao público;

aa) ‘Denominação comum’ a designação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para as substâncias activas de medicamentos ou, na falta desta, a designação comum habitual ou nome genérico de uma substância activa de um medicamento, nos termos adaptados a Portugal;

ab) ‘Dosagem’ o teor de substância(s) activa(s), expresso em quantidade por unidade de administração ou por unidade de volume ou de peso, segundo a sua apresentação;

ac) ‘Ensaio ou ensaio clínico’ o estudo previsto no artigo 97.º;

ad) ‘Estabelecimento de distribuição por grosso de medicamentos veterinários (EDMV)’ o estabelecimento comercial no qual, a título principal ou acessório, é exercida a actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários;

ae) ‘Estabelecimento de venda a retalho de medicamentos veterinários (EVMV)’ o estabelecimento comercial no qual, a título principal ou acessório, é exercida a actividade de venda a retalho de medicamentos veterinários;

af) ‘Estudo complementar de segurança’ um estudo fármaco-epidemiológico, ou um ensaio clínico efectuado em conformidade com os termos da autorização, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança relativo a um medicamento veterinário autorizado;

ag) ‘Excipiente’ qualquer matéria-prima que, incluída nas formas farmacêuticas, se junta às substâncias activas ou suas associações para lhes servir de veículo, possibilitar a sua preparação e a sua estabilidade, modificar as propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento veterinário e a sua biodisponibilidade;

ah) ‘Extensão da autorização de introdução no mercado’ ou ‘extensão’ qualquer alteração constante do Regulamento (CE) n.º 1234/2008, da Comissão, de 24 de Novembro, que observe as condições previstas no referido regulamento;

ai) ‘Folheto informativo’ a informação escrita destinada à pessoa que utiliza o medicamento e que acompanha o medicamento veterinário;

aj) ‘Forma farmacêutica’ o estado final que as substâncias activas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado;

al) ‘Fórmula magistral’ o medicamento veterinário preparado numa farmácia de oficina segundo uma receita médico-veterinária e destinado a um animal ou a um pequeno grupo de animais;

am) ‘Garantia de qualidade’ o conjunto de medidas organizadas destinadas a garantir que os medicamentos veterinários têm a qualidade necessária para a utilização prevista;

an) ‘Géneros alimentícios’ qualquer substância ou produto transformado, parcialmente transformado ou não transformado, destinado a ser ingerido pelo ser humano ou com razoáveis probabilidades de o ser;

ao) ‘Grupo de coordenação (CMDV)’ o grupo no âmbito da Agência, composto por um representante de cada Estado membro, que examina todas as questões relativas à AIM de um medicamento veterinário em dois ou mais Estados membros, de acordo com os procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado;

ap) ‘Importador paralelo’ a pessoa singular ou colectiva que, não sendo titular de AIM de um medicamento veterinário considerado em Portugal, é titular de uma autorização de importação paralela de um medicamento veterinário idêntico ou essencialmente similar, legalmente comercializado num Estado membro;

aq) ‘Intervalo de segurança’ o período de tempo necessário entre a última administração de um medicamento veterinário aos animais, em condições normais de utilização, e, de acordo com o disposto no presente decreto-lei, a produção de géneros alimentícios derivados desse animal, a fim de proteger a saúde humana, garantindo que os referidos géneros alimentícios não contêm resíduos em quantidades superiores aos limites máximos de resíduos de substâncias activas estabelecidos nos termos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, do Conselho, de 26 de Junho, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal;

ar) ‘Investigador’ o médico veterinário ou uma outra pessoa que exerça profissão reconhecida em Portugal com capacidade para o exercício da actividade de investigação, devido às habilitações científicas e à sua experiência, o qual é responsável pela condução e realização de um ensaio;

as) ‘Limite máximo de resíduos (LMR)’ a concentração máxima em resíduos, tal como definido na alínea b) do artigo 1.º do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, do Conselho, de 26 de Junho;

at) ‘Matéria-prima’ qualquer substância, activa ou não, que se emprega no fabrico de um medicamento veterinário, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo;

au) ‘Medicamento’ toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

av) ‘Medicamento veterinário’ toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

ax) ‘Medicamento veterinário à base de plantas’ qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias activas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas;

az) ‘Medicamento veterinário biológico’ o medicamento cuja substância activa é uma substância biológica;

ba) ‘Medicamento veterinário considerado’ o medicamento veterinário objecto de AIM válida em Portugal com a mesma composição quantitativa e qualitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e as mesmas indicações terapêuticas de um medicamento veterinário objecto de importação paralela;

bb) ‘Medicamento veterinário equivalente’ o medicamento à base de plantas que se caracteriza por possuir as mesmas substâncias activas, independentemente dos excipientes utilizados, uma finalidade pretendida idêntica, uma dosagem e posologia equivalentes e uma via de administração idêntica à do medicamento veterinário à base de plantas a que o pedido se refere;

bc) ‘Medicamento veterinário experimental’ a forma farmacêutica de uma substância activa ou placebo testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos veterinários cuja introdução no mercado haja sido autorizada mas que sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada;

bd) ‘Medicamento veterinário genérico’ o medicamento veterinário com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento veterinário de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;

be) ‘Medicamento veterinário derivado do sangue ou do plasma animal’ o medicamento veterinário preparado à base de componentes de sangue, nomeadamente albumina, os concentrados de factores de coagulação e as imunoglobulinas de origem animal;

bf) ‘Medicamento veterinário de referência’ o medicamento veterinário que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo os resultados dos ensaios de segurança e estudos de resíduos, pré-clínicos e clínicos, quando aplicável;

bg) ‘Medicamento veterinário essencialmente similar’ o medicamento veterinário com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento veterinário de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados;

bh) ‘Medicamento veterinário homeopático’ o medicamento veterinário obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* homeopáticos ou matérias-primas homeopáticas em conformidade com um processo de fabrico descrito na Farmacopeia Europeia ou, na sua falta, nas farmacopeias actualmente utilizadas de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios;

bi) ‘Medicamento veterinário imunológico’ o medicamento veterinário administrado aos animais com o fim de estimular uma imunidade activa ou passiva, ou diagnosticar o estado imunológico;

bj) ‘Medida urgente de segurança’ uma alteração transitória da informação sobre o medicamento veterinário constante da autorização que afecta as informações de segurança previstas no resumo das características do medicamento veterinário, nomeadamente indicações, posologia, contra-indicações, advertências e reacções adversas, espécies alvo e intervalo de segurança, em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento veterinário;

bl) ‘Monitor’ o profissional dotado da necessária competência científica e clínica, designado pelo promotor para acompanhar o ensaio e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados coligidos;

bm) ‘Nome do medicamento veterinário’ a designação do medicamento veterinário, que pode ser um nome de fantasia ou marca que não possa confundir-se com a denominação comum, ou uma denominação comum ou científica acompanhada de uma marca ou do nome do requerente ou titular da autorização, desde que não se confunda com as propriedades terapêuticas e a natureza do medicamento veterinário;

bn) ‘Operador logístico’ a entidade que disponibiliza as suas instalações e ou meios logísticos aos distribuidores por grosso para o armazenamento temporário de medicamentos veterinários e a sua posterior distribuição;

bo) ‘Plasma’ a fracção líquida do sangue na qual se encontram células em suspensão e que pode ser separado da fracção celular de uma unidade de sangue total para utilização terapêutica como plasma fresco, congelado ou para processamento subsequente em crioprecipitado e em plasma desprovido do crioprecipitado para transfusão;

bp) ‘Posologia’ a indicação das formas de administração de um medicamento veterinário, incluindo, designadamente, o modo, a quantidade, a frequência e a diluição;

bq) ‘Pré-mistura medicamentosa’ todo o medicamento veterinário em veículo apropriado, preparado antecipadamente, tendo em vista o fabrico posterior de alimentos medicamentosos;

br) ‘Preparações à base de plantas’ as preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos, como a extracção, a destilação, a expressão, o fraccionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extractos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados;

bs) ‘Preparado oficial’ o medicamento preparado numa farmácia de oficina segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário e destinado a ser entregue directamente ao utilizador final;

bt) ‘Profissional de saúde animal’ a pessoa legalmente habilitada a prescrever, dispensar ou administrar medicamentos veterinários, excluindo-se, designadamente, neste último caso, os detentores ou os responsáveis pelos animais;

bu) ‘Promotor’ a pessoa singular ou colectiva responsável pela concepção, realização, gestão ou financiamento de um ensaio clínico;

bv) ‘Protocolo de ensaio’ o documento que descreve os objectivos, a concepção, a realização, a metodologia, os dados estatísticos e a organização de um ensaio clínico, incluindo as versões sucessivas e as alterações daquele documento;

bx) ‘Reacção adversa’ qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no animal na profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou na recuperação, na correcção ou na modificação de funções fisiológicas;

bz) ‘Reacção adversa em seres humanos’ qualquer reacção nociva e involuntária num ser humano após exposição a um medicamento veterinário;

ca) ‘Reacção adversa grave’ qualquer reacção adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, conduza a incapacidade persistente ou significativa, envolva uma anomalia congénita ou conduza a sinais permanentes ou prolongados nos animais tratados;

cb) ‘Reacção adversa inesperada’ qualquer reacção adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências não sejam compatíveis com os dados constantes do resumo das características do medicamento veterinário;

cc) ‘Receita médico-veterinária’ o documento no qual esteja identificado o médico veterinário e através do qual este prescreve um ou mais medicamentos ou medicamentos veterinários;

cd) ‘Receita médico-veterinária normalizada’ o documento normalizado através do qual o médico veterinário prescreve medicamentos e medicamentos veterinários destinados a animais de exploração;

ce) ‘Registo de medicamentos’ o sistema de registo de medicamentos e de medicamentos veterinários administrados aos animais de exploração, previsto no artigo 82.º;

cf) ‘Relatório periódico de segurança’ a comunicação periódica e actualizada de informação de segurança disponível no espaço comunitário ou em qualquer país terceiro referente a um medicamento veterinário, acompanhada da avaliação benefício-risco do mesmo;

cg) ‘Representante local’ a pessoa designada pelo titular da AIM para o representar perante a DGV;

ch) ‘Requisição’ o documento emitido e validado nos termos do artigo 69.º;

ci) ‘Resíduos de medicamentos veterinários’ as substâncias com acção farmacológica, ou os seus metabolitos, bem como outras substâncias que estejam presentes nos animais, nas suas carnes ou noutros produtos deles provenientes, susceptíveis de prejudicar a saúde humana;

cj) ‘Risco associado’ qualquer situação ou circunstância relacionada com a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento veterinário que possa pôr em risco a saúde dos animais ou dos seres humanos ou originar efeitos indesejáveis para o ambiente;

cl) ‘Rotulagem’ as menções constantes do acondicionamento secundário e do acondicionamento primário;

cm) ‘Sangue’ o sangue total obtido a partir de um só dador e que pode ser processado quer para transfusão quer para fabrico subsequente;

cn) ‘Saúde pública veterinária’ a componente da saúde pública que tem como objectivo a aplicação das competências, conhecimentos e recursos da profissão

médico-veterinária na protecção e melhoria da saúde e bem-estar do homem e dos animais;

co) ‘Soro para uso veterinário’ todo o medicamento veterinário imunológico contendo imunoglobulinas dotadas do poder de neutralizar especificamente as toxinas formadas ou de se fixar especificamente sobre os antígenos utilizados na sua preparação e destinadas a criar imunidade passiva específica contra doenças provocadas por bactérias, toxinas, vírus ou parasitas;

cp) ‘Substância’ toda a matéria, seja qual for a sua origem, podendo esta ser:

i) Humana, tal como o sangue humano e os produtos derivados do sangue humano;

ii) Animal, tal como os microrganismos, animais inteiros, porções de órgãos, secreções animais, toxinas, substâncias obtidas por extracção, produtos derivados do sangue;

iii) Vegetal, tal como os microrganismos, plantas, partes de plantas, secreções vegetais, substâncias obtidas por extracção;

iv) Química, tal como os elementos, matérias químicas naturais e os produtos químicos de transformação e de síntese;

cq) ‘Substância activa’ a substância à qual se atribui a actividade apropriada para constituir um medicamento veterinário;

cr) ‘Substância beta-agonista’ a substância agonista dos receptores beta-adrenérgicos;

cs) ‘Substância biológica’ a substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos com o processo de fabrico e respectivo controlo;

ct) ‘Substância de efeito hormonal’ a substância com acção estrogénica, androgénica ou gestagénica;

cu) ‘Substâncias derivadas de plantas’ quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquens não transformados, secos ou frescos e alguns exsudados não sujeitos a tratamento específico, definidos através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade, se existir, e o autor;

cv) ‘Transferência’ a mudança do titular de uma autorização de um medicamento veterinário, desde que não se traduza apenas na alteração da designação e ou domicílio ou sede social do mesmo;

cx) ‘Utilização não contemplada no resumo das características do medicamento veterinário’ qualquer utilização que não esteja em conformidade com o resumo das características do medicamento veterinário (RCMV), incluindo o uso incorrecto ou o abuso grave do medicamento veterinário;

cz) ‘Vacina para uso veterinário’ o medicamento veterinário imunológico que contém substâncias antigénicas destinadas a criar imunidade activa específica contra as doenças provocadas por bactérias, toxinas, vírus ou parasitas, podendo conter microrganismos vivos ou inactivados, parasitas, fracções antigénicas ou substâncias elaboradas por estes mesmos organismos tornadas inofensivas, mas tendo conservado no todo ou em parte as suas propriedades antigénicas;

da) ‘Vinheta’ o selo identificativo do médico veterinário destinado a validar a receita médico-veterinária normalizada e a requisição.

2 — Em caso de dúvida, se, considerando todas as suas características, um determinado produto for abrangido simultaneamente pela definição de medicamento veterinário e pela definição de um produto que se rege por outra legislação, aplica-se o disposto no presente decreto-lei.

3 — Para efeitos do disposto na alínea *bs*) do n.º 1, é aceite qualquer farmacopeia ou formulário reconhecido oficialmente em Portugal.

Artigo 5.º

[...]

1 —

2 —

3 — O requerimento referido no número anterior deve ser acompanhado do formulário, em língua portuguesa, em modelo a disponibilizar pela DGV, e da seguinte informação:

a)

b)

c)

d)

e)

f)

g)

h)

i)

j)

l)

m)

n)

o)

p)

q)

r)

s)

t)

u)

v)

x)

4 —

5 —

6 —

7 —

8 — Sem prejuízo das restantes disposições do presente decreto-lei, as normas técnicas a que obedecem os ensaios analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos dos medicamentos veterinários, encontram-se estabelecida no anexo III do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante.

9 —

Artigo 7.º

[...]

1 —

2 —

3 — A rotulagem e o folheto informativo podem, também, incluir sinais ou imagens destinados a explicitar as informações obrigatórias, outras informações compatíveis com o RCMV ou outras consideradas relevantes para a protecção da saúde pública e animal e que sejam úteis para a pessoa que administra o medicamento veterinário.

4 — O director-geral de Veterinária, em casos excepcionais devidamente justificados, ouvido o Grupo de Avaliação dos Medicamentos Veterinários (GAMV), pode autorizar que a rotulagem de determinados medicamentos veterinários, classificados de uso exclusivo por médicos veterinários, não mencione certas indicações específicas, e ou que seja redigida numa língua estrangeira, fixando para isso as condições a que devem obedecer a rotulagem, o folheto informativo ou outra informação que acompanhe o medicamento.

5 —

6 — Salvo disposição em contrário, a rotulagem e o folheto informativo devem incluir as informações previstas no anexo II do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante, sem prejuízo do disposto nas restantes disposições do presente decreto-lei.

7 —

8 —

9 —

10 —

Artigo 12.º

[...]

1 —

2 —

3 —

4 —

5 —

6 —

7 — A decisão de concessão de AIM é publicitada na página electrónica da DGV.

Artigo 16.º

[...]

1 —

2 —

3 —

4 —

5 —

6 —

7 —

8 —

9 — A decisão de concessão de autorização de renovação é publicitada na página electrónica da DGV.

Artigo 19.º

[...]

1 —

2 —

3 —

4 —

5 —

6 —

7 — O LOCMVI assegura a conclusão das análises referidas nos números anteriores, no prazo máximo de 60 dias, após a recepção das amostras e comunica de imediato o resultado à DGV, excepto no caso de a Comissão ser informada de que é necessário um prazo maior para concluir essas análises.

8 —

9 —

10 —

Artigo 20.º

[...]

- 1 —
- 2 —
- 3 —
- 4 —
- 5 —
- 6 —
- 7 —
- 8 —
- 9 —

10 — A decisão de suspensão, revogação ou alteração da AIM é publicada na página electrónica da DGV.

Artigo 22.º

[...]

- 1 —

2 — Às alterações requeridas ao abrigo do procedimento nacional aplicam-se as normas constantes do Regulamento (CE) n.º 1234/2008, da Comissão, de 24 de Novembro, com as necessárias adaptações, excepto no que se aplica à transferência de uma introdução no mercado de um titular de uma autorização de introdução no mercado para outro.

3 — As alterações requeridas ao abrigo de procedimentos comunitários regem-se pela legislação comunitária aplicável.

4 — A alteração de elementos da rotulagem ou do folheto informativo não relacionados com o RCMV, instruído com os respectivos projectos, incluindo os projectos das artes finais, se for caso disso, são submetidos a autorização, a qual se considera tacitamente deferida se, no prazo de 30 dias, a DGV não solicitar a apresentação de elementos adicionais em prazo fixado para o efeito ou for expresso o indeferimento do pedido, que deve ser fundamentado.

5 — Ficam dispensadas de parecer do GAMV as alterações referidas no número anterior e as alterações menores do tipo IA, excepto quando tal for solicitado pelo director-geral de Veterinária.

Artigo 32.º

[...]

- 1 —

2 — Os titulares de uma AIM, concedida ao abrigo da legislação referida no número anterior, requerem à DGV a atribuição de um número de código nacional, sem prejuízo de instruções que podem ser definidas pelo director-geral de Veterinária.

Artigo 36.º

[...]

- 1 —
- 2 —
- 3 —

- a)
- b)
- c)

d) A identificação do director técnico e o documento comprovativo das respectivas habilitações académicas e profissionais em análise qualitativa dos medicamen-

tos, em análise quantitativa das substâncias activas, bem como em ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos;

- e)
- f)
- g)
- h)
- i)

- 4 —
- 5 —

6 — A DGV deve notificar o requerente da autorização de fabrico, através de um documento, cuja cópia é enviada à Agência, o qual deve conter as seguintes informações:

- a)
- b)
- c)
- d)

- 7 —

8 — A pessoa qualificada nos termos da alínea *d*) do n.º 3 deve ser titular de um diploma, de um certificado, de outro título de formação universitária ou reconhecidamente equivalente, com a duração mínima de quatro anos de ensino teórico e prático em Farmácia, Medicina, Medicina Veterinária, Química, Química e Tecnologia Farmacêuticas ou Biologia, sendo aceitável a formação equivalente com a duração de três anos desde que sejam igualmente equivalentes os respectivos diplomas, certificados ou outros títulos, podendo, no entanto, em caso de aqueles não respeitarem os critérios estabelecidos no presente decreto-lei, ser requerida pela DGV prova dos conhecimentos exigidos para o fabrico e o controlo de medicamentos veterinários.

9 — A formação mencionada no número anterior inclui um ensino teórico e prático no que respeita pelo menos a Física Experimental, Química Geral e Inorgânica, Química Orgânica, Química Analítica, Química Farmacêutica, incluindo a Análise dos Medicamentos, Bioquímica Geral e Aplicada (Médica), Fisiologia, Microbiologia, Farmacologia, Tecnologia Farmacêutica, Toxicologia e Farmacognosia.

10 — Para efeitos do n.º 8, entende-se por formação equivalente a experiência profissional de dois anos em fábrica devidamente autorizada ou alternativamente de, pelo menos:

- a) Um ano, em caso de ter formação universitária de cinco anos;
- b) Seis meses, em caso de ter formação universitária de seis anos.

11 — Fica isenta dos requisitos respeitantes à experiência profissional mencionada na alínea *d*) do n.º 3 e no n.º 10 e à formação de acordo com o disposto nos n.ºs 8 e 9 a pessoa que exerça essa actividade à data do início de aplicação da Directiva n.º 81/851/CEE, de 28 de Setembro.

Artigo 39.º

[...]

1 — A DGV decide sobre a autorização no prazo máximo de 90 dias a contar da data de recepção de um

pedido válido mediante emissão ao requerente de um documento cuja cópia é enviada à Agência.

- 2 —
- 3 —
- 4 —

Artigo 42.º

[...]

- 1 —
- 2 —
- 3 —
- 4 —
- 5 —

6 — Sempre que seja determinada a revogação da autorização referida no n.º 1, esta é comunicada à Comissão e aos restantes Estados membros.

Artigo 55.º

[...]

1 — O director-geral de Veterinária pode autorizar a utilização de medicamentos veterinários não possuidores de qualquer das restantes autorizações previstas no presente decreto-lei desde que:

a) Mediante justificação médico-veterinária, sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinada patologia num animal ou num pequeno grupo de animais;

b) Se destinem exclusivamente a fins de investigação, análise ou ensaios clínicos, não podendo ser objecto de venda ou cedência.

2 — O disposto na alínea b) do número anterior não prejudica a legislação existente sobre protecção de animais usados para fins experimentais ou outros fins científicos.

3 — A autorização prevista na alínea a) do n.º 1 apenas pode ser concedida desde que:

a) Não existam em Portugal medicamentos veterinários essencialmente similares autorizados com idêntica composição quantitativa e qualitativa em substâncias activas e forma farmacêutica ou, quando existam, estes não sejam comercializados;

b) O medicamento veterinário se destine a resolver problemas clínicos sem alternativa terapêutica.

4 — (Anterior próémio do n.º 3.)

- a) Justificação clínica ou do ensaio;
- b) [Anterior alínea b) do n.º 3.]
- c) [Anterior alínea c) do n.º 3.]
- d) [Anterior alínea d) do n.º 3.]
- e) [Anterior alínea e) do n.º 3.]
- f) [Anterior alínea f) do n.º 3.]

5 — (Anterior n.º 4.)

Artigo 59.º

[...]

- 1 —

a) Um médico-veterinário ou um farmacêutico como director técnico que assegure a qualidade das activida-

des desenvolvidas, sem prejuízo do cumprimento de disposições específicas a determinar pelo director-geral de Veterinária, se for caso disso;

- b)
- c)

- 2 —
- 3 —
- 4 —

Artigo 60.º

[...]

- 1 —

- a)
- b)
- c)
- d)
- e)
- f)
- g)

h) Possuir registos sob a forma de facturas ou guias de remessa, preferencialmente informatizadas, de todas as transacções de medicamentos veterinários efectuadas, durante um período mínimo de cinco anos, à disposição das autoridades para efeitos de controlo e fiscalização, que contenham, pelo menos, as seguintes informações:

- i)
- ii)
- iii)
- iv)
- v)

- i)
- j)

- 2 —

3 — Qualquer distribuidor que não seja titular de AIM e que importe um medicamento veterinário de outro Estado membro deve notificar o titular da AIM e a autoridade nacional competente do Estado membro para o qual o medicamento veterinário será importado, da sua intenção de o importar, o que no caso de medicamentos veterinários sem uma autorização nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004 é feito sem prejuízo dos procedimentos adicionais legalmente previstos nesse Estado membro.

Artigo 62.º

[...]

- 1 —

2 — A DGV informa o titular da autorização, a Comissão e os restantes Estados membros da decisão de autorizar, de suspender ou de revogar a autorização de exercício da actividade de distribuidor por grosso de medicamentos veterinários.

Artigo 66.º

[...]

- 1 —

- a)
- b)

c)
 d)
 e)
 f) Manter registos, durante cinco anos, à disposição das autoridades para efeitos de controlo e fiscalização, de todas as transacções de medicamentos veterinários fornecidos mediante receita médico-veterinária, que inclua, para cada transacção de entrada ou saída, as seguintes informações:

i)
 ii)
 iii)
 iv)
 v)

g) Manter ao seu serviço um médico veterinário ou um farmacêutico como director técnico, bem como pessoal com conhecimentos técnicos que assegure, nos termos da legislação em vigor, a qualidade das actividades desenvolvidas;

h)
 i)

2 —

Artigo 68.º

Aquisição directa

A aquisição directa de medicamentos veterinários aos fabricantes, importadores e distribuidores por grosso pode ser efectuada pelas seguintes entidades:

a) Médicos veterinários e centros de atendimento médico-veterinários, quando não sejam titulares de uma autorização de venda a retalho, desde que os medicamentos veterinários se destinem a ser administrados aos animais aos quais prestam assistência ou cedidos aos respectivos detentores;

b) Explorações pecuárias, bem como entidades oficiais ou estabelecimentos de ensino, investigação ou experimentação do sector da produção ou saúde animal que possuam um médico veterinário como responsável clínico ou sanitário e organizações de produtores pecuários (OPP), desde que mediante requisição e os medicamentos veterinários se destinem a ser administrados exclusivamente aos seus animais.

Artigo 69.º

[...]

1 — A requisição prevista no artigo anterior deve obedecer aos seguintes requisitos:

a) Identificar a entidade adquirente;
 b)
 c)

2 — As requisições devem ser emitidas em duplicado e numeradas de forma sequencial pela entidade responsável pela sua emissão, que conserva o duplicado durante cinco anos, à disposição das autoridades oficiais para efeitos de controlo e fiscalização.

3 — O fornecedor dos medicamentos ou medicamentos veterinários deve apor a data, a assinatura e o respectivo carimbo do estabelecimento no original da requisição, que conserva durante cinco anos, à dispo-

sição das autoridades oficiais para efeitos de controlo e fiscalização.

4 —
 5 — (*Revogado.*)
 6 —

Artigo 74.º

[...]

1 —
 a)
 b)
 c)
 d)
 e)
 f)
 g)
 h)
 i)
 j)

2 — Sejam medicamentos veterinários destinados a espécies animais produtoras de géneros alimentícios.

Artigo 79.º

[...]

1 —
 2 — Ao transporte previsto no número anterior aplica-se o disposto no artigo 69.º

Artigo 80.º

[...]

1 — Por razões de defesa da saúde animal e ou protecção da saúde pública, o director-geral de Veterinária pode decidir pela aquisição e utilização de medicamentos e ou medicamentos veterinários, com carácter preventivo ou curativo, designadamente para campanhas de sanidade animal.

2 — O director-geral de Veterinária pode, em casos excepcionais devidamente justificados, autorizar que a rotulagem dos medicamentos veterinários não mencione certas indicações específicas e que seja redigida numa língua estrangeira, fixando para isso as condições a que deve obedecer a rotulagem ou folheto informativo ou outra informação relevante que acompanha o medicamento.

Artigo 81.º

[...]

1 — Os medicamentos e os medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária e destinados a animais de exploração apenas podem ser dispensados ao público mediante receita médica veterinária normalizada, editada nos termos do artigo 119.º

2 —
 a)
 b)
 c)
 d)
 e) Deve ter aposta, no original e no duplicado, a vinheta médico-veterinária.

- 3 —
- 4 —
- 5 —
- 6 —
- 7 —

Artigo 82.º

[...]

1 — O detentor ou responsável por animais de exploração é obrigado a manter actualizado um registo de medicamentos e medicamentos veterinários utilizados naqueles animais, onde devem ser averbadas, por ordem cronológica, pelo menos, as seguintes informações:

- a)
- b)
- c)
- d) Nome do medicamento ou do medicamento veterinário e a quantidade administrada;
- e)
- f)

2 — O registo de medicamentos deve ser efectuado em livro e ser mantido actualizado, em bom estado de conservação e à disposição das autoridades oficiais para efeitos de controlo e fiscalização, por um período de cinco anos a contar da data do último registo ou após cessação de actividade, incluindo quando os animais forem abatidos durante esse período.

3 — Em derrogação ao disposto no número anterior, o registo de medicamentos pode ser efectuado e mantido em suporte informático, ou outro, inviolável, desde que seja possível a qualquer momento reproduzir a informação expressa no n.º 1.

- 4 —
- 5 —
- 6 —
- 7 —

8 — A detenção ou posse de medicamentos e medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária, pelos detentores de animais numa exploração pecuária, só é permitida desde que justificada por receita médico-veterinária normalizada, requisição assinada e validada pelo médico veterinário responsável clínico ou sanitário da exploração ou pela declaração prevista no n.º 6.

- 9 —

Artigo 84.º

[...]

1 — Os medicamentos veterinários homeopáticos estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei, com as especificações previstas na presente secção, à excepção dos procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado, previstos nos artigos 28.º e 29.º

2 — Sem prejuízo do disposto no número anterior, o facto de o medicamento veterinário homeopático beneficiar noutro Estado membro de uma autorização que permita a sua comercialização é tido em conta pela DGV, mediante aprovação do respectivo relatório de avaliação, do seu RCMV, da sua rotulagem e do seu folheto informativo, excepto quando o medicamento represente um grave risco potencial para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, disso informando, mediante fundamentação pormenorizada, os Estados membros envolvidos e o requerente.

- 3 —

Artigo 85.º

[...]

1 — Sem prejuízo das disposições do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, de 26 de Junho, relativo aos estabelecimentos do limite máximo de resíduos das substâncias farmacologicamente activas para animais produtores de géneros alimentícios, só podem ser submetidos ao procedimento de registo nacional simplificado os medicamentos veterinários homeopáticos que, cumulativamente, preenchem as seguintes condições:

- a)
- b)
- c)

2 — O pedido de registo simplificado é feito mediante requerimento dirigido ao director-geral de Veterinária e instruído com documentação que comprove a qualidade farmacêutica e a homogeneidade dos lotes de fabrico dos medicamentos veterinários da qual conste, designadamente, o seguinte:

- a)
- b)
- c)
- d)
- e)
- f)
- g)
- h)

- 3 —

Artigo 92.º

[...]

- 1 — *(Revogado.)*
- 2 —
- 3 —
- 4 —
- 5 —
- 6 —
- 7 —
- 8 —
- 9 —
- 10 —
- 11 —
- 12 — Aos pedidos de autorização de laboratórios produtores previstos no n.º 2 aplicam-se as disposições pertinentes dos artigos 36.º a 39.º
- 13 —
- 14 —

Artigo 94.º

[...]

1 — Aos medicamentos veterinários que se destinem a ser utilizados em peixes de aquário, aves ornamentais, pombos, pombos-correio, animais de terrário, pequenos roedores, furões e coelhos de companhia aplicam-se, com as devidas adaptações, as normas do presente decreto-lei.

- 2 —
- 3 —

Artigo 96.º

[...]

- 1 —
- 2 —
- 3 —

4 — O director-geral de Veterinária pode adoptar normas designadamente respeitantes ao acondicionamento, primário ou secundário, à rotulagem, ao folheto informativo, à direcção técnica, ao transporte, à distribuição, à comercialização, ao fornecimento e à entrega de gases medicinais.

Artigo 107.º

[...]

- 1 —
- 2 —
- 3 —

- a)
- b)

c) Pelas entidades sujeitas a controlo da DGV, em contrapartida dos serviços de controlo, incluindo, nomeadamente, as que incidem sobre os titulares de AIM ou de importação paralela, fabricantes, importadores, exportadores, distribuidores e retalhistas de medicamentos veterinários;

- d)

- 4 —
- 5 —

Artigo 108.º

[...]

- 1 —
- 2 —
- 3 —

4 — A gestão dos fundos destinados às actividades de farmacovigilância, ao funcionamento das redes de comunicação e à fiscalização do mercado está sujeita ao controlo permanente da DGV, a fim de garantir a sua independência.

Artigo 109.º

[...]

- 1 —

- a)
- b)
- c)

d) Comunicar no prazo máximo de 15 dias a contar da recepção de uma notificação à Agência, aos restantes Estados membros e ao titular da AIM todas as notificações de suspeitas de reacções adversas graves ou reacções adversas em seres humanos a medicamentos veterinários ocorridas em território nacional;

- e)
- f)
- g)
- h)
- i)
- j)
- l)

m) Propor que seja determinado ao titular da AIM a prestação de informações consideradas necessárias para a avaliação do benefício-risco de um medicamento veterinário.

- 2 —

Artigo 110.º

[...]

- 1 —

- a)

b) Registrar e notificar imediatamente, ou no prazo máximo de 15 dias, à DGV todas as suspeitas de reacções adversas graves ou de reacções adversas em seres humanos associadas à utilização de medicamentos veterinários ocorridas em Portugal e que lhe sejam comunicadas por médicos veterinários ou outros profissionais de saúde animal ou de que tenha tido conhecimento por qualquer outra via;

c) Assegurar a notificação à Agência e à DGV imediatamente, ou no prazo máximo de 15 dias, de todas as suspeitas de reacções adversas graves inesperadas ou de reacções adversas em seres humanos, bem como todas as suspeitas de transmissão de um agente infeccioso através de um medicamento veterinário autorizado no território nacional, que ocorram num país terceiro e lhe sejam transmitidas por um médico veterinário ou outro profissional de saúde animal ou cheguem ao seu conhecimento por qualquer outra via;

- d)

e) Transmitir à DGV relatórios periódicos de segurança, os quais devem mencionar quaisquer reacções adversas ocorridas no território de um Estado membro, ou em países terceiros, e, ainda, uma avaliação científica da relação benefício-risco do medicamento veterinário;

f) Manter permanentemente e continuamente à disposição um médico veterinário responsável pela farmacovigilância, residente na Comunidade.

- 2 —

3 — Sem prejuízo do disposto nos números anteriores, o titular da AIM assegura, ainda, a notificação à DGV de todas as suspeitas de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos ocorridas no território de um Estado membro quando a DGV actue na qualidade de Estado membro de referência no que concerne aos medicamentos veterinários:

- a)
- b)
- c)

- 4 —

5 — O calendário de submissão de relatórios periódicos de segurança de medicamentos aprovados por procedimento de reconhecimento mútuo obedece às normas previstas no n.º 1 do artigo 112.º

- 6 — (Anterior n.º 5.)

- 7 — (Anterior n.º 6.)

8 — Após a concessão da AIM, o respectivo titular pode requerer a modificação dos prazos referidos no n.º 2, nos termos da regulamentação comunitária relativa às modificações das condições de autorização de um medicamento.

Artigo 111.º

[...]

1 —

a)

b) Preparar e submeter à DGV e, se for caso disso, às demais autoridades competentes os relatórios das suspeitas de reacções adversas ou de reacções adversas em seres humanos previstas no artigo 110.º, na forma determinada neste capítulo, em conformidade com as normas previstas no artigo 112.º;

c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido de prestação de informações, feito pela DGV ou outra autoridade competente, relativo a informações adicionais que estas considerem necessárias para a avaliação do benefício-risco de um medicamento veterinário;

d)

e)

2 —

a)

b) Os dados relativos aos estudos complementares de segurança pós-comercialização;

c)

Artigo 112.º

Normas, orientações técnicas e notificações

1 — As normas para a recolha, verificação e apresentação de notificações ou relatórios sobre reacções adversas, nomeadamente os requisitos técnicos aplicáveis ao intercâmbio electrónico de dados de farmacovigilância veterinária, aprovados a nível comunitário, em conformidade com a terminologia internacionalmente aprovada, devem ser observadas pelos vários intervenientes nas actividades no âmbito do presente capítulo.

2 — O titular da AIM deve utilizar a terminologia médica veterinária internacionalmente aceite para o envio dos relatórios sobre reacções adversas.

3 —

4 — Exceptuam-se ao disposto nos números anteriores os médicos veterinários e outros profissionais de saúde animal que devem notificar a DGV ou o titular da autorização ou registo, imediatamente ou no prazo máximo de 15 dias a contar do conhecimento das suspeitas de reacção adversa, reacção adversa grave ou inesperada, ou reacção adversa nos seres humanos através de suporte de papel ou electronicamente e de acordo com o formulário a divulgar na página electrónica da DGV.

Artigo 113.º

Controlo e fiscalização

1 — Compete à DGV a execução do controlo oficial na matéria a que se refere o presente decreto-lei, cabendo certificar-se de que são respeitadas as obrigações legais relativas aos medicamentos veterinários, através de inspecções repetidas e, se necessário, não anunciadas, e, quando adequado, através da realização de ensaios com amostras por um laboratório oficial de controlo de medicamentos por um laboratório designado para o efeito.

2 — Compete à DGV e à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), no âmbito das respectivas competências, assegurar a fiscalização do cumprimento das normas do presente decreto-lei, sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades.

Artigo 120.º

[...]

1 —

2 —

3 — Sem prejuízo do disposto no n.º 1, a DGV pode solicitar anualmente aos fabricantes, aos RIM e distribuidores grossistas de medicamentos veterinários informação sobre as quantidades de antimicrobianos fabricadas e comercializadas respectivamente, para efeitos de monitorização dos seus consumos.

Artigo 122.º

[...]

1 —

2 —

3 —

a)

b) Entidades que possuam autorização de fabrico, importação, distribuição por grosso, venda a retalho e importação paralela;

c)

4 —

Artigo 128.º

[...]

1 —

2 —

a)

b)

c)

d)

e)

f)

g)

h) Descrição detalhada do(s) processo(s) de produção com vista à obtenção de produtos com qualidade e segurança comprovadas, nomeadamente no que respeita aos agentes infecciosos responsáveis por doenças transmitidas por via sanguínea;

i)

j)

l)

m)

3 —

4 —

5 —

6 —

7 —

8 —

9 —

2 — A epígrafe da secção VI do capítulo IV do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, é alterada para «Aquisição directa e transporte».

Artigo 3.º

Aditamento ao Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho

1 — São aditados ao Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, os artigos 41.º-A, 45.º-A e 69.º-A, com a seguinte redacção:

«Artigo 41.º-A

Inspecções

1 — A DGV procede a inspecções, não anunciadas, junto dos fabricantes de substâncias activas utilizadas como matérias-primas no fabrico de medicamentos veterinários por sua iniciativa ou a pedido do próprio fabricante e junto das instalações do titular da AIM sempre que considere existirem motivos para supor que não são respeitados os princípios e linhas de orientação relativas às boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

2 — As inspecções previstas no número anterior podem ser igualmente efectuadas, a pedido de um outro Estado membro, da Comissão ou da Agência.

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

4 — As inspecções são realizadas por técnicos da DGV, a quem compete:

a) Proceder à inspecção dos estabelecimentos de fabrico ou de comércio, bem como dos laboratórios encarregados de efectuar os controlos, pelo titular da autorização de fabrico;

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

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

d) Inspeccionar as instalações, os registos e a documentação dos titulares de AIM ou de qualquer empresa encarregada por este para realizar actividades de farmacovigilância, nomeadamente as constantes dos artigos 108.º a 112.º

5 — Após a realização das inspecções previstas no presente artigo e nos termos do número anterior, a DGV elabora um relatório sobre o cumprimento dos princípios e das normas relativos às boas práticas de fabrico ou, quando é caso disso, das obrigações respeitantes à farmacovigilância, cuja cópia é facultada ao fabricante ou ao titular de AIM inspeccionados, ou ainda mediante pedido fundamentado às autoridades competentes de outro Estado membro.

6 — Sem prejuízo de eventuais acordos celebrados entre a Comunidade e um país terceiro, um Estado membro, a Comissão ou a Agência pode solicitar a um fabricante estabelecido num país terceiro que se submeta a uma inspecção nos termos do presente artigo.

7 — Após inspecção, na qual se verifique o respeito pelos princípios e pelas normas de boas práticas de fabrico previstos na legislação comunitária, a DGV emite, no prazo de 90 dias, um certificado de:

a) Boas práticas de fabrico; ou

b) Conformidade com a monografia, quando a inspecção é efectuada a pedido da Farmacopeia Europeia.

8 — Os certificados emitidos em conformidade com o número anterior são comunicados à Agência, bem como o desrespeito pelos princípios e normas de boas práticas de fabrico previstos na legislação comunitária, quando é caso disso.

Artigo 45.º-A

Intercâmbio de informações entre Estados membros

1 — A DGV toma todas as medidas necessárias para que seja transmitido às autoridades competentes dos outros Estados membros as informações apropriadas, especialmente para garantir o respeito pelos requisitos fixados para a AIM dos medicamentos veterinários bem como para as autorizações previstas nos artigos 36.º e 43.º e no n.º 7 do artigo 41.º-A.

2 — As conclusões das inspecções obtidas ao abrigo do artigo 41.º-A, pela DGV ou pelas autoridades competentes de outros Estados membros, são válidas para a Comunidade, excepto quando as mesmas não puderem ser aceites por razões graves de saúde pública ou animal, facto que é de imediato comunicado à:

a) Agência, que informa os Estados membros envolvidos;

b) Comissão, que, após consulta aos Estados membros envolvidos, pode solicitar nova inspecção, ao inspector da autoridade de fiscalização competente, eventualmente acompanhada por dois outros inspectores de Estados membros que não sejam parte do diferendo.

Artigo 69.º-A

Transporte

Aos médicos veterinários que transportam consigo, nas viaturas em que se deslocam, as quantidades de medicamentos e medicamentos veterinários necessárias à sua prática clínica diária é dispensada a guia de transporte, prevista na legislação nacional aplicável.»

2 — É aditado ao Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, o anexo III, com a redacção constante do anexo I do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante.

Artigo 4.º

Norma revogatória

São revogados os artigos 23.º, 24.º, 25.º, 70.º e 71.º e os n.ºs 5 do artigo 69.º, 1 do artigo 92.º e 3 do artigo 123.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho.

Artigo 5.º

Republicação

É republicado, no anexo II do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante, o Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, com a redacção actual.

Artigo 6.º

Entrada em vigor

O presente decreto-lei entra em vigor no dia seguinte ao da sua publicação.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 20 de Agosto de 2009. — José Sócrates Carvalho Pinto de Sousa — João Titterington Gomes Cravinho — Emanuel Augusto dos Santos — Jaime de Jesus Lopes Silva.

Promulgado em 15 de Outubro de 2009.

Publique-se.

O Presidente da República, ANÍBAL CAVACO SILVA.

Referendado em 16 de Outubro de 2009.

O Primeiro-Ministro, José Sócrates Carvalho Pinto de Sousa.

ANEXO I

(nos termos do n.º 2 do artigo 3.º)

ANEXO III

Ensaio analítico, farmacotoxicológico e clínicos dos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários

Introdução e princípios gerais

1 — Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos dos artigos 4.º, 8.º, 28.º e 29.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atender às normas publicadas pela Comissão nas *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*, vol. 6B, «Informações aos requerentes, medicamentos veterinários, apresentação e conteúdo do dossier».

2 — Ao constituírem o processo de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender ao estado actual dos conhecimentos no domínio veterinário e às normas científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários, publicadas pela Agência Europeia de Medicamentos, e a outras normas farmacêuticas comunitárias publicadas pela Comissão nos vários volumes das *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*.

3 — No que respeita aos medicamentos veterinários que não constituem medicamentos veterinários imunológicos, são aplicáveis, no âmbito da parte do processo relativo à qualidade (testes físico-químicos, biológicos e microbiológicos), todas as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.

4 — No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos, são aplicáveis, no âmbito das partes do processo relativas à qualidade, segurança e eficácia, todas as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.

5 — O processo de fabrico deve respeitar os requisitos da Portaria n.º 1048/2008, de 16 de Setembro, que estabelece os princípios e normas das boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, bem como os princípios e as normas das boas práticas de fabrico publicados pela Comissão no vol. 4 das *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*.

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

7 — Os ensaios farmacológicos, toxicológicos, de resíduos e de segurança devem ser realizados em conformidade com as disposições relativas às boas práticas de laboratório estabelecidas nas Directivas n.ºs 2004/10/CE e 2004/9/CE, ambas do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de Fevereiro.

8 — Todas as experiências com animais devem decorrer em conformidade com o Decreto-Lei n.º 129/92, de 6 de Julho.

9 — De forma a monitorizar a avaliação risco/benefício, devem ser enviadas à DGV quaisquer novas informações que não constem do pedido inicial e todas as informações de farmacovigilância.

10 — Após a concessão de autorização de introdução no mercado, qualquer alteração do conteúdo do processo deve ser apresentada à DGV de acordo com o disposto no Regulamento (CE) n.º 1234/2008.

11 — O processo deve conter a avaliação do risco ambiental associado à libertação de medicamentos veterinários que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados (OGM) na acepção da alínea b) do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril. A informação deve ser apresentada de acordo com o disposto no referido decreto-lei.

12 — No caso de pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários destinados a espécies e indicações terapêuticas que representem segmentos de mercado restritos, pode ser adoptado uma abordagem mais flexível. Em tais casos, importa ter em conta as normas e ou os pareceres científicos relevantes.

13 — O presente anexo está dividido em quatro títulos:

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

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

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

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

TÍTULO I

Requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos veterinários imunológicos

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

PARTE 1

Resumo do processo

A — Informações administrativas

A documentação administrativa a fornecer aquando da submissão de um pedido de autorização de introdução

no mercado deve cumprir o disposto no artigo 5.º do presente decreto-lei bem como o despacho n.º 25922/2008, de 16 de Outubro, que estabelece as normas que definem as instruções relativas à apresentação dos pedidos de AIM de medicamentos veterinários, bem como das respectivas alterações e renovações ou reavaliações, por procedimento nacional, descentralizado ou por reconhecimento mútuo.

B — Resumo das características do medicamento veterinário, rotulagem e folheto informativo

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento veterinário em conformidade com o anexo I do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante, e uma proposta de texto de rotulagem para o acondicionamento primário, secundário e folheto informativo, sempre que este for exigido nos termos do anexo II do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante.

C — Relatórios de perito

1 — Em conformidade com o artigo 9.º, devem ser fornecidos relatórios de perito.

2 — Estes resumos pormenorizados e críticos respeitantes aos resultados dos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos (qualidade), dos ensaios de segurança e de resíduos (segurança), dos ensaios pré-clínicos e clínicos (eficácia) e dos ensaios relativos à avaliação do potencial risco da utilização do medicamento veterinário para o ambiente, devem:

— Ser elaborados tendo em conta o estado actual dos conhecimentos científicos;

— Conter uma avaliação dos vários testes e ensaios que constituem o processo de autorização de introdução no mercado e abordar todos os aspectos pertinentes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário;

— Expor circunstanciadamente os resultados dos testes e ensaios apresentados, bem como referências bibliográficas precisas;

— Resumir num apêndice tanto quanto possível sob a forma de tabelas ou gráficos todos os dados importantes;

— Conter referências precisas à informação incluída na documentação de base;

— Ser assinados e datados e conter em anexo informação sobre as habilitações, formação e experiência profissional do autor e conter uma declaração da relação profissional entre o autor e o requerente.

3 — Caso a substância activa tenha sido incluída num medicamento para uso humano autorizado em conformidade com os requisitos do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, o resumo geral da qualidade previsto pode substituir o resumo no que se refere à documentação relacionada com a substância activa ou o medicamento, conforme adequado. Caso a autoridade competente tenha comunicado publicamente que a informação química, farmacêutica e biológica/microbiológica respeitante ao produto acabado só poderá ser incluída no processo sob a forma de documento técnico comum (DTC), o resumo pormenorizado e crítico relativo aos resultados dos ensaios farmacêuticos pode ser apresentado sob a forma de resumo geral da qualidade.

No caso de pedidos relativos a medicamentos destinados a espécies menores ou indicações terapêuticas que representem segmentos de mercado restritos, o formato do

resumo geral da qualidade pode ser utilizado sem acordo prévio das autoridades competentes.

PARTE 2

Informação farmacêutica (físico-química, biológica ou microbiológica) (qualidade)

Princípios e requisitos básicos

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força das alíneas i) e j) do n.º 3 do artigo 5.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

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

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

Os procedimentos de ensaio devem respeitar os critérios de análise e de controlo da qualidade dos materiais de base e do produto acabado e ter em conta as normas e os requisitos estabelecidos.

Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Todos os procedimentos analíticos devem adequar-se aos conhecimentos científicos existentes aquando da apresentação do processo 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 das autoridades competentes; quaisquer materiais 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.

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

Se a substância activa tiver sido incluída num medicamento para uso humano autorizado em conformidade com o disposto no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, as informações químicas, farmacêuticas e biológicas/microbiológicas previstas naquele diploma podem substituir a documentação relativa à substância activa ou ao produto acabado, conforme o caso.

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

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

A — Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

1 — Composição qualitativa. — Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento, a designação ou descrição de:

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

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

2 — Terminologia habitual. — Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos veterinários, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea *a*) do n.º 3 do artigo 5.º:

— No que respeita aos componentes constantes da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados membros, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;

— No que respeita a outros componentes, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exacta; os componentes que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exacta devem ser descritos através de uma menção da origem e do modo como foram preparados, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

— No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pelo Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração.

3 — Composição quantitativa.

3.1 — Por forma a especificar a composição quantitativa das substâncias activas dos medicamentos, importa, dependendo da forma 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 substância activa.

Devem ser especificadas as unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso a OMS tenha definido uma dada unidade internacional de actividade biológica, deve

ser utilizada a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de actividade biológica deve ser expressa por forma a veicular informação inequívoca sobre a actividade da substância utilizando, se aplicável, unidades da Farmacopeia Europeia.

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

Há ainda que acrescentar a esta informação, no que diz respeito:

— Às preparações injectáveis, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contida no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável, se aplicável após reconstituição;

— Aos medicamentos administrados em gotas, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contidas em cada gota ou no número de gotas correspondente a 1 ml ou a 1 g da preparação;

— Aos xaropes, emulsões, granulados e outras formas farmacêuticas que envolvam medidas, a massa ou unidade de actividade biológica de cada substância activa por medida.

3.2 — As substâncias activas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser descritas quantitativamente através da respectiva massa total e, se necessário ou pertinente, através da massa das fracções activas da molécula.

3.3 — No que respeita aos medicamentos com uma substância activa objecto de um primeiro pedido de autorização de introdução no mercado num dos Estados membros, a composição quantitativa das substâncias activas que sejam sais ou hidratos deve ser sistematicamente expressa em termos da massa das fracções activas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos posteriormente autorizados nos Estados membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância activa.

4 — Desenvolvimento galénico. — A escolha da composição, constituintes, acondicionamento primário, ou outro acondicionamento eventualmente existente, acondicionamento secundário e a função prevista dos excipientes no produto acabado, bem como o método de fabrico do produto acabado, devem ser justificadas e apoiadas por dados científicos no domínio do desenvolvimento do medicamento.

Deve ser indicada e justificada a sobrecarga no fabrico.

Deve demonstrar-se que as características microbiológicas (pureza microbiológica e actividade antimicrobiana) e as instruções de utilização são adequadas para a utilização prevista do medicamento veterinário, tal como especificada no processo de pedido de autorização de introdução no mercado.

B — Descrição do processo de fabrico

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

A descrição do processo de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea *h*) do n.º 3 do artigo 5.º do presente diploma, deve ser redigida de modo a descrever adequadamente a natureza das operações utilizadas.

Para este efeito, deve incluir, no mínimo:

— A menção das diversas fases de fabrico, para que se possa apreciar se os processos empregues na obtenção das

formas farmacêuticas são susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes;

— No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adoptadas para garantir a homogeneidade do produto acabado;

— A fórmula real de fabrico e 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 sobrecarga;

— Indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, bem como dos limites aplicados, sempre que outros elementos constantes dos documentos justificativos do pedido comprovem a necessidade da realização desses testes para o controlo da qualidade do produto acabado;

— Estudos experimentais de validação do processo de fabrico e, se for o caso, um plano de validação do processo para os lotes à escala de produção;

— No que respeita aos produtos esterilizados, caso sejam utilizadas condições de esterilização que não constem das farmacopeias, informações sobre os processos de esterilização e ou de assepsia utilizados.

C — Controlo das matérias-primas

1 — Requisitos gerais. — Para efeitos da presente secção, entende-se por matérias-primas o conjunto dos componentes do medicamento e, se necessário, do recipiente, referidos no n.º 1 da secção A.

O processo deve incluir as especificações e informações sobre os testes a efectuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes das matérias-primas.

Os testes de rotina a efectuar em cada lote das matérias-primas devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado.

Caso se utilizem testes que não constem de uma farmacopeia, tal deve ser justificado mediante a demonstração de que as matérias-primas cumprem os critérios de qualidade dessa farmacopeia.

Caso a Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos (EDQM) tenha emitido um certificado de conformidade para uma matéria-prima, substância activa ou excipiente, esse certificado constituirá a referência à monografia pertinente da Farmacopeia Europeia.

Se for feita referência a um certificado de conformidade, o fabricante garantirá por escrito ao requerente que o processo de fabrico não foi modificado desde a concessão do certificado de conformidade pela EDQM.

Devem ser apresentados certificados de análise das matérias-primas a fim de demonstrar o cumprimento da especificação definida.

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

No caso de uma substância activa bem definida, o seu fabricante ou o requerente podem tomar medidas para que constem de um documento separado, denominado «*dossier* principal da substância activa», o qual é enviado directamente à DGV pelo fabricante dessa mesma substância, onde consta o seguinte:

a) Uma descrição pormenorizada do processo de fabrico;

b) Uma descrição do controlo de qualidade durante o fabrico;

c) Uma descrição do processo de validação.

Neste caso, o fabricante deve, porém, fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento veterinário. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem o informar.

Devem ser fornecidos à DGV documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração; esses documentos e elementos justificativos devem igualmente ser fornecidos ao requerente na medida em que digam respeito à sua parte do *dossier* principal da substância activa.

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

i) As informações sobre o processo de fabrico devem incluir uma descrição do processo de fabrico da substância activa que representa o compromisso do requerente em fabricar a substância activa. Devem indicar-se todas as matérias necessárias para fabricar a(s) substância(s) activa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada matéria.

Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas matérias, bem como informações que demonstrem que as matérias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam;

ii) As informações sobre o controlo da qualidade devem abranger os testes (incluindo critérios de aceitabilidade) realizados em cada fase crítica, a informação sobre a qualidade e o controlo dos produtos intermédios e os estudos de validação e ou avaliação do processo, conforme adequado. Devem conter também dados de validação dos métodos analíticos aplicados à substância activa, se for o caso;

iii) As informações sobre impurezas devem indicar as impurezas previsíveis, bem como os níveis e a natureza das impurezas observadas. Devem também conter informação sobre a segurança dessas impurezas, se pertinente;

iv) No caso dos medicamentos veterinários biotecnológicos, os dados relativos à estrutura molecular devem incluir a sequência esquemática de aminoácidos e a massa molecular relativa.

1.1.1 — Substâncias activas constantes das farmacopeias. — As monografias gerais e específicas da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todas as substâncias activas que dela constem.

Considera-se satisfeito o n.º 3, alínea i), do artigo 5.º se os componentes preencherem os requisitos da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um dos Estados membros. Neste caso, a descrição dos métodos e procedimentos de análise pode ser substituída em cada secção relevante por uma referência adequada à farmacopeia em questão.

Caso a especificação constante de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou de uma farmacopeia nacional de um Estado membro não seja suficiente para garantir a qualidade da substância, a DGV pode pedir especificações mais adequadas ao requerente, incluindo limites aplicáveis a impurezas específicas, com procedimentos de ensaio validados.

A DGV deve informar desse facto as autoridades responsáveis pela farmacopeia em questão. O titular da autorização de introdução do medicamento no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis pela referida farmacopeia elementos relativos à insuficiência alegada, bem como as especificações adicionais utilizadas.

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

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

1.1.2 — Substâncias activas que não constam de qualquer farmacopeia. — As substâncias que não constem de qualquer farmacopeia devem ser descritos numa monografia que abranja os seguintes pontos:

a) Denominação da substância, em conformidade com o disposto no n.º 2 da secção A, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;

b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na Farmacopeia Europeia, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente os relativos à estrutura molecular. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respectivo processo de fabrico, a descrição deve ser suficientemente pormenorizada de modo a caracterizar a substância que é constante quer na sua composição quer nos seus efeitos;

c) Métodos de identificação, descritos através de todas as técnicas utilizadas na produção da substância e nos testes que se devem efectuar por rotina;

d) Testes de pureza, descritos para cada uma das impurezas previsíveis, nomeadamente as susceptíveis de provocar efeitos nocivos e, se necessário, as que, atendendo à associação de substâncias a que o pedido se refere, possam afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos;

e) Descrição dos testes e limites aplicados a fim de controlar os parâmetros relevantes para o produto acabado, como, por exemplo, dimensão das partículas e esterilidade, e validação dos métodos, se pertinente;

f) No que respeita às substâncias complexas de origem vegetal ou animal, importa distinguir entre situações em que múltiplos efeitos farmacológicos tornem necessário o controlo químico, físico ou biológico dos principais constituintes e situações que envolvam substâncias com um ou mais grupos de princípios com actividade análoga para os quais seja aceitável um método global de ensaio.

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

1.1.3 — Características físico-químicas susceptíveis de afectar a biodisponibilidade. — Caso as substâncias activas, incluídas ou não nas farmacopeias, determinem a biodisponibilidade do medicamento veterinário, a sua

descrição geral deve abranger as informações que se seguem:

- Forma cristalina e coeficientes de solubilidade;
- Dimensão das partículas, se aplicável após pulverização;
- Estado de hidratação;
- Coeficiente de partição óleo/água;
- Valores pK/pH .

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

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

Os excipientes devem estar em conformidade com os requisitos da monografia pertinente da Farmacopeia Europeia. Na sua falta, pode ser feita referência à farmacopeia de um Estado membro. Caso esta não inclua tal monografia, pode ser feita referência à farmacopeia de um país terceiro. Neste último caso, é necessário demonstrar a conformidade desta monografia.

Os requisitos da monografia podem ser completados, se for o caso, por testes adicionais destinados a controlar parâmetros como a dimensão das partículas, a esterilidade e os solventes residuais. Quando não exista uma monografia de uma farmacopeia, deve ser proposta e fundamentada uma especificação. Devem cumprir-se os requisitos aplicáveis às especificações das substâncias activas indicados no n.º 1.1.2, alíneas a) a e). É necessário descrever os métodos propostos e apresentar a respectiva validação.

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

As matérias corantes devem obedecer aos critérios de pureza estabelecidos no Decreto-Lei n.º 193/2000, de 18 de Agosto.

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

1.3 — Recipientes e sistemas de fecho.

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

1.3.2 — Produto acabado. — Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente do produto acabado e o seu sistema de fecho. O nível de informação necessário depende da via de administração do medicamento veterinário, do estado físico (líquido, sólido), da forma farmacêutica e da dosagem. O material de acondicionamento deve cumprir os requisitos da monografia pertinente da Farmacopeia Europeia. Na sua falta, pode ser feita referência à farmacopeia de um Estado membro. Caso esta não inclua tal monografia, pode ser feita referência à farmacopeia de um país terceiro. Neste último caso, é necessário demonstrar a conformidade desta monografia.

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

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

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

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

1.4 — Substâncias de origem biológica. — Caso no fabrico de medicamentos veterinários se utilizem materiais como microrganismos, tecidos de origem quer vegetal quer animal, células e fluidos (incluindo sangue) de origem humana ou animal ou estruturas celulares biotecnológicas, é necessário descrever e documentar a origem e o historial das referidas matérias-primas.

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

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

Os materiais utilizados para a semente, os bancos de células, a mistura de fracções de soro, assim como os materiais que lhes deram origem, sempre que possível, devem ser analisados por forma a comprovar a ausência de agentes estranhos.

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

Caso seja inevitável a presença de agentes estranhos potencialmente patogénicos, os materiais apenas devem ser utilizados se o tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e ou inactivação. Este procedimento tem de ser válido.

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

D — Testes de controlo efectuados nas fases intermédias do processo de fabrico

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

Estes testes são indispensáveis para verificar a conformidade do medicamento veterinário com a respectiva fórmula caso o requerente proponha, a título excepcional, um método analítico para o ensaio do produto acabado que não abranja o doseamento de todas as substâncias activas (ou de todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para as substâncias activas).

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

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

E — Testes de controlo do produto acabado

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

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

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

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

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

1 — Características gerais do produto acabado. — Os testes do produto acabado devem incluir sempre alguns dos testes das características gerais de um produto. Estes testes, se aplicável, abrangem a verificação das massas médias e dos desvios máximos, testes mecânicos, físicos e microbiológicos, características organolépticas e características físicas, como a densidade, *pH*, índice de refração, etc. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância. Caso não figurem na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um Estado membro, as condições do teste, o equipamento/aparelhagem e as normas utilizadas devem ser descritos pormenorizadamente; deve proceder-se do mesmo modo caso não sejam aplicáveis os métodos prescritos nas referidas farmacopeias.

Além disso, salvo justificação em contrário, as formas farmacêuticas sólidas a administrar por via oral devem ser

submetidas a estudos *in vitro* relativos à libertação e velocidade de dissolução da ou das substâncias activas. Estes estudos devem também efectuar-se para outras formas de administração caso a DGV o considere necessário.

2 — Identificação e doseamento da(s) substância(s) activa(s). — A identificação e o doseamento da(s) substância(s) activa(s) devem efectuar-se quer numa amostra representativa do lote de produção quer num dado número de unidades de dose analisadas separadamente.

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

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

Em determinados casos que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de substâncias activas presentes em grande número ou em quantidades extremamente reduzidas careça de análises delicadas e dificilmente executáveis em cada lote de produção, pode omitir-se o doseamento de uma ou mais substâncias activas no produto acabado, sob condição expressa de tais doseamentos se efectuarem nas fases intermédias do processo de produção. Esta técnica simplificada não se aplica à caracterização das substâncias em causa. Deve ser suplementada por um método de avaliação quantitativa que permita a verificação por parte da DGV da conformidade do medicamento com a respectiva especificação após a sua introdução no mercado. Caso os métodos físico-químicos não proporcionem informação adequada sobre a qualidade do produto, é obrigatório o ensaio da actividade biológica *in vivo* ou *in vitro*. O referido ensaio deve, sempre que possível, envolver materiais de referência e análises estatísticas que permitam calcular limites de confiança. Caso não se possam efectuar no produto acabado, estes testes podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo do fabrico.

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

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

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

4 — Ensaio de segurança. — Para além dos testes tóxico-farmacológicos apresentados com o pedido de autorização de introdução no mercado, os dados analíticos devem incluir informações relativas aos testes de segurança, como os de esterilidade, endotoxinas bacterianas, efeitos pirogénicos e tolerância local no animal, sempre que estes testes sejam efectuados por rotina, a fim de verificar a qualidade do produto.

F — Ensaio de estabilidade

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deve ser apresentado um estudo da interacção entre o produto e o recipiente, caso se considere possível uma tal

interacção, especialmente no que respeita às preparações injectáveis.

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

G — Outras informações

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

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

PARTE 3

Ensaio de segurança e de resíduos

Os elementos e documentos anexos ao pedido de autorização de introdução no mercado, tendo em conta o disposto na alínea *f*) e na subalínea *ii*) da alínea *j*) do n.º 3 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos seguintes.

A — Ensaio de segurança

CAPÍTULO I

Execução dos ensaios

A documentação respeitante à segurança deve demonstrar:

a) A potencial toxicidade do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis susceptíveis de serem observados nas condições de utilização previstas no animal; estes devem ser avaliados em função da gravidade do estado patológico em questão;

b) Os potenciais efeitos nocivos para o homem dos resíduos do medicamento veterinário ou substância presentes em géneros alimentícios provenientes de animais tratados, bem como os problemas suscitados pelos referidos resíduos no tratamento industrial dos géneros alimentícios;

c) Os riscos potenciais decorrentes da exposição do homem ao medicamento veterinário, por exemplo aquando da sua administração a animais;

d) Os potenciais riscos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário.

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

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

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

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

- Denominação comum internacional (DCI);
- Denominação IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry);
- Número CAS (Chemical Abstract Service);
- Classificação terapêutica, farmacológica e química;
- Sinónimos e abreviaturas;
- Fórmula estrutural;
- Fórmula molecular;
- Peso molecular;
- Grau de impureza;
- Composição qualitativa e quantitativa das impurezas;
- Descrição das propriedades físicas;
- Ponto de fusão;
- Ponto de ebulição;
- Pressão de vapor;
- Solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura;
- Densidade;
- Espectros de refração, rotação, etc.;
- Formulação do produto.

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

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

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

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

2.2 — Farmacocinética. — Devem ser apresentados dados sobre o destino da substância activa e dos seus metabólitos nas espécies utilizadas nos estudos toxicológicos, abrangendo a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção dessa substância (ADME). Estes dados devem ser confrontados com as conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos sobre a relação dose/efeito a fim de determinar a exposição adequada. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos nos estudos realizados com as espécies alvo (parte 4, capítulo 1, subsecção A.2)

deve ser integrada na parte 4 a fim de avaliar a importância dos resultados obtidos nos estudos toxicológicos em termos de toxicidade para as espécies alvo.

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

a) Ensaios de base necessários para todos os medicamentos veterinários novos destinados a animais utilizados na alimentação humana a fim de avaliar a segurança de quaisquer resíduos presentes nos alimentos para consumo humano;

b) Ensaios adicionais que possam ser necessários em razão de questões toxicológicas específicas, como as associadas à estrutura, grupo e modo de acção da(s) substância(s) activa(s);

c) Ensaios especiais que possam ajudar a interpretar os dados obtidos nos ensaios de base ou adicionais.

Os estudos devem ser efectuados com a(s) substância(s) activa(s) e não com o produto formulado. Se forem necessários estudos no produto formulado, há que ter em linha de conta o texto acima citado.

3.1 — Toxicidade por dose única. — Os estudos de toxicidade por dose única podem servir para prever:

— Os eventuais efeitos da sobredosagem aguda na espécie alvo;

— Os eventuais efeitos de uma administração acidental no homem;

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

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

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

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

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

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

das e os níveis de dose a utilizar nos ensaios de toxicidade crónica, se for o caso.

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

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

A avaliação dos efeitos tóxicos deve assentar na observação do comportamento e crescimento, em testes hematológicos e fisiológicos, especialmente os respeitantes aos órgãos excretores, e em relatórios de autópsia e respectivos dados histológicos.

O tipo e o âmbito de cada grupo de testes irá depender da espécie animal utilizada e dos conhecimentos científicos do momento.

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

3.3 — Tolerância nas espécies alvo. — Deve fornecer-se um resumo que inclua quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efectuados nas espécies alvo, normalmente com a formulação final, em conformidade com os requisitos previstos no capítulo 1, secção B, da parte 4. Devem especificar-se os estudos envolvidos, as doses em que a intolerância se verificou e as espécies e raças envolvidas. Devem igualmente especificar-se quaisquer alterações fisiológicas imprevistas. Os relatórios completos destes estudos devem ser inseridos na parte 4.

3.4 — Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento.

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

No que respeita às substâncias farmacologicamente activas ou aos medicamentos veterinários destinados a animais utilizados na alimentação humana, o estudo dos efeitos na reprodução deve ser um estudo de reprodução multigeracionais, concebido de forma a detectar quaisquer efeitos na reprodução dos mamíferos. Estes incluem efeitos na fertilidade de machos e fêmeas, acasalamento, concepção, implantação, capacidade de manter a gravidez até ao termo, parição, lactação, sobrevivência, crescimento e desenvolvimento da descendência desde o nascimento até ao desmame, maturidade sexual e função reprodutiva subsequente da descendência na idade adulta.

Devem utilizar-se pelo menos três níveis de dose. A dose máxima deve ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos nocivos. A dose mais baixa não deverá produzir quaisquer efeitos tóxicos.

3.4.2 — Estudo da toxicidade do desenvolvimento. — No que respeita às substâncias farmacologicamente activas ou aos medicamentos veterinários destinados a animais utilizados na alimentação humana, devem efectuar-se de

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

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

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

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

3.6 — Carcinogenicidade. — A necessidade de realização de ensaios de carcinogenicidade dependerá dos resultados dos testes de genotoxicidade, da relação estrutura-actividade e dos resultados dos testes de toxicidade sistémica que possam ser relevantes para as lesões neoplásicas nos estudos a longo prazo.

Deve tomar-se em consideração qualquer especificidade conhecida do mecanismo de toxicidade de determinada espécie, bem como quaisquer diferenças de metabolismo entre espécies de ensaio, espécies alvo e seres humanos.

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

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

— Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a ingestão do medicamento veterinário pelo animal;

— Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a exposição do utilizador do medicamento veterinário por outras vias que não a cutânea;

— A substância activa ou os metabolitos possam estar presentes em géneros alimentícios obtidos a partir do animal tratado.

4 — Outros requisitos.

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

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

4.2 — Propriedades microbiológicas dos resíduos.

4.2.1 — Potenciais efeitos na flora intestinal humana. — O potencial risco microbiológico dos resíduos de compostos antimicrobianos para a flora intestinal humana deve ser investigado à luz das normas estabelecidas.

4.2.2 — Potenciais efeitos nos microrganismos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios. — Em determinados casos, pode ser necessário efectuar testes que determinem se os resíduos com actividade microbiológica são susceptíveis de interferir nos processos tecnológicos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios.

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

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

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

5 — Segurança do utilizador. — Esta secção deve incluir uma análise dos efeitos apontados nas secções precedentes, estabelecendo uma correlação entres esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao medicamento, tendo em vista a formulação de advertências adequadas para a pessoa que administra o medicamento e outras medidas de gestão dos riscos.

6 — Avaliação do risco ambiental.

6.1 — Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados. — Deve ser efectuado um estudo do risco ambiental a fim de avaliar

os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário, determinar os riscos associados a tais efeitos e identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. A primeira fase de avaliação é sempre efectuada. Os detalhes desta avaliação devem ser apresentados em conformidade com as normas estabelecidas. Devem indicar, nomeadamente, a possível exposição do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tendo em conta, em especial, os seguintes aspectos:

— Espécie a que se destina e ao tipo de utilização proposto;

— Método de administração, nomeadamente o grau provável de penetração directa do medicamento nos sistemas ambientais;

— Possível excreção do medicamento e suas substâncias activas e metabolitos relevantes para o ambiente por animais tratados e à persistência de tais excreções; à eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou dos desperdícios.

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

6.2 — Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados. — Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril.

CAPÍTULO II

Apresentação de elementos e documentos

O processo relativo aos ensaios de segurança deve incluir:

— Um índice de todos os estudos incluídos no processo;

— Uma declaração em como estão incluídas todas as informações conhecidas do requerente à data de apresentação do pedido, independentemente de serem ou não favoráveis;

— A justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo;

— A fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo;

— Uma análise do possível contributo que eventuais estudos anteriores aos realizados em conformidade com as boas práticas laboratoriais nos termos da Directiva n.º 2004/10/CE possam oferecer no âmbito da avaliação global do risco.

O relatório de cada estudo inclui:

— Uma cópia do plano de estudo (protocolo);
— Uma declaração de conformidade com as boas práticas laboratoriais, se aplicável;

— Uma descrição dos métodos, aparelhos e materiais utilizados;

— Uma descrição e fundamentação do sistema de ensaio;

— Uma descrição dos resultados obtidos, suficientemente pormenorizada para que os mesmos possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor;

— Se aplicável, a análise estatística dos resultados e variância dos dados;

— Uma análise dos resultados, incluindo comentários sobre os níveis em que se verificaram efeitos observados e aqueles em que não se observaram efeitos, bem como sobre quaisquer constatações anormais;

— Uma descrição pormenorizada e uma análise aprofundada dos resultados do estudo sobre o perfil de segurança da substância activa e da sua relevância para a avaliação dos riscos potenciais dos resíduos para o homem.

B — Estudo dos resíduos

CAPÍTULO I

Execução dos ensaios

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

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

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

1) Indicar em que medida e durante quanto tempo os resíduos do medicamento veterinário ou dos seus metabolitos persistem nos tecidos edíveis do animal tratado ou no leite, ovos e ou mel dele provenientes;

2) Propor, de forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor de géneros alimentícios provenientes de animais tratados ou dificuldades no processamento industrial dos géneros alimentícios, intervalos de segurança realistas susceptíveis de serem observados em condições práticas de produção animal;

3) Certificar que os métodos analíticos utilizados no estudo da depleção de resíduos estão suficientemente validados de modo a fornecer as garantias necessárias de que os dados apresentados no que respeita aos resíduos são adequados como base para o estabelecimento de um intervalo de segurança.

2 — Metabolismo e cinética dos resíduos.

2.1 — Farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção). — Deve apresentar-se um resumo dos dados de farmacocinética, com referências aos estudos de farmacocinética nas espécies alvo, incluídos na parte 4. Não é necessário apresentar o relatório integral do estudo.

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

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

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

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

Devem descrever-se as vias de excreção do produto no animal.

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 intervalos de segurança.

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

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

Devem descrever-se as seguintes características:

- Especificidade;
- Exactidão;
- Precisão;
- Limiar de detecção;
- Limiar de quantificação;
- Exequibilidade e aplicabilidade em condições laboratoriais normais;
- Susceptibilidade às interferências;
- Estabilidade dos resíduos encontrados.

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

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

CAPÍTULO II

Apresentação de elementos e documentos

1 — Identificação do medicamento veterinário. — Deve ser fornecida a identificação do medicamento veterinário utilizado nos ensaios, nomeadamente:

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

O processo relativo aos ensaios de resíduos deve conter:

- Um índice de todos os estudos incluídos no processo;
- Uma declaração em como estão incluídas todas as informações conhecidas do requerente à data de apresentação do pedido, independentemente de serem ou não favoráveis;
- A justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo;
- A fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo;
- Uma análise do possível contributo que eventuais estudos anteriores aos realizados em conformidade com as boas práticas laboratoriais nos termos da Directiva n.º 2004/10/CE possam oferecer no âmbito da avaliação global do risco;
- Uma proposta de intervalo de segurança.

O relatório de cada estudo inclui:

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

PARTE 4

Ensaio pré-clínicos e clínicos

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força do terceiro travessão da alínea j) do n.º 3 do artigo 5.º, devem ser apresentados em conformidade com o disposto na presente parte.

CAPÍTULO I

Requisitos pré-clínicos

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

A — Farmacologia

A.1 — Farmacodinâmica

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

O estudo da farmacodinâmica deve envolver duas abordagens distintas.

Assim, deve descrever-se 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 uma substância activa, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa.

Por outro lado, o investigador deve apresentar a avaliação farmacológica global da substância activa, com especial incidência na possibilidade de efeitos secundários. De um modo geral, devem investigar-se os efeitos nas principais funções fisiológicas.

Quaisquer efeitos das outras características dos medicamentos (via de administração ou formulação, por exemplo) na actividade farmacológica da substância activa devem ser investigados.

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

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

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

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

A.2 — Desenvolvimento de resistência

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

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

A.3 — Farmacocinética

No contexto da avaliação da eficácia e da segurança clínicas do medicamento veterinário, é necessário dispor de informação farmacocinética básica relativa a novas substâncias activas.

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

- i) Farmacocinética descritiva, que conduz à determinação de parâmetros básicos;
- ii) Utilização destes parâmetros na investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática

e tecidular ao longo do tempo e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos;

iii) Se for o caso, comparação da cinética entre diferentes espécies alvo e exploração de possíveis diferenças entre espécies que tenham um impacto na segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies alvo.

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

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

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

Deve-se proceder a estudos adequados de biodisponibilidade com vista a estabelecer a bioequivalência:

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

B — Tolerância nas espécies alvo

O objectivo deste estudo de tolerância local e sistémica, que se deve efectuar em todas as espécies animais a que o medicamento se destina, é caracterizar sinais de intolerância e estabelecer uma margem de segurança adequada para a(s) via(s) de administração recomenda(s), o que pode ser conseguido aumentando a dose terapêutica e ou a duração do tratamento. O relatório dos ensaios deve especificar todos os efeitos farmacológicos esperados e todas as reacções adversas.

CAPÍTULO II

Ensaio clínicos

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

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

Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados).

Os resultados obtidos respeitantes à eficácia devem ser comparados com os resultados constatados nas espécies alvo tratadas com um medicamento veterinário autorizado na Comunidade para as mesmas indicações e para as mesmas espécies, ou com um placebo, ou com resultados constatados nas espécies alvo que não receberam trata-

mento. Devem especificar-se todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

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

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

- a) Ao rendimento dos produtos animais;
- b) À qualidade dos produtos animais (qualidades orgânicas, nutritivas, higiénicas e tecnológicas);
- c) Ao rendimento nutricional e ao crescimento das espécies alvo;
- d) Ao estado geral de saúde das espécies alvo.

2 — Execução dos ensaios clínicos. — Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado devidamente analisado e redigido antes do início do ensaio.

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

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

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos anexos I e II do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, aplica-se por analogia à rotulagem de formulações destinadas a 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 toda a documentação pré-clínica e clínica e ou todos os resultados dos ensaios, independentemente de serem ou não favoráveis ao medicamento veterinário, para permitir uma avaliação global objectiva da relação risco/benefício do medicamento.

1 — Resultados dos ensaios pré-clínicos. — Sempre que possível, devem especificar-se os resultados de:

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

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

Além disso, no que respeita aos estudos pré-clínicos, há que mencionar todas as seguintes informações:

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

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

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

Deve-se fundamentar a omissão parcial ou total destes dados.

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

Os referidos elementos serão os seguintes:

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

p) Efeitos na qualidade dos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, designadamente no que respeita aos medicamentos veterinários destinados a aumentar o rendimento;

q) Uma conclusão sobre a segurança e eficácia em cada caso individual, ou uma síntese em termos de frequências ou outras variáveis adequadas se estiver em causa um tratamento em massa específico.

Deve justificar-se a omissão de quaisquer das alíneas a) a q).

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

Para cada ensaio clínico, deve se elaborada 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 termo de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;

b) O número de animais retirados prematuramente dos ensaios e os respectivos motivos;

c) No que respeita aos animais de controlo, uma indicação sobre se:

- Não receberam tratamento; ou
- Receberam um placebo; ou
- Receberam outro medicamento veterinário autorizado na Comunidade para a mesma indicação e a mesma espécie alvo; ou
- Receberam a substância activa objecto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;

d) A frequência das reacções adversas observadas;

e) Observações sobre as consequências em termos de rendimento (por exemplo, postura de ovos, produção de leite, função reprodutora e qualidade dos alimentos), se adequado;

f) Informações sobre os animais submetidos ao ensaio que possam estar sujeitos a um risco acrescido em virtude da idade, do modo como foram criados ou alimentados e do objectivo a que se destinam ou sobre animais cujas condições fisiológicas ou patológicas mereçam especial atenção;

g) Uma avaliação estatística dos resultados.

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

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

TÍTULO II

Requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários imunológicos

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

PARTE 1

Resumo do processo

A — Informações administrativas

A documentação administrativa a fornecer quando da submissão de um pedido de autorização de introdução no mercado deve cumprir o disposto no artigo 5.º do presente diploma, bem como com o despacho n.º 25922/2008, de 16 de Outubro, que estabelece as normas que definem as instruções relativas à apresentação dos pedidos de AIM de medicamentos veterinários, bem como das respectivas alterações e renovações ou reavaliações, por procedimento nacional, descentralizado ou por reconhecimento mútuo.

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

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

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

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

Deve anexar-se às informações administrativas uma cópia do documento comprovativo de que o fabricante está autorizado a fabricar os medicamentos veterinários imunológicos, tal como disposto no artigo 36.º do presente diploma. Deve ser igualmente especificada a lista dos organismos manipulados no local de produção.

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

B — Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento veterinário em conformidade com o

anexo I do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante, e uma proposta de texto de rotulagem para o acondicionamento primário, secundário e folheto informativo, sempre que este for exigido nos termos do anexo II do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante.

Além disso, o requerente deve fornecer uma ou mais amostras ou artes finais do medicamento veterinário em, pelo menos, uma língua oficial da União Europeia, as quais podem ser fornecidas a preto e branco e por via electrónica.

C — Relatórios de perito

1 — Em conformidade com o artigo 9.º do presente decreto-lei, devem ser fornecidos relatórios de perito.

2 — Estes resumos pormenorizados e críticos respeitantes aos resultados dos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos (qualidade), dos ensaios de segurança e de resíduos (segurança), dos ensaios pré-clínicos e clínicos (eficácia) e dos ensaios relativos à avaliação do potencial risco da utilização do medicamento veterinário para o ambiente devem:

— Ser elaborados tendo em conta o estado actual dos conhecimentos científicos;

— Conter uma avaliação dos vários testes e ensaios que constituem o processo de autorização de introdução no mercado e abordar todos os aspectos pertinentes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário imunológico;

— Expor circunstanciadamente os resultados dos testes e ensaios apresentados, bem como referências bibliográficas precisas;

— Resumir num apêndice, tanto quanto possível sob a forma de tabelas ou gráficos, todos os dados importantes;

— Conter referências precisas à informação incluída na documentação de base;

— Ser assinados e datados e conter em anexo informação sobre as habilitações, formação e experiência profissional do autor e conter uma declaração da relação profissional entre o autor e o requerente.

PARTE 2

Informações químicas, farmacêuticas e biológicas/microbiológicas (qualidade)

Princípios e requisitos básicos

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força das alíneas *i)* e *j)* do n.º 3 do artigo 5.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

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

Todos os procedimentos de ensaio devem respeitar os critérios aplicáveis em matéria de análise e controlo da qualidade das matérias-primas e do produto acabado e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. Quaisquer ins-

trumentos ou equipamentos especiais susceptíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo eventualmente esta descrição ser acompanhada por diagramas. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respectivo método de fabrico.

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

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

A — Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

1 — Composição qualitativa. — Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento veterinário imunológico, a designação ou descrição de:

— Substância(s) activa(s);

— Componentes dos adjuvantes;

— Componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os conservantes, estabilizantes, emulsionantes, corantes, correctivos do paladar, aromatizantes, marcadores, etc.;

— Componentes da forma farmacêutica administrada aos animais.

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

Se os dispositivos não forem fornecidos com o medicamento veterinário imunológico, devem ser dadas informações pertinentes sobre os mesmos, sempre que necessário para efeitos de avaliação do medicamento.

2 — «Terminologia habitual». — Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes dos medicamentos veterinários imunológicos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea *a)* do n.º 3 do artigo 5.º:

— No que respeita aos componentes constantes da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados membros, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;

— No que respeita a outros componentes, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exacta; os componentes que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exacta devem ser descritos através de uma menção da origem e do modo como foram preparados, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

— No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pelo Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração.

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

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

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

4 — Desenvolvimento de medicamentos. — A escolha da composição, dos componentes e dos recipientes deve ser justificada e apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento farmacêutico. Deve ser indicada e justificada a validade e deve ser comprovada a eficácia dos conservantes utilizados.

B — Descrição do método de fabrico

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

A descrição do processo de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea *h*) do n.º 3 do artigo 5.º do presente diploma, deve ser redigida por forma que constitua uma descrição adequada da natureza das operações efectuadas.

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

— A menção das diversas fases de fabrico (incluindo a produção do antigénio e os processos de purificação), por forma que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos adversos nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica; deve demonstrar-se a validação das etapas principais do processo de produção, bem como a validação do processo de produção na sua globalidade, com indicação dos resultados obtidos em três lotes consecutivos produzidos pelo método descrito;

— No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adoptadas para garantir a homogeneidade e uniformidade do produto acabado;

— A lista de todas as substâncias nas diversas fases em que são utilizadas, incluindo as que não possam ser recuperadas no decurso do fabrico;

— Informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas;

— A indicação das fases de fabrico em que se procede à colheita de amostras para testes de controlo durante o fabrico.

C — Produção e controlo das matérias-primas

1 — Requisitos gerais. — Para efeitos da presente secção, entende-se por «matérias-primas» o conjunto de componentes utilizados na produção do medicamento veterinário imunológico. Os meios de cultura constituídos por vários componentes utilizados para a produção da substância activa são considerados uma só matéria-prima. No entanto, se a DGV considerar que tal informação é importante para determinar a qualidade do produto acabado e eventuais riscos que possam surgir, deve indicar-se a composição qualitativa e quantitativa dos meios de cultura. Se na preparação destes meios de cultura forem utilizadas matérias de origem animal, deve indicar-se a espécie animal e o tecido em causa.

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

1 — Substâncias activas constantes das farmacopeias. — As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todas as substâncias activas que dela constem.

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

Considera-se satisfeito o n.º 3 do artigo 5.º do presente decreto-lei caso os componentes preencham os requisitos da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um dos Estados membros. Em tal caso, a descrição dos métodos de análise pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pelo Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração.

Os testes de rotina a efectuar em cada lote de substância activa devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado. Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, deve comprovar-se que as substâncias activas 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 sejam suficientes para garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao requerente da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário imunológico. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa da alegada insuficiência.

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

Se forem utilizadas substâncias activas de origem animal, estas devem estar em conformidade com as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia. Os testes e

controles efectuados devem ser adequados às substâncias activas em questão.

O requerente deve fornecer documentação que demonstre que as substâncias activas e o fabrico do medicamento veterinário cumprem o disposto na norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como na monografia correspondente da Farmacopeia Europeia. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos.

2 — Substâncias activas que não constam de qualquer farmacopeia.

2.1 — Substâncias activas de origem biológica. — A descrição deve assumir a forma de monografia.

Sempre que possível, o fabrico de medicamentos veterinários imunológicos (vacinas) deve assentar num sistema de lote semente e em bancos de células estabelecidas.

No que respeita à produção de medicamentos veterinários imunológicos que consistam em soros, deve indicar-se a origem, estado de saúde e estado imunológico dos animais de que provêm; devem ser utilizados agregados bem definidos de material de origem.

A origem, incluindo região geográfica, e o historial das matérias-primas devem ser descritos e documentados. No que respeita às matérias-primas geneticamente modificadas, 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 de semente, incluindo os bancos de células e o soro não tratado para a produção de anti-soros, de forma a determinar a sua identidade e a presença de agentes contaminantes.

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

- a) Detalhes sobre a origem dos materiais;
- b) Detalhes sobre o processamento, purificação e inactivação utilizados, incluindo dados sobre a validação destes processos e dos controlos durante a produção;
- c) Detalhes sobre os eventuais testes de contaminação efectuados em cada lote da substância.

Caso se detecte ou suspeite a presença de agentes contaminantes, 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 contaminantes. 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, deve comprovar-se a estabilidade das características de atenuação do material de semente.

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

Se requerido, serão fornecidas 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 n.º 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;

— Devem especificar-se 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 do processo de fabrico

1 — Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização devem incluir informações relativas aos testes de controlo efectuados nos produtos intermédios de modo a verificar-se a consistência do processo de produção e do produto final.

2 — No que respeita às vacinas que envolvam inactivação ou destoxificação de toxinas, estes processos devem ser testados imediatamente após a sua execução, em cada ciclo de produção.

E — Testes de controlo do produto acabado

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado.

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

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

frequência dos testes não efectuados em cada lote. Devem indicar-se também os limites para a aprovação.

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

1 — Características gerais do produto acabado. — Estes testes devem, caso aplicável, incluir, designadamente, a verificação das massas médias e dos desvios máximos, dos testes mecânicos, físicos, químicos e microbiológicos e características físicas, como a densidade, *pH*, índice de refração. Em cada caso específico, o requerente deve indicar para cada uma destas características normas e limites de tolerância adequados.

2 — Identificação da(s) substância(s) activa(s). — Sempre que necessário, efectuar-se-á um teste específico de identificação.

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

4 — Identificação e doseamento de adjuvantes. — Caso existam procedimentos de ensaio, deve ser verificada no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus componentes.

5 — Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s). — Se necessário, o(s) excipiente(s) deve(m) ser submetido(s) no mínimo a testes de identificação.

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

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

7 — Testes de esterilidade e pureza. — Devem ser efectuados testes adequados para demonstrar a ausência de contaminação por agentes estranhos ou outras substâncias, consoante a natureza do medicamento veterinário imunológico, o método e as condições de fabrico.

Se forem efectuados por rotina menos testes do que os previstos na monografia pertinente da Farmacopeia Europeia, os testes realizados são fundamentais para comprovar a conformidade com a monografia. Deve ser fornecida prova de que o medicamento veterinário imunológico cumpria os requisitos se fosse submetido a todos os testes previstos na monografia.

8 — Humidade residual. — Deve ser testada a humidade residual em cada lote de produto liofilizado.

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

F — Uniformidade dos lotes

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

G — Ensaio de estabilidade

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, tendo em conta o n.º 3 do artigo 5.º do presente decreto-lei, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Devem ser descritos os ensaios com base nos quais o requerente determinou o prazo de validade. Estes ensaios devem ser sempre em tempo real; devem efectuar-se num número suficiente de lotes produzido em conformidade com o processo de produção descrito e em produto(s) armazenado(s) no(s) recipiente(s) final(ais); os estudos incluem testes biológicos e físico-químicos.

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

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

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

Os dados de estabilidade obtidos com associações de MVI podem ser utilizados como dados preliminares para outros MVI que contenham um ou mais componentes idênticos.

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

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

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

H — Outras informações

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

PARTE 3

Ensaio de segurança

Os elementos e documentos anexos ao pedido de autorização de introdução no mercado, tendo em conta o disposto na alínea *f*) e na subalínea *ii*) da alínea *j*) do n.º 3 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos seguintes.

A — Introdução e requisitos gerais

Os ensaios de segurança devem pôr em evidência os riscos potenciais do medicamento veterinário imunológico.

gico susceptíveis de ocorrer nas condições propostas de utilização nos animais; os riscos devem ser confrontados com as vantagens potenciais do medicamento.

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

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

Caso os medicamentos veterinários imunológicos contenham um organismo vivo, a dose a utilizar nos ensaios laboratoriais descritos nos n.ºs 1 e 2 da secção B deve corresponder à quantidade do produto com a titulação máxima.

Se necessário, a concentração do antigénio pode ser ajustada a fim de atingir a dose requerida. No caso de vacinas inactivadas, a dose a utilizar deve corresponder à quantidade recomendada para utilização que contenha o teor máximo do antigénio, salvo justificação em contrário.

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

B — Ensaios laboratoriais

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

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

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

2 — Segurança da administração única de uma sobredosagem. — O estudo de sobredosagem é obrigatório apenas para os medicamentos veterinários imunológicos vivos.

Deve ser administrada uma sobredosagem do medicamento veterinário imunológico aos animais das categorias mais sensíveis das espécies alvo através de cada uma das vias de administração recomendadas, a menos que se justifique seleccionar a mais sensível de várias vias idênticas. No caso de medicamentos veterinários imunológicos injectáveis, as doses e via(s) de administração devem ser escolhidas de modo a ter em conta o volume máximo que pode ser administrado num único local de injeção. Os animais devem ser observados e examinados durante, no

mínimo, 14 dias após a administração no que respeita a sinais de reacções sistémicas e locais. Devem ser registados os dados relativos a outros critérios, como medições da temperatura rectal e do rendimento zootécnico.

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

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

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

4 — Exame da função reprodutora. — Deve ponderar-se o exame da função reprodutora caso existam dados sugestivos de que as matérias-primas utilizadas na produção do medicamento imunológico possam constituir um factor de risco potencial. A função reprodutora dos machos e das fêmeas grávidas e não grávidas será investigada com a dose recomendada e pela via de administração mais sensível. Além disso, devem ser investigados os efeitos nocivos na descendência, bem como os efeitos teratogénicos e abortivos.

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

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

6 — Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas.

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

6.2 — Disseminação no animal vacinado. — Deve verificar-se a presença do organismo nas fezes, urinas, leite, ovos e secreções orais, nasais ou outras, conforme adequado. Além disso, podem ser necessários estudos sobre a disseminação da estirpe utilizada na vacina no corpo do animal, com especial destaque para os locais de eleição da replicação do organismo. No caso de vacinas vivas contra zoonoses, na acepção do Decreto-Lei n.º 193/2004, de 17 de Agosto, destinadas a animais utilizados na alimentação humana, estes estudos devem ter em conta, em especial, a persistência do organismo no local de injeção.

6.3 — Reversão da virulência nas vacinas atenuadas. — A reversão da virulência deve ser investigada na semente primária. Se esta não estiver disponível em quantidade suficiente, deve examinar-se a semente do nível de passagem

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

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

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

7 — Segurança do utilizador. — Esta secção deve incluir uma análise dos efeitos apontados nas secções precedentes, estabelecendo uma correlação entre esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao medicamento veterinário imunológico, tendo em vista a formulação de advertências adequadas ao utilizador e outras medidas de gestão dos riscos.

8 — Estudos de resíduos. — No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos, geralmente, não é necessário proceder a estudos de resíduos.

Todavia, caso o fabrico dos medicamentos veterinários imunológicos envolva a utilização de adjuvantes e ou conservantes, deve atender-se à possível persistência de resíduos nos géneros alimentícios. Se necessário, devem investigar-se os efeitos dos referidos resíduos.

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

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

C — Estudos de campo

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

D — Avaliação do risco ambiental

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

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. A primeira fase de avaliação é sempre efectuada aos detalhes desta avaliação, devem ser apresentadas em conformidade com as normas estabelecidas. Devem indicar, nomeadamente, a exposição potencial do ambiente ao medicamento

e o nível de risco associado a essa exposição, tendo em conta, em especial, os seguintes aspectos:

— Espécies a que se destina e ao tipo de utilização proposto;

— Método de administração, nomeadamente o provável grau de penetração directa do medicamento no sistema ambiental;

— Possível excreção do medicamento e suas substâncias activas e metabolitos relevantes para o ambiente por animais tratados e à persistência de tais excreções;

— À eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou dos seus resíduos.

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

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

E — Avaliação necessária no caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados

Quando se trata de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril.

PARTE 4

Ensaio de eficácia

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força da alínea j) do n.º 3 do artigo 5.º, devem ser apresentados em conformidade com o disposto na presente parte.

CAPÍTULO I

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

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

Devem requerer-se procedimentos escritos sistemáticos e preestabelecidos nos domínios da organização, execução, recolha de dados, documentação e verificação dos ensaios de eficácia.

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

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

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos anexos I e II do presente decreto-lei, que dele fazem parte integrante, aplica-se por analogia à rotulagem de formulações destinadas a ensaios veterinários de campo. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios de campo», bem visível e indelével.

CAPÍTULO II

A — Requisitos de carácter geral

1 — A escolha dos antigénios ou das estirpes utilizadas na vacina deve ser fundamentada com base em dados epidemiológicos.

2 — Os ensaios de eficácia efectuados em laboratório devem ser ensaios controlados que envolvam animais de controlo não tratados, a menos que tal não se justifique por motivos de bem-estar animal e seja possível demonstrar a eficácia por outros meios.

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

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

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

3 — Deve demonstrar-se a eficácia de um medicamento veterinário imunológico em cada categoria de cada espécie alvo no que respeita a cada via de administração recomendada e com o calendário de administração proposto. Deve avaliar-se adequadamente a influência de anticorpos adquiridos passivamente ou através da mãe na eficácia da vacina. Salvo justificação em contrário, deve determinar-se o início e a duração da protecção e esta informação deve ser apoiada por dados gerados em ensaios.

4 — Deve demonstrar-se a eficácia de todos os componentes de medicamentos veterinários imunológicos multivalentes ou combinados. Caso se recomende a administração combinada ou simultânea do medicamento com outro medicamento veterinário, deve demonstrar-se a compatibilidade entre ambos.

5 — Sempre que um MVI se integre num esquema de vacinação recomendado pelo requerente, deve comprovar-se o efeito da primo-vacinação ou da vacinação de reforço ou do contributo do medicamento veterinário imunológico para a eficácia do esquema global.

6 — A dose a utilizar deve corresponder à quantidade de produto recomendada para utilização e o lote utilizado nos ensaios de eficácia deve ser retirado dos lotes produzidos em conformidade com o processo de fabrico descrito na parte 2 do pedido.

7 — Se o resumo das características do medicamento incluir uma declaração de compatibilidade com outros me-

dicamentos imunológicos, deve investigar-se a eficácia da associação. Devem descrever-se quaisquer outras interações conhecidas com outros medicamentos veterinários. A utilização concomitante ou simultânea pode ser autorizada se for apoiada por estudos adequados.

8 — No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos utilizados para fins de diagnóstico, o requerente deve especificar o modo como devem ser interpretadas as reacções ao MVI.

9 — No que respeita às vacinas que permitem distinguir os animais vacinados dos animais infectados (vacinas marcadoras), para as quais a alegação de eficácia se baseia em testes de diagnóstico *in vitro*, devem ser fornecidos dados suficientes sobre os testes de diagnóstico para permitir uma avaliação adequada das alegações respeitantes às propriedades de marcação.

B — Ensaio laboratoriais

1 — Em princípio, a demonstração da eficácia deve envolver um teste de provocação em condições laboratoriais bem controladas através da administração do medicamento veterinário imunológico ao animal 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. Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre a estirpe utilizada neste teste, especificando a sua relevância.

No caso das vacinas vivas, devem utilizar-se lotes com a titulação ou potência mínima, salvo justificação em contrário.

Para os outros medicamentos devem utilizar-se lotes com o teor activo mínimo, salvo justificação em contrário.

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

C — Ensaio de campo

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

2 — Caso os ensaios laboratoriais não comprovem eficácia, podem ser eventualmente aceitáveis apenas resultados de campo.

PARTE 5

Elementos e documentos

A — Introdução

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

justificada a omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados.

B — Estudos laboratoriais

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

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

C — Estudos de campo

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

- 1) Resumo;
- 2) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
- 3) Local e data de administração, código de identificação associado ao nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);
- 4) Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados e informações como a via e o esquema de administração, a

dose, as categorias de animais, a duração da observação, a resposta serológica e outras investigações efectuadas nos animais após a administração;

- 5) No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;
- 6) Identificação dos animais tratados e de controlo (colectiva ou individual, conforme adequado), designadamente: espécie, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;
- 7) Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;
- 8) Todos os elementos relativos às observações, rendimentos e resultados (incluindo médias e desvios padrão); caso se tenha procedido a testes e medições individuais, devem apresentar-se os dados individuais;
- 9) Todas as observações e resultados dos estudos, favoráveis ou desfavoráveis, com indicação de todas as observações e resultados dos testes objectivos de actividade necessários para a avaliação do medicamento; devem especificar-se as técnicas utilizadas e a importância de eventuais variações nos resultados deve ser explicada;
- 10) Efeitos no rendimento dos animais;
- 11) Número de animais retirados prematuramente dos estudos e respectivos motivos;
- 12) Natureza, frequência e duração das reacções adversas observadas;
- 13) Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;
- 14) Informações completas sobre os medicamentos (excepto o objecto de estudo) administrados prévia ou concomitantemente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interacções observadas;
- 15) Uma análise objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

PARTE 6

Referências bibliográficas

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

TÍTULO III

Requisitos aplicáveis a pedidos de autorização de introdução no mercado específicos

1 — Medicamentos veterinários genéricos. — Os pedidos apresentados com base no artigo 8.º (medicamentos veterinários genéricos) devem conter os dados referidos nas partes 1 e 2 do título I do presente anexo, bem como uma avaliação do risco ambiental e dados que demonstrem que o medicamento tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, além de dados comprovativos da bioequivalência com este último. Se o medicamento veterinário de referência for um medicamento biológico, devem ser cumpridas as exigências de documentação estabelecidas no n.º 2 deste título para medicamentos veterinários biológicos similares.

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

— Os motivos por que se evoca uma semelhança essencial;

— Um resumo das impurezas presentes nos lotes da(s) substância(s) activa(s), bem como no produto acabado (e, quando aplicável, os produtos de degradação que surgem durante o armazenamento) tal como vai ser utilizado no medicamento a introduzir no mercado, juntamente com uma avaliação dessas impurezas;

— Uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou uma justificação para os estudos não terem sido realizados, com referência às normas em vigor;

— Se aplicável, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos diferentes sais, ésteres ou derivados de uma substância activa autorizada. Esses dados devem incluir provas de que não existe qualquer alteração na farmacocinética deste grupo, na farmacodinâmica e ou na toxicidade que possa afectar o perfil de segurança/eficácia.

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

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

— Demonstração da equivalência, ou não, da depleção de resíduos a partir do local de administração, a qual pode ser fundamentada por estudos adequados de depleção de resíduos;

— Demonstração da tolerância dos animais alvo no local de administração, a qual pode ser eventualmente fundamentada por estudos adequados de tolerância nos animais alvo.

2 — Medicamentos veterinários biológicos similares. — Em conformidade com o n.º 9 do artigo 8.º, caso um medicamento veterinário biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, a informação a fornecer não se pode limitar à prevista nas partes 1 e 2 (dados farmacêuticos, químicos e biológicos), completada por dados de bioequivalência e biodisponibilidade. Em tais casos, é necessário fornecer dados adicionais relativos, em especial, à segurança e à eficácia do medicamento:

— O tipo e a quantidade de dados adicionais (ou seja, estudos toxicológicos e outros estudos de segurança, bem como estudos clínicos apropriados) serão determinados caso a caso, de acordo com normas científicas relevantes;

— Devido à diversidade dos medicamentos veterinários biológicos, a DGV determina os estudos necessários, previstos nas partes 3 e 4, atendendo às características específicas de cada medicamento veterinário biológico.

Os princípios gerais a aplicar são abordados em normas orientadoras a adoptar pela Agência, tendo em conta

as características do medicamento veterinário biológico em questão. Caso o medicamento veterinário biológico de referência tenha mais de uma indicação, a eficácia e a segurança do medicamento veterinário biológico que se evoca como similar têm de ser justificadas ou, se necessário, demonstradas separadamente para cada uma das indicações requeridas.

3 — Uso veterinário bem estabelecido. — Para medicamentos veterinários cuja(s) substância(s) activa(s) tenha(m) tido um «uso veterinário bem estabelecido», como referido na alínea c) do n.º 1 do artigo 8.º, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, aplicam-se as seguintes regras específicas.

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

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

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

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

a) Período de tempo durante o qual a substância activa foi utilizada;

b) Aspectos quantitativos da utilização da substância activa;

c) Grau de interesse científico na utilização da substância activa (reflectido na literatura científica publicada);

d) Coerência das avaliações científicas.

Podem ser necessários períodos de tempo diferentes para demonstrar o uso bem estabelecido de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para demonstrar o uso veterinário bem estabelecido de um componente de um medicamento veterinário não pode ser inferior a 10 anos após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento veterinário na Comunidade.

3.2 — A documentação apresentada pelo requerente deve abranger todos os aspectos da avaliação da eficácia e ou da segurança do medicamento para a indicação proposta nas espécies alvo, utilizando a via de administração e o regime de dose propostos. Deve incluir ou fazer referência a uma revisão da literatura relevante, que tenha em consideração estudos anteriores e posteriores à introdução no mercado e literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada.

No que respeita às disposições relativas ao «uso veterinário bem estabelecido», é particularmente necessário esclarecer que a referência bibliográfica a outras fontes de dados (estudos posteriores à introdução no mercado, estudos epidemiológicos, etc.), e não apenas os dados relacionados com estudos e ensaios, pode constituir uma prova válida de segurança e eficácia de um medicamento se o requerente explicar e fundamentar a utilização de tais fontes de informação de forma satisfatória.

3.3 — Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação omissa e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode demonstrar um nível de segurança e ou eficácia aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.

3.4 — Os resumos pormenorizados e críticos respeitantes à segurança e eficácia devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado. Há que decidir se o medicamento estudado pode ser considerado similar ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.

3.5 — A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos constituintes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

4 — Medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias. — No caso de pedidos fundamentados no n.º 6 do artigo 8.º, os processos respeitantes a medicamentos veterinários que contenham uma associação de substâncias devem incluir as partes 1, 2, 3 e 4. Não será necessário fornecer estudos da segurança e eficácia de cada substância activa. Será, no entanto, possível incluir informação sobre as substâncias individuais nos pedidos relativos a uma associação fixa.

A apresentação de dados sobre cada substância activa, acompanhados dos necessários estudos da segurança do utilizador, estudos de depleção de resíduos e estudos clínicos relativos à associação fixa, pode ser considerada justificação adequada para a omissão de dados respeitantes à mesma por razões de bem-estar animal e para evitar ensaios desnecessários, a menos que se suspeite de uma interacção que origine toxicidade acrescida. Se aplicável, devem ser fornecidas informações relativas aos locais de fabrico e à avaliação da segurança dos agentes advéuticos.

5 — Pedidos com base em consentimento — Os pedidos apresentados com base no n.º 4 do artigo 8.º devem conter os dados descritos na parte 1 do título I do presente anexo desde que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário original tenha dado consentimento ao requerente para se referir ao conteúdo das partes 2, 3 e 4 do processo desse medicamento.

Neste caso, não é necessário apresentar resumos pormenorizados e críticos relativos à qualidade, segurança e eficácia.

6 — Documentação para pedidos em circunstâncias excepcionais. — Conforme disposto na alínea d) do n.º 1 e no n.º 2 do artigo 14.º do presente diploma, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado, sujeita à obrigação de o requerente instaurar procedimentos específicos, designadamente relativos à segurança e eficácia do medicamento veterinário, quando o requerente puder demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização.

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

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

TÍTULO IV

Requisitos para pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários específicos

PARTE 1

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

1 — Medicamentos veterinários imunológicos

A — Dossier principal do antigénio da vacina

No que respeita a medicamentos veterinários imunológicos específicos e em derrogação ao disposto no título II, parte 2, secção C, relativamente às substâncias activas, é introduzido o conceito de sistema de arquivo mestre de antigénio da vacina (VAMF — *vaccin antigen master file*).

Para efeitos do presente anexo, o VAMF é um documento autónomo que faz parte do processo de pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina e que contém todas as informações relevantes em matéria de qualidade relativas a cada uma das substâncias activas que fazem parte deste medicamento veterinário.

Esse documento pode ser comum a uma ou mais vacinas monovalentes e ou combinadas apresentadas pelo mesmo requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado. A Agência adoptará normas científicas para a apresentação e avaliação de um *dossier* principal do antigénio da vacina.

O procedimento de apresentação e avaliação destes *dossiers* deve atender às normas publicadas pela Comissão nas *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*, vol. 6B, «Informações aos requerentes».

B — Dossier multiestirpes

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

O *dossier* multiestirpes é um *dossier* único que contém os dados relevantes para uma avaliação científica única e exaustiva das diferentes opções de estirpes/combinções de estirpes, que permitam a autorização de vacinas contra vírus com variabilidade antigénica.

A Agência adoptará normas científicas para a apresentação e avaliação dos *dossiers* multiestirpes. O procedimento de apresentação e avaliação de um *dossier* multiestirpes deve atender às normas publicadas pela Comissão nas *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*, vol. 6B, «Informações aos requerentes».

2 — Medicamentos veterinários homeopáticos

Esta secção estabelece disposições específicas quanto à aplicação do título I, partes 2 e 3, aos medicamentos veterinários homeopáticos, conforme definidos na alínea *bg*) do artigo 3.º do presente diploma.

PARTE 2

As disposições da parte 2 aplicam-se aos documentos apresentados, em conformidade com o n.º 2 do artigo 85.º,

para o registo simplificado de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 85.º, bem como aos documentos para a autorização de outros medicamentos homeopáticos, de acordo com os artigos 5.º a 8.º do presente decreto-lei, com as seguintes alterações:

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

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

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

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

c) Testes de controlo do produto acabado — os requisitos gerais de qualidade aplicam-se aos medicamentos veterinários homeopáticos acabados, devendo qualquer excepção ser devidamente justificada pelo requerente.

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

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

PARTE 3

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

n.º 1 do artigo 85.º do presente decreto-lei, com a seguinte especificação.

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

ANEXO II

Republicação do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho

CAPÍTULO I

Disposições gerais

Artigo 1.º

Objecto

1 — O presente decreto-lei transpõe, parcialmente, para a ordem jurídica interna as Directivas n.ºs 2001/82/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de Novembro, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários, 2004/28/CE, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, que altera a Directiva n.º 2001/82/CE, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários, e 2006/130/CE, da Comissão, de 11 de Dezembro, que determina os critérios de isenção da receita médico-veterinária para determinados medicamentos veterinários aplicáveis a animais produtores de alimentos para consumo humano.

2 — O presente decreto-lei transpõe, igualmente, a Directiva n.º 91/412/CEE, da Comissão, de 23 de Julho, que estabelece princípios e normas de boas práticas de fabrico.

3 — O presente decreto-lei visa igualmente assegurar a execução e garantir o cumprimento, no ordenamento jurídico nacional, das obrigações decorrentes do Regulamento (CE) n.º 1084/2003, da Comissão, de 3 de Junho, relativo à análise da alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de medicamentos para uso humano e medicamentos veterinários, concedidas pelas autoridades competentes dos Estados membros, na parte relativa aos medicamentos veterinários.

Artigo 2.º

Âmbito

1 — O presente decreto-lei estabelece o regime jurídico a que obedece a autorização de introdução no mercado (AIM) e as suas alterações e renovações, o fabrico, a importação, a exportação, a distribuição, a comercialização, a rotulagem e informação, a publicidade, a farmacovigilância, a detenção ou posse e a utilização de medicamentos veterinários, incluindo, designadamente, as pré-misturas medicamentosas, os medicamentos veterinários imunológicos, homeopáticos e à base de plantas e os gases medicinais.

2 — Sem prejuízo do disposto no artigo 92.º, o presente decreto-lei aplica-se aos medicamentos veterinários preparados industrialmente ou em cujo fabrico intervenha um processo industrial.

3 — O presente decreto-lei é também aplicável às substâncias activas utilizadas como matérias-primas nos termos do artigo 41.º

4 — O presente decreto-lei aplica-se sem prejuízo do regime previsto na legislação comunitária relativa aos

medicamentos veterinários cuja autorização de introdução no mercado compete às instituições da União Europeia.

5 — São excluídos do âmbito de aplicação do presente decreto-lei:

a) Os aditivos destinados à alimentação animal, previstos no Regulamento (CE) n.º 1831/2003, do Parlamento e do Conselho, de 22 de Setembro;

b) Os alimentos medicamentosos referidos no Decreto-Lei n.º 151/2005, de 30 de Agosto;

c) Os medicamentos veterinários à base de isótopos radioactivos;

d) Os produtos intermédios destinados à transformação por um fabricante;

e) As matérias-primas referidas no Decreto-Lei n.º 161/2003, de 22 de Julho, relativo à circulação e à utilização de matérias-primas para a alimentação animal;

f) Os alimentos para animais com objectivos nutricionais específicos, também designados como dietéticos, referidos no Decreto-Lei n.º 114/2003, de 5 de Junho.

6 — O presente decreto-lei aplica-se apenas à preparação, posse, prescrição, dispensa e utilização de fórmulas magistrais ou preparados officinais para uso veterinário.

7 — Aos produtos intermédios e aos medicamentos veterinários exclusivamente destinados à exportação é apenas aplicável o disposto nos artigos 36.º a 46.º

8 — Ao sangue total, plasma e células sanguíneas de origem animal, à excepção do plasma e das células estaminais hematopoiéticas que sejam utilizadas em terapia celular em cuja produção intervenha um processo industrial, é apenas aplicável o disposto no artigo 128.º

Artigo 3.º

Definições

1 — Para efeitos da aplicação do presente decreto-lei, entende-se por:

a) «Acondicionamento primário» o recipiente ou qualquer outra forma de acondicionamento que esteja em contacto directo com o medicamento veterinário;

b) «Acondicionamento secundário» a embalagem exterior em que o acondicionamento primário é introduzido;

c) «Agência» a Agência Europeia de Medicamentos, criada pelo Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma agência europeia de medicamentos;

d) «Alergeno para uso veterinário» o medicamento veterinário imunológico que contém substâncias elaboradas por microrganismos ou fracções destes destinadas ao diagnóstico *in vivo* através de reacções verificadas nos animais com eles inoculados;

e) «Alimento medicamentoso» a mistura de uma ou mais pré-misturas medicamentosas com o(s) alimento(s), preparada antes da sua introdução no mercado e destinada a ser administrada aos animais sem transformação;

f) «Alteração de uma autorização de introdução no mercado (AIM)» a alteração dos termos em que uma AIM de um medicamento veterinário foi concedida, desde que não seja qualificável como extensão;

g) «Alteração maior do tipo I» qualquer alteração que não constitua uma extensão e possa ter repercussões significativas na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão;

h) «Alteração menor do tipo IA» qualquer alteração cujas repercussões na eficácia, qualidade ou segurança do medicamento em questão sejam insignificantes ou inexistentes;

i) «Alteração menor do tipo IB» qualquer alteração que não constitua uma alteração menor do tipo IA, nem uma alteração maior do tipo II, nem uma extensão;

j) «Animais de companhia» qualquer animal detido ou destinado a ser detido pelo homem, designadamente em sua casa, para seu entretenimento e companhia;

l) «Animais menores de companhia» os animais das espécies referidas no n.º 1 do artigo 94.º;

m) «Animais de exploração» os animais domésticos das espécies bovina, suína, ovina e caprina e os solípedes domésticos, coelhos e aves de capoeira, os animais selvagens das espécies atrás referidas, bem como as espécies aquícolas, apícolas e avícolas, na medida em que tenham sido criadas numa exploração, destinados ao consumo humano ou à produção de géneros alimentícios para consumo humano;

n) «Apresentação» a dimensão da embalagem tendo em conta o número de unidades;

o) «Autoridade competente» a Direcção-Geral de Veterinária (DGV), enquanto autoridade sanitária veterinária nacional;

p) «Autovacina ou vacina de rebanho» o medicamento veterinário imunológico inactivado, preparado a partir de agentes patogénicos e de antigénios provenientes de um animal ou de animais de uma exploração, utilizados no animal ou animais da mesma exploração;

q) «Avaliação benefício-risco» a avaliação dos efeitos terapêuticos positivos de um medicamento veterinário face ao risco associado ao uso do mesmo medicamento no que se refere à saúde animal ou à saúde pública relacionadas com a qualidade, a eficácia e a segurança do mesmo;

r) «Banco de sangue veterinário» o estabelecimento ou unidade destinado à colheita, processamento, armazenamento e distribuição de sangue total, concentrado de eritrócitos e plasma destinados, exclusivamente, aos animais de companhia ou a qualquer espécie animal não produtora de alimentos para consumo humano;

s) «Boas práticas clínicas dos ensaios» o conjunto de requisitos de qualidade em termos éticos e científicos, reconhecidos a nível internacional, que devem ser respeitados na concepção, na realização, no registo e na notificação dos ensaios clínicos que envolvam a participação de animais e cuja observância constitui uma garantia de protecção dos direitos, da segurança e do bem-estar dos animais nos ensaios clínicos, bem como da credibilidade desses ensaios;

t) «Boas práticas de fabrico» a componente da garantia de qualidade destinada a assegurar que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados de acordo com as normas de qualidade adequadas à utilização prevista;

u) «Componentes do sangue» os componentes terapêuticos do sangue (glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, plasma, plaquetas) que podem ser preparados por centrifugação, filtração e congelação, através do recurso à metodologia convencional dos bancos de sangue veterinário;

v) «Concentrado de eritrócitos» os eritrócitos provenientes de uma unidade de sangue total à qual foi retirada uma grande fracção de plasma;

x) «Centros de atendimento médico-veterinários» todos os estabelecimentos que, independentemente da designação e da forma jurídica adoptada, tenham por objecto a prestação de serviços médico-veterinários em animais, incluindo

os de prevenção, diagnóstico e tratamento das doenças dos animais, bem como acções no âmbito da reprodução, nutrição, bem-estar animal e, ainda, de outras legalmente atribuídas neste âmbito ao médico veterinário;

z) «Distribuição por grosso de medicamentos veterinários (DMV)» a actividade que compreende o abastecimento, posse, armazenagem ou fornecimento de medicamentos veterinários destinados à transformação, revenda ou utilização em serviços médico-veterinários, excluindo o fornecimento ao público;

aa) «Denominação comum» a designação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) para as substâncias activas de medicamentos ou, na falta desta, a designação comum habitual ou nome genérico de uma substância activa de um medicamento, nos termos adaptados a Portugal;

ab) «Dosagem» o teor de substância(s) activa(s), expresso em quantidade por unidade de administração ou por unidade de volume ou de peso, segundo a sua apresentação;

ac) «Ensaio ou ensaio clínico» o estudo previsto no artigo 97.º;

ad) «Estabelecimento de distribuição por grosso de medicamentos veterinários (EDMV)» o estabelecimento comercial no qual, a título principal ou acessório, é exercida a actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários;

ae) «Estabelecimento de venda a retalho de medicamentos veterinários (EVMV)» o estabelecimento comercial no qual, a título principal ou acessório, é exercida a actividade de venda a retalho de medicamentos veterinários;

af) «Estudo complementar de segurança» um estudo fármaco-epidemiológico, ou um ensaio clínico efectuado em conformidade com os termos da autorização, destinado a identificar ou quantificar um risco de segurança relativo a um medicamento veterinário autorizado;

ag) «Excipiente» qualquer matéria-prima que, incluída nas formas farmacêuticas, se junta às substâncias activas ou suas associações para lhes servir de veículo, possibilitar a sua preparação e a sua estabilidade, modificar as propriedades organolépticas ou determinar as propriedades físico-químicas do medicamento veterinário e a sua biodisponibilidade;

ah) «Extensão da autorização de introdução no mercado» ou «extensão» qualquer alteração constante do Regulamento (CE) n.º 1234/2008, da Comissão, de 24 de Novembro, que observe as condições previstas no referido regulamento;

ai) «Folheto informativo» a informação escrita destinada à pessoa que utiliza o medicamento e que acompanha o medicamento veterinário;

aj) «Forma farmacêutica» o estado final que as substâncias activas ou excipientes apresentam depois de submetidas às operações farmacêuticas necessárias a fim de facilitar a sua administração e obter o maior efeito terapêutico desejado;

al) «Fórmula magistral» o medicamento veterinário preparado numa farmácia de oficina segundo uma receita médico-veterinária e destinado a um animal ou a um pequeno grupo de animais;

am) «Garantia de qualidade» o conjunto de medidas organizadas destinadas a garantir que os medicamentos veterinários têm a qualidade necessária para a utilização prevista;

an) «Géneros alimentícios» qualquer substância ou produto transformado, parcialmente transformado ou não

transformado, destinado a ser ingerido pelo ser humano ou com razoáveis probabilidades de o ser;

ao) «Grupo de coordenação (CMDV)» o grupo no âmbito da Agência, composto por um representante de cada Estado membro, que examina todas as questões relativas à AIM de um medicamento veterinário em dois ou mais Estados membros, de acordo com os procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado;

ap) «Importador paralelo» a pessoa singular ou colectiva que, não sendo titular de AIM de um medicamento veterinário considerado em Portugal, é titular de uma autorização de importação paralela de um medicamento veterinário idêntico ou essencialmente similar, legalmente comercializado num Estado membro;

aq) «Intervalo de segurança» o período de tempo necessário entre a última administração de um medicamento veterinário aos animais, em condições normais de utilização, e, de acordo com o disposto no presente decreto-lei, a produção de géneros alimentícios derivados desse animal a fim de proteger a saúde humana, garantindo que os referidos géneros alimentícios não contêm resíduos em quantidades superiores aos limites máximos de resíduos de substâncias activas estabelecidos nos termos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, do Conselho, de 26 de Junho, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal;

ar) «Investigador» o médico veterinário ou uma outra pessoa que exerça profissão reconhecida em Portugal com capacidade para o exercício da actividade de investigação, devido às habilitações científicas e à sua experiência, o qual é responsável pela condução e realização de um ensaio;

as) «Limite máximo de resíduos (LMR)» a concentração máxima em resíduos, tal como definido na alínea b) do artigo 1.º do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, do Conselho, de 26 de Junho;

at) «Matéria-prima» qualquer substância, activa ou não, que se emprega no fabrico de um medicamento veterinário, quer permaneça inalterável quer se modifique ou desapareça no decurso do processo;

au) «Medicamento» toda a substância ou associação de substâncias apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em seres humanos ou dos seus sintomas ou que possa ser utilizada ou administrada no ser humano com vista a estabelecer um diagnóstico médico ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

av) «Medicamento veterinário» toda a substância, ou associação de substâncias, apresentada como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma acção farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas;

ax) «Medicamento veterinário à base de plantas» qualquer medicamento que tenha exclusivamente como substâncias activas uma ou mais substâncias derivadas de plantas, uma ou mais preparações à base de plantas ou uma ou mais substâncias derivadas de plantas em associação com uma ou mais preparações à base de plantas;

az) «Medicamento veterinário biológico» o medicamento cuja substância activa é uma substância biológica;

ba) «Medicamento veterinário considerado» o medicamento veterinário objecto de AIM válida em Portugal com a mesma composição quantitativa e qualitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e as mesmas indicações terapêuticas de um medicamento veterinário objecto de importação paralela;

bb) «Medicamento veterinário equivalente» o medicamento à base de plantas que se caracteriza por possuir as mesmas substâncias activas, independentemente dos excipientes utilizados, uma finalidade pretendida idêntica, uma dosagem e posologia equivalentes e uma via de administração idêntica à do medicamento veterinário à base de plantas a que o pedido se refere;

bc) «Medicamento veterinário experimental» a forma farmacêutica de uma substância activa ou placebo testada ou utilizada como referência num ensaio clínico, incluindo os medicamentos veterinários cuja introdução no mercado haja sido autorizada mas que sejam utilizados ou preparados, quanto à forma farmacêutica ou acondicionamento, de modo diverso da forma autorizada, ou sejam utilizados para uma indicação não autorizada ou destinados a obter mais informações sobre a forma autorizada;

bd) «Medicamento veterinário genérico» o medicamento veterinário com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica e cuja bioequivalência com o medicamento veterinário de referência tenha sido demonstrada por estudos de biodisponibilidade apropriados;

be) «Medicamento veterinário derivado do sangue ou do plasma animal» o medicamento veterinário preparado à base de componentes de sangue, nomeadamente albumina, os concentrados de factores de coagulação e as imunoglobulinas de origem animal;

bf) «Medicamento veterinário de referência» o medicamento veterinário que foi autorizado com base em documentação completa, incluindo os resultados dos ensaios de segurança e estudos de resíduos, pré-clínicos e clínicos, quando aplicável;

bg) «Medicamento veterinário essencialmente similar» o medicamento veterinário com a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, sob a mesma forma farmacêutica e para o qual, sempre que necessário, foi demonstrada bioequivalência com o medicamento veterinário de referência, com base em estudos de biodisponibilidade apropriados;

bh) «Medicamento veterinário homeopático» o medicamento veterinário obtido a partir de substâncias denominadas *stocks* homeopáticos ou matérias-primas homeopáticas em conformidade com um processo de fabrico descrito na Farmacopeia Europeia ou, na sua falta, nas farmacopeias actualmente utilizadas de modo oficial num Estado membro, e que pode conter vários princípios;

bi) «Medicamento veterinário imunológico» o medicamento veterinário administrado aos animais com o fim de estimular uma imunidade activa ou passiva ou diagnosticar o estado imunológico;

bj) «Medida urgente de segurança» uma alteração transitória da informação sobre o medicamento veterinário constante da autorização que afecta as informações de segurança previstas no resumo das características do medicamento veterinário, nomeadamente indicações, posologia, contra-indicações, advertências e reacções adversas, espécies alvo e intervalo de segurança, em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento veterinário;

bl) «Monitor» o profissional dotado da necessária competência científica e clínica, designado pelo promotor para acompanhar o ensaio e para o manter permanentemente informado, relatando a sua evolução e verificando as informações e dados coligidos;

bm) «Nome do medicamento veterinário» a designação do medicamento veterinário, que pode ser um nome de fantasia ou marca que não possa confundir-se com a denominação comum, ou uma denominação comum ou científica acompanhada de uma marca ou do nome do requerente ou titular da autorização, desde que não se confunda com as propriedades terapêuticas e a natureza do medicamento veterinário;

bn) «Operador logístico» a entidade que disponibiliza as suas instalações e ou meios logísticos aos distribuidores por grosso para o armazenamento temporário de medicamentos veterinários e a sua posterior distribuição;

bo) «Plasma» a fracção líquida do sangue na qual se encontram células em suspensão e que pode ser separado da fracção celular de uma unidade de sangue total para utilização terapêutica como plasma fresco, congelado ou para processamento subsequente em crioprecipitado e em plasma desprovido do crioprecipitado para transfusão;

bp) «Posologia» a indicação das formas de administração de um medicamento veterinário, incluindo, designadamente, o modo, a quantidade, a frequência e a diluição;

bq) «Pré-mistura medicamentosa» todo o medicamento veterinário em veículo apropriado, preparado antecipadamente, tendo em vista o fabrico posterior de alimentos medicamentosos;

br) «Preparações à base de plantas» as preparações obtidas submetendo as substâncias derivadas de plantas a tratamentos, como a extracção, a destilação, a expressão, o fracionamento, a purificação, a concentração ou a fermentação, tais como as substâncias derivadas de plantas pulverizadas ou em pó, as tinturas, os extractos, os óleos essenciais, os sucos espremidos e os exsudados transformados;

bs) «Preparado oficial» o medicamento preparado numa farmácia de oficina segundo as indicações compendiais de uma farmacopeia ou de um formulário e destinado a ser entregue directamente ao utilizador final;

bt) «Profissional de saúde animal» a pessoa legalmente habilitada a prescrever, dispensar ou administrar medicamentos veterinários, excluindo-se, designadamente, neste último caso, os detentores ou os responsáveis pelos animais;

bu) «Promotor» a pessoa singular ou colectiva responsável pela concepção, realização, gestão ou financiamento de um ensaio clínico;

bv) «Protocolo de ensaio» o documento que descreve os objectivos, a concepção, a realização, a metodologia, os dados estatísticos e a organização de um ensaio clínico, incluindo as versões sucessivas e as alterações daquele documento;

bx) «Reacção adversa» qualquer reacção nociva e involuntária a um medicamento que ocorra com doses geralmente utilizadas no animal na profilaxia, diagnóstico ou tratamento de doenças ou na recuperação, na correcção ou na modificação de funções fisiológicas;

bz) «Reacção adversa em seres humanos» qualquer reacção nociva e involuntária num ser humano após exposição a um medicamento veterinário;

ca) «Reacção adversa grave» qualquer reacção adversa que conduza à morte, ponha a vida em perigo, conduza a incapacidade persistente ou significativa, envolva uma anomalia congénita ou conduza a sinais permanentes ou prolongados nos animais tratados;

cb) «Reacção adversa inesperada» qualquer reacção adversa cuja natureza, gravidade, intensidade ou consequências não sejam compatíveis com os dados constantes do resumo das características do medicamento veterinário;

cc) «Receita médico-veterinária» o documento no qual esteja identificado o médico veterinário e através do qual este prescreve um ou mais medicamentos ou medicamentos veterinários;

cd) «Receita médico-veterinária normalizada» o documento normalizado através do qual o médico veterinário prescreve medicamentos e medicamentos veterinários destinados a animais de exploração;

ce) «Registo de medicamentos» o sistema de registo de medicamentos e de medicamentos veterinários administrados aos animais de exploração, previsto no artigo 82.º;

cf) «Relatório periódico de segurança» a comunicação periódica e actualizada de informação de segurança disponível no espaço comunitário ou em qualquer país terceiro referente a um medicamento veterinário, acompanhada da avaliação benefício-risco do mesmo;

cg) «Representante local» a pessoa designada pelo titular da AIM para o representar perante a DGV;

ch) «Requisição» o documento emitido e validado nos termos do artigo 69.º;

ci) «Resíduos de medicamentos veterinários» as substâncias com acção farmacológica, ou os seus metabolitos, bem como outras substâncias que estejam presentes nos animais, nas suas carnes ou noutros produtos deles provenientes, susceptíveis de prejudicar a saúde humana;

cj) «Risco associado» qualquer situação ou circunstância relacionada com a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento veterinário que possa pôr em risco a saúde dos animais ou dos seres humanos ou originar efeitos indesejáveis para o ambiente;

cl) «Rotulagem» as menções constantes do acondicionamento secundário e do acondicionamento primário;

cm) «Sangue» o sangue total obtido a partir de um só dador e que pode ser processado quer para transfusão quer para fabrico subsequente;

cn) «Saúde pública veterinária» a componente da saúde pública que tem como objectivo a aplicação das competências, conhecimentos e recursos da profissão médico-veterinária na protecção e melhoria da saúde e bem-estar do homem e dos animais;

co) «Soro para uso veterinário» todo o medicamento veterinário imunológico contendo imunoglobulinas dotadas do poder de neutralizar especificamente as toxinas formadas ou de se fixar especificamente sobre os antigénios utilizados na sua preparação e destinadas a criar imunidade passiva específica contra doenças provocadas por bactérias, toxinas, vírus ou parasitas;

cp) «Substância» toda a matéria, seja qual for a sua origem, podendo esta ser:

i) Humana, tal como o sangue humano e os produtos derivados do sangue humano;

ii) Animal, tal como os microrganismos, animais inteiros, porções de órgãos, secreções animais, toxinas, substâncias obtidas por extracção, produtos derivados do sangue;

iii) Vegetal, tal como os microrganismos, plantas, partes de plantas, secreções vegetais, substâncias obtidas por extracção;

iv) Química, tal como os elementos, matérias químicas naturais e os produtos químicos de transformação e de síntese;

cq) «Substância activa» a substância à qual se atribui a actividade apropriada para constituir um medicamento veterinário;

cr) «Substância beta-agonista» a substância agonista dos receptores beta-adrenérgicos;

cs) «Substância biológica» a substância extraída ou produzida a partir de uma fonte biológica cuja caracterização e definição de qualidade requerem a combinação de ensaios físicos, químicos e biológicos com o processo de fabrico e respectivo controlo;

ct) «Substância de efeito hormonal» a substância com acção estrogénica, androgénica ou gestagénica;

cu) «Substâncias derivadas de plantas» quaisquer plantas inteiras, fragmentadas ou cortadas, partes de plantas, algas, fungos e líquens não transformados, secos ou frescos e alguns exsudados não sujeitos a tratamento específico, definidos através da parte da planta utilizada e da taxonomia botânica, incluindo a espécie, a variedade, se existir, e o autor;

cv) «Transferência» a mudança do titular de uma autorização de um medicamento veterinário desde que não se traduza apenas na alteração da designação e ou domicílio ou sede social do mesmo;

cx) «Utilização não contemplada no resumo das características do medicamento veterinário» qualquer utilização que não esteja em conformidade com o resumo das características do medicamento veterinário (RCMV), incluindo o uso incorrecto ou o abuso grave do medicamento veterinário;

cz) «Vacina para uso veterinário» o medicamento veterinário imunológico que contém substâncias antigénicas destinadas a criar imunidade activa específica contra as doenças provocadas por bactérias, toxinas, vírus ou parasitas, podendo conter microrganismos vivos ou inactivados, parasitas, fracções antigénicas ou substâncias elaboradas por estes mesmos organismos tornadas inofensivas, mas tendo conservado no todo ou em parte as suas propriedades antigénicas;

da) «Vinheta» o selo identificativo do médico veterinário destinado a validar a receita médico-veterinária normalizada e a requisição.

2 — Em caso de dúvida, se, considerando todas as suas características, um determinado produto for abrangido simultaneamente pela definição de medicamento veterinário e pela definição de um produto que se rege por outra legislação, aplica-se o disposto no presente decreto-lei.

3 — Para efeitos do disposto na alínea *bs*) do n.º 1, é aceite qualquer farmacopeia ou formulário reconhecido oficialmente em Portugal.

CAPÍTULO II

Autorização de introdução no mercado

SECÇÃO I

Procedimento de autorização

Artigo 4.º

Autorização de introdução no mercado

1 — A introdução de medicamentos veterinários no mercado nacional depende da autorização do director-geral de Veterinária.

2 — As alterações ou extensões da AIM, designadamente as relativas às espécies, dosagens, formas farmacêuticas, vias de administração e apresentações

adicionais, carecem igualmente da autorização do director-geral de Veterinária e fazem parte da mesma autorização inicial.

3 — Os medicamentos veterinários para utilização em animais produtores de alimentos para consumo humano apenas podem conter substâncias farmacologicamente activas que constem dos anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, do Conselho, de 26 de Junho.

4 — No caso de medicamentos veterinários destinados a animais produtores de alimentos para consumo humano cuja substância ou substâncias farmacologicamente activas ainda não se encontrem autorizadas para utilização na espécie ou espécies consideradas, de acordo com os anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, o pedido de AIM apenas pode ser apresentado desde que tenham decorrido, no mínimo, seis meses sobre a entrega de um pedido válido relativo ao estabelecimento de limites máximos de resíduos, de acordo com as disposições daquele regulamento.

5 — Sem prejuízo de derrogações que sejam fixadas pela União Europeia, pode ser autorizada a introdução no mercado de um medicamento veterinário que contenha substâncias farmacologicamente activas não incluídas nos anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, consideradas essenciais ao tratamento de certos animais pertencentes à família dos equídeos, desde que relativamente a estes tenha sido declarado, nos termos da legislação vigente relativa à identificação, registo e circulação animal, que os mesmos não se destinam ao consumo humano, devendo ser aplicado um intervalo de segurança de seis meses.

6 — Os medicamentos a que se refere o número anterior não podem incluir nenhuma das substâncias activas constantes do anexo IV do Regulamento (CEE) n.º 2377/90 nem ser destinados ao tratamento de doenças mencionadas no RCMV aprovado desde que exista um medicamento veterinário autorizado para a família dos equídeos.

7 — A AIM de medicamentos veterinários só pode ser concedida aos requerentes estabelecidos no espaço económico europeu (EEE).

Artigo 5.º

Pedido de autorização

1 — O pedido de AIM deve contemplar os requisitos necessários à instrução processual, de acordo com o presente decreto-lei e com as instruções previstas no n.º 9.

2 — O pedido da AIM, apresentado preferencialmente em suporte informático, é dirigido ao director-geral de Veterinária, em requerimento, em língua portuguesa, do qual constem:

a) Nome ou designação social e domicílio ou sede do requerente;

b) Nome ou designação social e domicílio ou sede do titular da autorização de fabrico ou do(s) fabricante(s), caso seja(m) diferente(s) do(s) referido(s) na alínea anterior;

c) Número de identificação fiscal, excepto se o requerente tiver a sua sede ou domicílio noutra Estado membro;

d) Nome proposto para o medicamento veterinário, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, indicações e espécies alvo;

e) Número de procedimento comunitário aplicável, se for caso disso;

f) Número de exemplares que constituem o processo;

g) Comprovativo do pagamento da taxa.

3 — O requerimento referido no número anterior deve ser acompanhado do formulário, em língua portuguesa, em modelo a disponibilizar pela DGV, e da seguinte informação:

a) Forma farmacêutica e composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes, designadamente substâncias activas e excipientes do medicamento veterinário, incluindo, no caso de existir, a sua denominação comum ou, na sua falta, da menção da denominação química;

b) Posologia para as diferentes espécies animais, modo e via de administração;

c) Indicações terapêuticas ou profilácticas, contra-indicações e reacções adversas;

d) Espécie(s) alvo;

e) Apresentação e prazo de validade proposto, antes e após a primeira abertura ou utilização;

f) Indicação e justificação, se for caso disso, de quaisquer medidas de prevenção ou de segurança a adoptar respeitantes ao armazenamento do medicamento veterinário, à sua administração aos animais ou à eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos seus desperdícios, caso existam, bem como a indicação dos riscos potenciais que o medicamento veterinário pode apresentar para o ambiente, para a saúde humana e animal ou para as plantas;

g) Indicação do intervalo de segurança mesmo que seja 0 para as espécies animais produtoras de alimentos para consumo humano, para todas as espécies em causa e para os diferentes géneros alimentícios afectados (carne, vísceras, leite, ovos e mel);

h) Descrição do método de fabrico e outros dados relativos ao mesmo;

i) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;

j) Resultado dos ensaios:

i) Farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos);

ii) De segurança e estudos de resíduos;

iii) Pré-clínicos e clínicos;

l) Relatórios de perito elaborados em conformidade com o artigo 9.º;

m) Descrição circunstanciada do sistema de farmacovigilância veterinária acompanhada da indicação do nome do director técnico veterinário responsável pela farmacovigilância e dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reacção adversa e, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;

n) Relatório de avaliação dos riscos ambientais que o medicamento veterinário pode apresentar, acompanhado, sempre que necessário, das medidas propostas para limitação dos riscos;

o) Projecto do RCMV elaborado nos termos do artigo seguinte;

p) Projectos de rotulagem dos acondicionamentos primário e secundário e do folheto informativo, com as menções previstas no presente decreto-lei;

q) Cópia da autorização de fabrico válida em Portugal e, caso o medicamento veterinário não seja fabricado em Portugal, certidão comprovativa de que o fabricante está autorizado a produzir o medicamento veterinário no seu próprio país, de acordo com os princípios e normas de boas práticas de fabrico da União Europeia ou equiparadas;

r) No caso dos medicamentos veterinários destinados a uma ou mais espécies de animais produtoras de alimentos

para consumo humano que contenham substâncias farmacologicamente activas ainda não incluídas nos anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, do Conselho, de 26 de Junho, para utilização na espécie ou espécies consideradas, deve constar um documento que comprove a apresentação de um pedido válido relativo ao estabelecimento de limites máximos de resíduos junto da Agência, em conformidade com o referido regulamento;

s) Cópia das AIM do medicamento veterinário, com o mesmo ou outro nome, noutros Estados membros e em países terceiros;

t) Lista dos Estados membros em que foi apresentado o pedido de AIM para o medicamento veterinário em questão, com o mesmo ou outro nome, acompanhado dos RCMV e dos folhetos informativos propostos pelo requerente;

u) Informação pormenorizada relativa a toda e qualquer decisão de recusa de autorização num Estado membro ou num país terceiro acompanhada da respectiva fundamentação, a qual deve ser actualizada regularmente durante o período em que decorre a análise do processo;

v) Indicação dos elementos em relação aos quais deve ser garantida a confidencialidade, após a eventual concessão da autorização, acompanhada da respectiva fundamentação em cada caso;

x) Versão não confidencial dos documentos abrangidos pelo disposto na alínea anterior.

4 — Os pedidos de AIM respeitantes às pré-misturas medicamentosas, para além das informações referidas no n.º 2 do artigo 91.º, devem incluir também as informações seguintes:

a) O método de controlo no alimento medicamentoso da(s) substância(s) activa(s) contida(s) nas pré-misturas medicamentosas, indicando o tamanho da amostra, a frequência e o método de colheita;

b) As propriedades físico-químicas do medicamento veterinário relacionadas com a sua homogeneidade, estabilidade e compatibilidade no alimento e possíveis interacções com outros seus componentes durante o fabrico do alimento medicamentoso ou ainda durante a armazenagem;

c) A indicação do tipo, natureza e qualidade do alimento em que a pré-mistura medicamentosa é incorporada e as categorias de animais para os quais se pode destinar o alimento medicamentoso bem como a indicação das condições a que a pré-mistura medicamentosa deve ser sujeita (designadamente temperatura, pressão, luminosidade, humidade), sob pena de comprometer a sua qualidade, eficácia ou segurança;

d) A indicação dos níveis, máximo e mínimo, de inclusão da pré-mistura medicamentosa considerados aceitáveis, para as indicações de tratamento, em conformidade com os ensaios apresentados.

5 — Sem prejuízo do referido nos números anteriores, a DGV pode solicitar ao requerente a tradução para a língua portuguesa ou a autenticação de um ou mais dos documentos referidos nos n.ºs 3 e 4.

6 — Os pedidos de AIM de um medicamento veterinário, em dois ou mais Estados membros, devem ser apresentados em conformidade com o previsto nos artigos 28.º a 30.º do presente decreto-lei.

7 — A DGV pode solicitar ao requerente que submeta o projecto de artes finais e ou amostras do medicamento veterinário sob a forma de apresentação final, em quan-

tidades suficientes para permitir verificar a legibilidade dos textos e a eventual realização de ensaios e a verificação dos métodos de controlo descritos no processo, ou exigir que os mesmos sejam realizados nos termos do artigo 19.º

8 — Sem prejuízo das restantes disposições do presente decreto-lei, as normas técnicas a que obedecem os ensaios analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos dos medicamentos veterinários encontram-se estabelecida no anexo III do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante.

9 — As instruções relativas à apresentação dos pedidos de AIM de medicamentos veterinários, bem como das respectivas alterações e renovações ou reavaliações, são definidas por despacho do director-geral de Veterinária.

Artigo 6.º

Resumo das características do medicamento veterinário (RCMV)

1 — O resumo das características do medicamento veterinário deve ser apresentado em língua portuguesa, contendo as informações que constam do anexo I do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante, sem prejuízo do disposto nas restantes disposições do presente decreto-lei.

2 — Nos casos abrangidos pelo artigo 8.º, é permitida a aprovação de um RCMV idêntico ao do medicamento veterinário de referência, sem prejuízo de não ser permitida a divulgação, por qualquer forma, das partes do RCMV do medicamento veterinário que se refiram às indicações ou à dosagem que ainda se encontram protegidas por direito das patentes ou de propriedade industrial na altura da comercialização do medicamento veterinário genérico.

3 — O RCMV é aprovado pelo director-geral de Veterinária.

4 — O requerente deve actualizar, regularmente, o RCMV, por sua iniciativa ou por solicitação da DGV, através de um pedido de alterações aos termos da AIM de forma a acompanhar o progresso técnico-científico.

Artigo 7.º

Rotulagem e folheto informativo

1 — As inscrições constantes da rotulagem e do folheto informativo devem ser redigidas em língua portuguesa, em caracteres indeléveis, facilmente visíveis e legíveis, apresentando-se em termos correctos, claros e precisos, de forma a garantir uma utilização segura e eficaz do medicamento veterinário pela pessoa que o administra aos animais.

2 — Sem prejuízo do disposto no número anterior, a rotulagem e o folheto informativo podem apresentar-se, simultaneamente, em várias línguas.

3 — A rotulagem e o folheto informativo podem, complementariamente, incluir sinais ou imagens destinados a explicitar as informações obrigatórias, outras informações compatíveis com o RCMV ou outras consideradas relevantes para a protecção da saúde pública e animal e que sejam úteis para a pessoa que administra o medicamento veterinário.

4 — O director-geral de Veterinária, em casos excepcionais devidamente justificados, ouvido o Grupo de Avaliação dos Medicamentos Veterinários (GAMV), pode autorizar que a rotulagem de determinados medicamentos veterinários, classificados de uso exclusivo por médicos veterinários, não mencione certas indicações específicas

e ou que seja redigida numa língua estrangeira, fixando para isso as condições a que deve obedecer a rotulagem, o folheto informativo ou outra informação que acompanhe o medicamento.

5 — A rotulagem e o folheto informativo de um medicamento veterinário não podem fazer referência a outros medicamentos veterinários, excepto quando tal esteja devidamente justificado ou diga respeito a determinadas dosagens ou formas farmacêuticas de um medicamento veterinário, para garantir a segurança da sua utilização, e seja autorizado ou determinado pelo director-geral de Veterinária.

6 — Salvo disposição em contrário, a rotulagem e o folheto informativo devem incluir as informações previstas no anexo II do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante, sem prejuízo do disposto nas restantes disposições do presente decreto-lei.

7 — É proibido fornecer ao público medicamentos veterinários em acondicionamentos que não estejam rotulados ou que não incluam folhetos informativos de acordo com as disposições do presente decreto-lei.

8 — É obrigatória a inclusão de um folheto informativo na embalagem que contém o medicamento veterinário, excepto se a informação por ele veiculada constar do acondicionamento primário ou do acondicionamento secundário, excepto nos casos previstos, designadamente, nos artigos 55.º, 92.º e 128.º

9 — A rotulagem do acondicionamento primário ou secundário só pode ser incluída em autocolantes desde que devidamente justificada e previamente autorizada pelo director-geral de Veterinária.

10 — Por despacho do director-geral de Veterinária, podem ser determinadas normas complementares respeitantes à rotulagem e ao folheto informativo dos medicamentos veterinários.

Artigo 8.º

Dispensa de ensaios e medicamentos veterinários genéricos

1 — Sem prejuízo da legislação relativa à protecção da propriedade industrial e comercial, não é exigido ao requerente que forneça os resultados dos ensaios de segurança e dos estudos de resíduos nem dos ensaios pré-clínicos ou clínicos caso possa comprovar que:

a) O medicamento veterinário é um genérico de um medicamento veterinário de referência autorizado em Portugal há, pelo menos, oito anos;

b) O medicamento veterinário é um genérico de um medicamento veterinário de referência autorizado noutro Estado membro há pelo menos oito anos, de acordo com as disposições comunitárias, indicando o país em que o mesmo está ou foi autorizado;

c) As substâncias activas do medicamento veterinário genérico têm tido uma utilização em medicina veterinária bem estabelecida, na Comunidade Europeia, há pelo menos 10 anos, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, desde que o requerente forneça a bibliografia científica adequada.

2 — Para efeitos do disposto no número anterior, entende-se que:

a) Os diferentes sais, ésteres, isómeros, misturas de isómeros, complexos ou derivados de uma substância activa são considerados uma mesma substância activa a menos que difiram significativamente em propriedades

relacionadas com a segurança e ou eficácia, caso em que o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar as propriedades de segurança e ou de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância activa já autorizada;

b) As diferentes formas farmacêuticas orais de libertação imediata são consideradas como uma mesma forma farmacêutica;

c) O requerente pode ser dispensado de apresentar estudos de biodisponibilidade se demonstrar que o medicamento veterinário genérico satisfaz os critérios pertinentes definidos em normas adoptadas ao nível nacional ou comunitário.

3 — Na situação referida na alínea b) do n.º 1, a autorização bem como a composição completa do medicamento veterinário de referência são confirmados pela DGV junto do Estado membro que a concedeu e, se necessário, solicita outra documentação relevante.

4 — O titular de uma AIM pode consentir que a sua documentação farmacêutica e a relativa à segurança, aos estudos de resíduos e aos ensaios pré-clínicos e clínicos que consta do processo do medicamento veterinário seja utilizada na avaliação de um pedido subsequente, respeitante a um medicamento veterinário que tenha a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e a mesma forma farmacêutica.

5 — O relatório de avaliação elaborado pela Agência, em resposta a um pedido de avaliação de limites máximos de resíduos, nos termos do Regulamento (CE) n.º 2377/90, pode ser incluído na bibliografia científica, nomeadamente para os ensaios de segurança.

6 — Sempre que um medicamento veterinário contenha substâncias activas presentes na composição de outros medicamentos veterinários já autorizados, mas que ainda não tenham sido associadas para fins terapêuticos, o requerente deve fornecer os resultados dos ensaios de segurança e dos estudos de resíduos bem como dos novos ensaios pré-clínicos e clínicos relativos à associação, encontrando-se apenas dispensado de fornecer as referências científicas de cada uma das substâncias activas.

7 — Quando um medicamento veterinário não estiver abrangido pela definição de medicamento veterinário genérico, ou em que a bioequivalência não possa ser demonstrada através de estudos de biodisponibilidade, ou ainda no caso de o medicamento apresentar em relação ao medicamento veterinário de referência alterações da ou das substâncias activas, das indicações terapêuticas, da dosagem, da forma farmacêutica ou da via de administração, devem ser apresentados os resultados dos ensaios de segurança, dos estudos de resíduos e dos ensaios pré-clínicos e clínicos adequados.

8 — No caso de um requerente recorrer à bibliografia científica com o objectivo de obter uma autorização para uma espécie animal destinada à produção de alimentos para consumo humano e apresentar para o mesmo medicamento veterinário, com o objectivo de obter uma autorização para outra espécie destinada à produção de géneros alimentícios, novos estudos de resíduos nos termos do Regulamento (CE) n.º 2377/90, de 26 de Junho, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal, bem como novos ensaios clínicos, não é permitido a terceiros a utilização, para efeitos do n.º 1, desses estudos e ensaios durante um período de três anos

após a concessão da autorização para o qual os mesmos foram efectuados.

9 — Caso um medicamento veterinário biológico que seja similar a um medicamento veterinário biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento veterinário genérico devido, em especial, a diferenças relacionadas com as matérias-primas utilizadas ou com os processos de fabrico, devem ser apresentados os resultados dos ensaios pré-clínicos e clínicos adequados e relacionados com essas condições e ter em conta o disposto no número seguinte.

10 — A natureza e a quantidade dos dados adicionais a fornecer nos termos do número anterior devem basear-se em critérios pertinentes constantes das normas legais aplicáveis e das orientações adoptadas em conexão com os mesmos, não podendo ser apresentados os resultados de outros ensaios constantes do processo do medicamento veterinário de referência.

11 — Os medicamentos veterinários genéricos autorizados nos termos do n.º 1 só podem ser comercializados 10 anos após a autorização inicial do medicamento veterinário de referência, concedida a nível nacional ou comunitário.

12 — No caso dos medicamentos veterinários destinados aos peixes e às abelhas, ou outras espécies designadas pela Comissão nos termos da legislação comunitária vigente, o período referido no número anterior é de 13 anos.

13 — No caso dos medicamentos veterinários destinados a administrar a uma ou várias espécies destinadas à produção de alimentos para consumo humano que contenham uma substância activa nova ainda não autorizada na Comunidade Europeia, o período de 10 anos fixado no n.º 11 é prorrogado por 1 ano, por cada extensão da autorização a outra espécie animal produtora de géneros alimentícios, se esta ocorrer nos 5 anos que se seguem à obtenção da autorização inicial de introdução no mercado do medicamento veterinário e desde que:

a) O referido período, no total, não ultrapasse 13 anos, no que diz respeito a uma AIM relativa a quatro ou mais espécies animais produtoras de géneros alimentícios;

b) O titular da AIM tiver sido simultaneamente o requerente do estabelecimento de limites máximos de resíduos para as espécies animais visadas na autorização.

14 — Em derrogação à alínea j) do n.º 3 do artigo 5.º e em circunstâncias excepcionais referentes aos medicamentos veterinários imunológicos, não é exigido ao requerente que forneça os resultados de certos ensaios de campo relativos à espécie alvo se os referidos ensaios não se puderem realizar por motivos justificados, nomeadamente por força de disposições comunitárias.

15 — Sem prejuízo do disposto no Código da Propriedade Industrial, a realização dos estudos e ensaios necessários à aplicação do disposto no presente artigo e os consequentes requisitos práticos não são considerados contrários aos direitos relativos à patente nem aos certificados complementares de protecção de medicamentos veterinários.

Artigo 9.º

Relatórios de perito

1 — Os relatórios de perito devem ser elaborados, assinados e datados por quem possua as necessárias qualificações técnicas e profissionais.

2 — Os peritos devem elaborar análises críticas detalhadas dos seguintes resultados:

a) Ensaios físico-químicos, biológicos e microbiológicos (qualidade) bem como sobre os métodos de controlo dos ensaios;

b) Ensaios de segurança e de resíduos (segurança);

c) Ensaios pré-clínicos e clínicos (eficácia);

d) Ensaios relativos à avaliação do potencial risco da utilização do medicamento veterinário para o ambiente.

3 — Os peritos, para efeitos do disposto no artigo anterior, devem justificar o recurso eventual à bibliografia científica através de relatórios elaborados nos termos dos números anteriores.

4 — Os peritos devem anexar ao relatório uma síntese do respectivo currículo profissional e indicar a eventual relação profissional com o requerente.

Artigo 10.º

Validação e avaliação

1 — A DGV, após a recepção do pedido de autorização, procede à sua verificação no prazo de 10 dias e, sempre que entenda necessário, solicita ao interessado que, em prazo fixado para o efeito, forneça elementos ou esclarecimentos adicionais.

2 — O pedido de autorização é considerado inválido quando não cumpra os requisitos exigidos ou não apresente os elementos necessários para a instrução do processo, incluindo as informações e ou elementos solicitados nos termos do número anterior.

3 — Decorrido o prazo referido no n.º 1 sem que ao requerente sejam solicitados elementos ou esclarecimentos adicionais, o pedido é considerado válido.

4 — A DGV, após validação do pedido, submete o processo ao GAMV, para avaliação técnico-científica e elaboração do relatório de avaliação e consequente parecer final.

5 — No decurso da avaliação, a DGV, a pedido do GAMV, pode solicitar ao requerente que forneça, por escrito ou oralmente, os elementos ou esclarecimentos considerados necessários, nos termos do artigo seguinte.

Artigo 11.º

Decisão e prazos

1 — A DGV decide sobre um pedido de AIM de um medicamento veterinário no prazo de 210 dias a contar da data da recepção de um pedido considerado válido nos termos do artigo anterior.

2 — O prazo referido no número anterior suspende-se sempre que a DGV solicite ao requerente que apresente elementos adicionais, nomeadamente relativos ao RCMV, rotulagem ou artes finais e folheto informativo, ou preste esclarecimentos, por escrito ou oralmente, mantendo-se a suspensão até que aqueles sejam fornecidos, dentro de um prazo fixado para o efeito ou até ao limite máximo de 120 dias.

3 — Na ausência de qualquer resposta ao solicitado nos termos do número anterior, o pedido de AIM é indeferido.

4 — A DGV cria e mantém um registo de prazos relativos a cada processo, bem como das causas e datas de suspensão ou interrupção dos mesmos.

Artigo 12.º

Notificação da decisão

1 — A DGV notifica o requerente da decisão sobre o pedido da autorização do medicamento veterinário, a qual é divulgada pelos meios mais adequados, designadamente na página electrónica da DGV.

2 — No caso de deferimento do pedido referido no número anterior, a DGV notifica o requerente da decisão, com a indicação do número de AIM atribuído, incluindo uma cópia das versões aprovadas do RCMV, da rotulagem, do folheto informativo e dos projectos de artes finais, se for caso disso, da qual fazem parte integrante.

3 — Em caso de indeferimento ou quando sejam fixadas condições ou obrigações especiais, o requerente é notificado dos fundamentos da decisão.

4 — A DGV remete à Agência uma cópia da autorização juntamente com o RCMV aprovado.

5 — Sem prejuízo do disposto no número anterior, a decisão da AIM relativa aos medicamentos veterinários imunológicos é comunicada ao Laboratório Oficial de Controlo de Medicamentos Veterinários Imunológicos, adiante abreviado por LOCMVI.

6 — Do processo de autorização deve constar, para consulta do requerente, o relatório de avaliação com as observações produzidas na apreciação do pedido, em especial as respeitantes aos resultados dos ensaios analíticos, fármaco-toxicológicos e clínicos do medicamento veterinário.

7 — A decisão de concessão de AIM é publicitada na página electrónica da DGV.

Artigo 13.º

Fundamento da recusa, suspensão ou indeferimento do pedido

1 — O pedido de AIM, de renovação ou reavaliação, é recusado ou indeferido sempre que se verifique o seguinte:

a) O pedido não foi validado ou o processo não foi instruído ou apresentado de acordo com as disposições previstas no presente decreto-lei;

b) A avaliação benefício-risco do medicamento veterinário é desfavorável nas condições de utilização propostas, a qual, no caso de pedidos relativos a medicamentos veterinários para animais de exploração, deve considerar ainda os benefícios em termos de saúde e de bem-estar dos animais, bem como a segurança para o consumidor ou para o ambiente;

c) O medicamento veterinário não induz o grau de protecção ou o efeito terapêutico preconizados ou este está insuficientemente comprovado pelo requerente para a espécie alvo;

d) O pedido não inclui a documentação necessária e suficiente para garantir a qualidade exigível;

e) O intervalo de segurança indicado é insuficiente para que os géneros alimentícios provenientes do animal tratado não contenham resíduos susceptíveis de apresentar perigo para a saúde do consumidor, está insuficientemente justificado ou não está conforme com a legislação comunitária aplicável;

f) O medicamento veterinário destina-se a uma indicação interdita de acordo com outras disposições legais em vigor;

g) O medicamento veterinário imunológico interfere na execução de um programa nacional de diagnóstico,

controlo ou erradicação de uma determinada doença ou tornaria difícil atestar a ausência de contaminação dos animais vivos ou dos alimentos ou outros produtos obtidos a partir dos animais medicados;

h) A doença em relação à qual o medicamento veterinário imunológico é suposto conferir imunidade é praticamente inexistente em território nacional;

i) O medicamento veterinário objecto de um pedido de AIM foi autorizado noutro Estado membro, mas não foi apresentado em conformidade com o presente decreto-lei ou a legislação comunitária aplicável.

2 — O disposto nas alíneas g) e h) do número anterior não prejudica a aplicação de legislação comunitária específica relativa à utilização de medicamentos veterinários imunológicos para controlo e erradicação de certas doenças nos animais.

3 — A recusa ou indeferimento do pedido implica sempre a notificação do interessado nos termos do presente decreto-lei.

4 — A avaliação do pedido de AIM é suspensa sempre que a DGV tome conhecimento que um pedido de AIM, relativo ao mesmo medicamento veterinário, foi apresentado e está a ser objecto de avaliação noutro Estado membro, sendo do facto notificado o requerente com indicação do procedimento comunitário aplicável e bem assim a autoridade competente do Estado membro em causa.

Artigo 14.º

Autorização com restrições

1 — A AIM de um medicamento veterinário pode, por razões de saúde pública e animal, ficar condicionada ao seguinte:

a) Obrigação de mencionar no acondicionamento primário e ou secundário e no folheto informativo menções essenciais para a segurança ou para a protecção da saúde pública e animal, incluindo precauções especiais de utilização e outras advertências que resultem da avaliação dos estudos ou ensaios apresentados ou que, após a comercialização, resultem da experiência adquirida através da utilização do medicamento veterinário;

b) Sujeição da comercialização, detenção ou posse e utilização do medicamento veterinário, ao controlo oficial ou ao cumprimento de requisitos específicos fixados;

c) Exigência da inclusão de um marcador no medicamento veterinário;

d) Em circunstâncias excepcionais e após consulta ao requerente, sujeição a um prazo determinado e a certas condições, designadamente à realização de estudos complementares de segurança do medicamento veterinário e apresentação de relatórios periódicos de segurança.

2 — A manutenção da autorização concedida com restrições depende da reavaliação anual efectuada mediante requerimento do titular, devidamente instruído, até 90 dias antes do prazo fixado na decisão de autorização.

3 — As condições a que fica sujeita a autorização a que se refere o n.º 1 são notificadas ao requerente.

Artigo 15.º

Duração e caducidade da autorização

1 — A AIM tem a validade de cinco anos e pode ser renovada nos termos do artigo seguinte.

2 — Quando os medicamentos veterinários contenham substâncias activas constantes do anexo III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, de 26 de Junho, apenas podem ser autorizados para o período para o qual foi fixado o LMR provisório, podendo esta autorização ser alargada em caso de renovação deste limite provisório.

3 — Salvo o disposto nos números seguintes, a autorização caduca sempre que:

a) O medicamento veterinário não seja comercializado nos três anos após a concessão da autorização;

b) O medicamento veterinário autorizado e comercializado deixe de se encontrar no mercado durante três anos consecutivos.

4 — A contagem do período a que se refere o número anterior inicia-se sempre que se verifique uma transferência do titular da AIM.

5 — Em circunstâncias excepcionais, designadamente por razões de saúde humana, animal ou outras, desde que devidamente fundamentadas, a autorização pode ser prorrogada pelo director-geral de Veterinária.

Artigo 16.º

Renovação da autorização

1 — Compete ao director-geral de Veterinária, ouvido o GAMV, decidir sobre a renovação da autorização, com base numa reavaliação benefício-risco.

2 — O pedido de renovação da AIM é apresentado pelo respectivo titular, pelo menos 180 dias antes do termo da validade da autorização.

3 — O titular da AIM, para efeitos da renovação, deve apresentar:

a) Uma lista consolidada de todos os documentos apresentados respeitantes à qualidade, segurança e eficácia, incluindo todas as alterações introduzidas desde que foi concedida a autorização inicial;

b) Projectos de RCMV, rotulagem e folheto informativo actualizados;

c) Relatório periódico de segurança;

d) Quando for caso disso, documentação complementar actualizada que demonstre a adaptação ao progresso técnico e científico do medicamento veterinário autorizado;

e) Comprovativo do pagamento da taxa devida.

4 — O pedido de renovação não pode incluir quaisquer alterações aos termos da AIM, as quais, quando necessário, devem ser solicitadas separadamente.

5 — A DGV pode, a qualquer momento, solicitar ao requerente que apresente os documentos indicados na lista referida no n.º 3.

6 — A não apresentação do pedido de renovação no prazo fixado no n.º 2, ou o seu indeferimento, implicam a caducidade e conseqüente revogação da autorização no termo dos prazos referidos no n.º 1 do artigo anterior e no n.º 8 ou no prazo fixado na decisão.

7 — A decisão de renovação é notificada ao requerente, no prazo máximo de 120 dias, acompanhada do RCMV, da rotulagem e do folheto informativo aprovados.

8 — Uma vez renovada, a AIM é válida por um período ilimitado, salvo se o director-geral de Veterinária, por motivos relacionados com a farmacovigilância veterinária ou com os fundamentos referidos no n.º 1 do artigo 13.º, determinar uma renovação adicional de cinco anos.

9 — A decisão de concessão de autorização de renovação é publicitada na página electrónica da DGV.

Artigo 17.º

Obrigações do titular da AIM

1 — Tendo em conta o progresso técnico e científico, o titular da AIM deve:

a) Solicitar autorização para proceder a quaisquer alterações consideradas necessárias de modo a garantir que os processos e métodos de fabrico e de controlo do medicamento veterinário são efectuados de acordo com os métodos científicos validados ou geralmente aceites;

b) Fornecer imediatamente quaisquer novas informações ou propostas que possam implicar a alteração das informações ou dos documentos referidos nos artigos 5.º a 8.º;

c) Solicitar, sempre que tal se justifique, a alteração dos termos da AIM, designadamente, no prazo de 60 dias, após a publicação no *Jornal Oficial da União Europeia* de uma modificação dos anexos do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, do Conselho, de 26 de Junho, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal;

d) Comunicar imediatamente à DGV quaisquer proibições ou restrições, e os respectivos motivos, impostas pelas autoridades competentes de qualquer país em que o medicamento veterinário seja comercializado e quaisquer novas informações que possam influenciar a avaliação do benefício-risco dos medicamentos veterinários em questão;

e) Cumprir as obrigações previstas no presente decreto-lei, designadamente respeitantes à farmacovigilância veterinária;

f) Após obtenção de uma AIM, notificar a DGV da data de início da comercialização efectiva do medicamento veterinário no mercado nacional, discriminando as diferentes apresentações autorizadas;

g) Notificar a DGV da decisão de suspender a comercialização efectiva do medicamento veterinário, tanto temporária como definitivamente, com a antecedência mínima de 60 dias, salvo em circunstâncias excepcionais, que devem ser fundamentadas.

2 — O requerente ou titular de uma AIM deve, ainda, mediante pedido da DGV, fornecer:

a) As matérias-primas, nas quantidades necessárias, para realizar ensaios e controlos destinados a detectar a presença de resíduos do medicamento veterinário em questão nos animais vivos e nos produtos de origem animal;

b) A documentação científica ou conhecimentos técnicos para facilitar a aplicação do método analítico de detecção de resíduos dos medicamentos veterinários no laboratório nacional de referência designado nos termos da legislação comunitária em vigor, relativo às medidas de controlo a aplicar a certas matérias-primas e aos seus resíduos nos animais vivos e nos produtos deles provenientes;

c) Os dados relativos ao volume de vendas dos medicamentos veterinários e quaisquer dados que possa relacionar com o volume das prescrições, no âmbito do Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária;

d) Os dados que demonstrem que a avaliação benefício-risco do medicamento veterinário se mantém favorável.

3 — Sem prejuízo do disposto no artigo 19.º, o titular da AIM ou o seu representante local, em relação aos medicamentos veterinários imunológicos (MVI), deve:

a) Solicitar à DGV para todos os lotes, antes da comercialização, a emissão do certificado de avaliação oficial do protocolo de libertação dos lotes (OBPR) ou apresentar àquela o certificado OBPR ou o certificado oficial de libertação dos lotes (OCABR), já emitido por outro Estado membro;

b) Comprovar que foram efectuados os controlos sobre o produto acabado e ou sobre os componentes e sobre o produto intermédio do fabrico, de acordo com os métodos aprovados na AIM, pela apresentação de documentação inerente ao pedido de certificado OBPR, bem como as cópias de todos os relatórios de controlo assinados pelo director técnico;

c) Assegurar a conservação de amostras representativas de cada lote de produto acabado, em quantidade suficiente, pelo menos até ao termo do prazo de validade, e fornecê-las à DGV ou a quem esta designar, quando tal lhes for solicitado e no prazo fixado para o efeito.

4 — O director-geral de Veterinária pode fixar procedimentos específicos a adoptar para o cumprimento das obrigações do titular da AIM, designadamente para os efeitos previstos no número anterior.

Artigo 18.º

Direcção técnica veterinária

1 — As entidades que solicitem ou sejam titulares de uma AIM de medicamentos veterinários devem ter ao seu serviço, com carácter permanente e contínuo, um médico veterinário como director técnico veterinário.

2 — O titular da AIM deve comunicar à DGV a identificação completa do médico veterinário, acompanhada de fotocópias do bilhete de identidade e da cédula profissional.

3 — Ao director técnico veterinário compete:

a) Colaborar nos estudos a efectuar sobre o interesse terapêutico dos medicamentos veterinários a introduzir no mercado;

b) Participar na elaboração de programas de lançamento de novos medicamentos veterinários;

c) Colaborar na elaboração da publicidade a dirigir aos profissionais de saúde animal e aos detentores de animais e ao público, em geral, nos termos do presente decreto-lei;

d) Elaborar e coordenar a informação técnico-científica a dirigir aos médicos veterinários ou para divulgação aos detentores de animais e ao público em geral, designadamente sobre a utilização racional dos medicamentos veterinários;

e) Assegurar as obrigações previstas no capítulo XI sobre farmacovigilância veterinária, designadamente a recolha, a avaliação e a coordenação da informação com vista à sua comunicação à DGV.

4 — A interrupção de funções ou a alteração do director técnico veterinário deve ser comunicada por este bem como

pelo titular da AIM à DGV, no prazo de 30 dias a contar do conhecimento ou ocorrência da mesma.

Artigo 19.º

Controlo laboratorial

1 — A DGV pode submeter ou exigir que o requerente, o titular da AIM ou o fabricante submetam a um laboratório oficial de controlo de qualidade de medicamentos veterinários ou a um laboratório acreditado ou oficialmente reconhecido, público ou privado, amostras dos medicamentos veterinários, das matérias-primas ou dos seus produtos intermédios ou outros componentes, em diferentes fases, designadamente para certificar, em ensaio laboratorial, a adequação dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante ou de controlo de qualidade.

2 — Por forma a garantir que o(s) método(s) analítico(s) de detecção de resíduos do medicamento veterinário em questão, nos animais vivos e nos géneros alimentícios deles provenientes, e descritos no processo, é(são) adequado(s), a DGV pode exigir ao requerente ou titular da AIM que mande verificar aquele(s) método(s) analítico(s) junto do laboratório nacional ou comunitário de referência.

3 — A pedido da DGV, o titular da AIM de um MVI deve fornecer, em prazo fixado para o efeito, as amostras referidas no n.º 1, acompanhadas das cópias de todos os relatórios de controlo assinados pelo director técnico ou dos certificados OBPR.

4 — O laboratório oficial de controlo de medicamentos veterinários imunológicos (LOCMVI), após a avaliação da documentação referida no número anterior, sujeita as amostras fornecidas à totalidade dos ensaios realizados pelo fabricante do produto acabado, em conformidade com as disposições que figuram para o efeito no processo de AIM.

5 — A lista de ensaios que o LOCMVI deve realizar pode ser reduzida aos ensaios mais pertinentes desde que isso seja objecto de um acordo entre todos os Estados membros envolvidos e, se for caso disso, da Direcção Europeia de Qualidade dos Medicamentos (EDQM).

6 — A lista de ensaios a realizar pelo LOCMVI respeitantes aos MVI autorizados ao abrigo do procedimento centralizado só pode ser reduzida após a obtenção de um parecer favorável da Agência.

7 — O LOCMVI assegura a conclusão das análises referidas nos números anteriores, no prazo máximo de 60 dias após a recepção das amostras, e comunica de imediato o resultado à DGV, excepto no caso de a Comissão ser informada de que é necessário um prazo maior para concluir essas análises.

8 — A DGV comunica os resultados dos ensaios do MVI aos restantes Estados membros envolvidos, à EDQM e ao titular da AIM ou seu representante local e, caso aplicável, ao fabricante.

9 — Caso a DGV constata que um lote de um MVI não está em conformidade com os relatórios de controlo do fabricante ou com as especificações previstas na AIM, deve adoptar todas as medidas necessárias, designadamente as previstas nos artigos 20.º e 42.º, e, se for caso disso, informar os restantes Estados membros onde o medicamento veterinário esteja autorizado.

10 — Sem prejuízo do disposto no n.º 7, os resultados dos ensaios devem ser apresentados no prazo fixado para o efeito pela DGV.

Artigo 20.º

Suspensão, revogação ou alteração da autorização

1 — Por razões de interesse público, de defesa ou segurança de pessoas, de animais ou do meio ambiente, o director-geral de Veterinária, por sua iniciativa ou mediante proposta do GAMV, pode suspender, revogar ou alterar os termos de uma autorização ou registo quando se constate que:

a) O medicamento veterinário apresenta risco para a saúde humana, para a saúde animal ou para o meio ambiente;

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

c) O medicamento veterinário não induz o grau de protecção preconizado ou o efeito terapêutico para a espécie alvo;

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

e) Não foi efectuado o controlo de qualidade do processo de fabrico do medicamento veterinário;

f) Não são cumpridas as boas práticas de fabrico;

g) O intervalo de segurança indicado é insuficiente para que os géneros alimentícios provenientes do animal tratado não contenham resíduos que possam apresentar risco para a saúde do consumidor;

h) O medicamento veterinário é apresentado para uma utilização proibida ou não contemplada no RCMV;

i) As informações que figuram no processo estão incorrectas ou não foram comunicadas ou actualizadas face ao progresso técnico-científico;

j) A rotulagem e o folheto informativo não respeitam as normas previstas no presente decreto-lei e se, após notificação ao interessado para proceder às alterações devidas, em prazo fixado para o efeito, a situação se mantiver inalterada;

l) A administração de um medicamento veterinário imunológico aos animais interfere na execução de um programa nacional ou comunitário de diagnóstico, controlo ou erradicação de uma determinada doença ou torna difícil atestar a ausência de contaminação dos animais vivos ou dos alimentos ou outros produtos obtidos a partir dos animais medicados;

m) Seja necessário tomar medidas caso sejam detectados defeitos de qualidade do medicamento veterinário;

n) A doença em relação à qual o medicamento veterinário imunológico é suposto conferir imunidade é praticamente inexistente no território nacional;

o) As alterações previstas na alínea c) do n.º 1 do artigo 17.º não foram requeridas;

p) Seja necessário adoptar medidas decorrentes do sistema nacional da farmacovigilância veterinária.

2 — A decisão de suspensão é notificada ao titular da autorização, acompanhada dos respectivos fundamentos e da indicação de um prazo para suprir as deficiências que lhe deram origem.

3 — O incumprimento do disposto no número anterior determina a revogação da respectiva autorização ou registo.

4 — As autorizações ou registos podem ser revogadas pela DGV a pedido dos respectivos titulares.

5 — A suspensão ou a revogação de uma autorização implicam sempre a proibição de distribuição e a retirada do medicamento veterinário do mercado, em prazo a fixar pelo director-geral de Veterinária.

6 — A retirada do mercado a que se refere o número anterior é da responsabilidade do titular da autorização, podendo incidir apenas sobre lotes de medicamentos veterinário que, entre outros, tenham sido objecto de contestação.

7 — A revogação ou alteração da autorização são notificadas aos interessados.

8 — Sempre que a decisão de suspender ou revogar a autorização de medicamento veterinário ponha em causa o interesse de outro Estado membro, a DGV deve submeter o assunto à apreciação da Agência.

9 — A DGV deve informar a OMS e a Organização Mundial de Saúde Animal (OIE) sempre que as decisões de suspender ou revogar a AIM do medicamento veterinário sejam susceptíveis de ter efeitos sobre a protecção da saúde pública ou da saúde animal em países terceiros.

10 — A decisão de suspensão, revogação ou alteração da AIM é publicada na página electrónica da DGV.

Artigo 21.º

Responsabilidade

A concessão de uma autorização não isenta de responsabilidade civil e criminal o titular da AIM ou o fabricante.

SECÇÃO II

Alterações dos termos da AIM

Artigo 22.º

Regime

1 — A alteração de uma AIM, concedida ao abrigo do presente decreto-lei, depende de autorização do director-geral de Veterinária, ouvido o GAMV.

2 — Às alterações requeridas ao abrigo do procedimento nacional aplicam-se as normas constantes do Regulamento (CE) n.º 1234/2008, da Comissão, de 24 de Novembro, com as necessárias adaptações, excepto no que se aplica às transferências de uma autorização de introdução no mercado de um titular de uma autorização de introdução no mercado para outro.

3 — As alterações requeridas ao abrigo de procedimentos comunitários regem-se pela legislação comunitária aplicável.

4 — A alteração de elementos da rotulagem ou do folheto informativo não relacionados com o RCMV, instruído com os respectivos projectos, incluindo os projectos das artes finais, se for caso disso, são submetidos a autorização, a qual se considera tacitamente deferida se, no prazo de 30 dias, a DGV não solicitar a apresentação de elementos adicionais em prazo fixado para o efeito ou for expresso o indeferimento do pedido, que deve ser fundamentado.

5 — Ficam dispensadas de parecer do GAMV as alterações referidas no número anterior e as alterações menores do tipo IA, excepto quando tal for solicitado pelo director-geral de Veterinária.

Artigo 23.º

(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.)

Artigo 24.º

(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.)

Artigo 25.º

(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.)

Artigo 26.º

Transferências

1 — Os pedidos de transferência de titular de uma AIM são dirigidos ao director-geral de Veterinária, o qual decide no prazo de 60 dias contados da data da apresentação de requerimento válido.

2 — O requerimento é apresentado pelo titular da AIM, instruído com os seguintes elementos:

a) Nome do medicamento veterinário a que a transferência se refere, número de AIM e data da respectiva concessão;

b) Identificação, incluindo sede ou residência, do titular da AIM e da pessoa singular ou colectiva a favor da qual a transferência deve ser efectuada;

c) Documento a propor a data prevista para a transferência e a partir da qual, sem prejuízo da decisão final, o titular a favor de quem a transferência é efectuada pode assumir materialmente todas as responsabilidades do titular da AIM em questão em substituição do titular precedente;

d) Documento comprovativo em como o processo relativo ao medicamento veterinário em questão, devidamente actualizado e completo, foi ou será colocado à disposição da pessoa singular ou colectiva a favor da qual a transferência deve ser efectuada;

e) Projectos de RCMV, de rotulagem do acondicionamento primário e secundário, do folheto informativo e das artes finais, se for caso disso, com os elementos referentes à pessoa singular ou colectiva a favor da qual a transferência deve ser efectuada;

f) Comprovativo do pagamento das taxas devidas;

g) Certidão, certificado ou outros documentos que comprovem que a pessoa singular ou colectiva a favor de quem a transferência deve ser efectuada possui as condições exigidas por lei ao titular de uma AIM;

h) Documento que identifique o director técnico, conforme o disposto no n.º 2 do artigo 18.º;

i) Documento identificando o departamento científico responsável pela informação relativa ao medicamento veterinário, acompanhado do respectivo currículo profissional, endereço e contactos telefónico e electrónico do seu responsável.

3 — Os documentos referidos nas alíneas c), d), g) e i) do número anterior são assinados pelo requerente e pela pessoa ou representante legal a favor de quem a transferência se vai efectuar.

4 — Em cada requerimento só pode ser pedida autorização para uma transferência, a qual é indeferida sempre que ocorra uma das seguintes situações:

a) O requerimento não seja apresentado em conformidade com o disposto nos números anteriores;

b) A pessoa singular ou colectiva a favor da qual a transferência deve ser efectuada não está estabelecida no EEE.

5 — Os actos praticados pela DGV ao abrigo do presente artigo são notificados às partes interessadas na transferência.

Artigo 27.º

Medidas urgentes de segurança

1 — Em caso de risco para a saúde pública ou animal, o titular de uma AIM adopta medidas urgentes de segurança e comunica as mesmas de imediato à DGV, para os efeitos previstos no número seguinte.

2 — No prazo de vinte e quatro horas após a comunicação e antes da implementação das medidas pelo titular da autorização, a DGV pode:

a) Decidir impedir a adopção das medidas urgentes de segurança;

b) Determinar as formas de implementação das medidas urgentes de segurança, em articulação com o titular da autorização.

3 — A DGV pode ainda adoptar, nos termos da lei, as medidas urgentes de segurança ou outras medidas que se mostrem necessárias para a defesa e garantia da saúde pública ou animal.

4 — O disposto nos números anteriores não prejudica a obrigação de apresentação, pelo titular da autorização, no prazo de 15 dias após o início da implementação das medidas urgentes de segurança, do requerimento previsto nos artigos 24.º ou 25.º, consoante os casos, devidamente instruído.

5 — As comunicações previstas nos n.ºs 1 e 2 são efectuadas por via electrónica ou por telecópia.

SECÇÃO III

Procedimentos comunitários de reconhecimento mútuo, descentralizado e centralizado

Artigo 28.º

Procedimento de reconhecimento mútuo

1 — O procedimento de reconhecimento mútuo (PRM) aplica-se aos pedidos apresentados perante a DGV com vista ao:

a) Reconhecimento noutra Estado membro de uma AIM de um medicamento veterinário concedida em Portugal;

b) Reconhecimento em Portugal de uma AIM de um medicamento veterinário concedida noutra Estado membro.

2 — Os pedidos referidos no número anterior são dirigidos ao director-geral de Veterinária mediante requerimento instruído com os seguintes elementos:

a) A indicação de que a DGV assume a qualidade de Estado membro de referência no caso previsto na alínea a) do número anterior ou a indicação do Estado membro de referência responsável pela elaboração do relatório de avaliação no caso previsto na alínea b) do número anterior;

b) Os documentos e demais elementos previstos nos artigos 5.º e 6.º, bem como, consoante o caso, no artigo 8.º, podendo a DGV autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas em termos definidos pelo director-geral de Veterinária;

c) Todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação previsto no artigo 30.º, sempre que aplicável.

3 — Ao disposto no número anterior são aplicáveis, com as devidas adaptações, as disposições pertinentes do artigo 10.º

Artigo 29.º

Procedimento descentralizado

1 — O procedimento descentralizado (PD) aplica-se aos pedidos de AIM de um medicamento veterinário, apresentado perante a DGV, com a indicação da apresentação, em simultâneo, de igual pedido noutra ou noutros Estados membros.

2 — Os pedidos referidos no número anterior são dirigidos ao director-geral de Veterinária mediante requerimento instruído com os seguintes elementos:

- a) Lista dos Estados membros envolvidos;
- b) A indicação do Estado membro de referência responsável pela elaboração do relatório de avaliação;
- c) Os documentos e demais elementos previstos nos artigos 5.º e 6.º, bem como, consoante o caso, no artigo 8.º, podendo a DGV autorizar que algum ou alguns deles sejam apresentados noutras línguas em termos definidos pelo director-geral de Veterinária;
- d) Todos os demais elementos relevantes para a elaboração do relatório de avaliação previstos no artigo seguinte e dos projectos de RCMV, da rotulagem e do folheto informativo, sempre que aplicável, ou lhe sejam solicitados.

3 — Ao disposto no número anterior são aplicáveis, com as devidas adaptações, as disposições pertinentes do artigo 10.º

Artigo 30.º

Estado membro de referência e Estado membro envolvido

1 — A DGV actua, em representação de Portugal, na qualidade de Estado membro de referência sempre que:

- a) A primeira AIM de um medicamento veterinário, objecto do PRM, tiver sido concedida pela DGV e o requerente formalizar essa indicação;
- b) O requerente o solicitar no âmbito da aplicação do PD.

2 — Quando a DGV actua, em representação de Portugal, como Estado membro de referência, compete-lhe:

- a) No caso de procedimento de reconhecimento mútuo:
 - i) Preparar e apresentar o relatório de avaliação ou, caso já exista e se mostre necessário, uma versão actualizada, no prazo de 90 dias contados da data de recepção de um pedido válido;
 - ii) Remeter o relatório referido na alínea anterior ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos, acompanhado dos projectos de RCMV, da rotulagem e do folheto informativo;

b) No caso do procedimento descentralizado:

- i) Preparar e apresentar o relatório de avaliação no prazo de 120 dias a contar da recepção de um pedido válido, bem como os projectos de RCMV, rotulagem e folheto informativo;
- ii) Remeter os elementos referidos no número anterior ao requerente e aos restantes Estados membros envolvidos;

c) Encerrar o procedimento e notificar a decisão ao requerente se os Estados membros envolvidos, no prazo de 90 dias contados das notificações previstas nas subalíneas ii) das alíneas anteriores, aprovarem os documentos aí referidos e notificarem a aprovação à DGV.

3 — A DGV, quando não actue como Estado membro de referência, deve:

a) Aprovar, no prazo de 90 dias após a respectiva recepção, o relatório e os projectos previstos nos números anteriores, elaborados pela autoridade competente do Estado membro de referência e comunicar o facto ao mesmo Estado, salvo nos casos previstos no n.º 5;

b) A DGV, caso o Estado membro de referência constatare e comunique a existência de um acordo entre os vários Estados membros a que o pedido diz respeito, deve:

- i) Adotar, no prazo de 30 dias e em conformidade com os elementos referidos na alínea a) do n.º 2, a decisão de autorização;
- ii) Decidir, no prazo de 30 dias, em conformidade com os elementos a que se refere a alínea b) do n.º 2.

4 — Quando não se verifique o acordo referido na alínea b) do n.º 3 e após 60 dias a contar da comunicação da divergência ao Grupo de Coordenação, a DGV pode, a pedido do requerente, conceder a AIM desde que tenha aprovado os respectivos documentos.

5 — A DGV, sempre que considere existir um potencial risco grave para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, pode emitir um parecer desfavorável à aprovação dos documentos nos prazos referidos, consoante os casos, na subalínea i) da alínea a) do n.º 2 ou na alínea a) do n.º 3.

6 — O parecer referido no número anterior é remetido ao Estado membro de referência, aos restantes Estados membros envolvidos, ao requerente e, quando a DGV actue como Estado membro de referência, ao Grupo de Coordenação acompanhado de uma exposição pormenorizada com os fundamentos da sua posição e indicando as medidas que entender necessárias para suprir as deficiências do pedido.

7 — A DGV pode recusar a concessão de uma AIM de um medicamento veterinário imunológico com base nos fundamentos referidos nas alíneas g) e h) do artigo 13.º e da decisão notifica a Comissão.

8 — O disposto no número anterior não prejudica a aplicação de legislação comunitária específica relativa à utilização de medicamentos veterinários imunológicos para controlo e erradicação de certas doenças nos animais.

9 — Os procedimentos previstos nas disposições comunitárias aplicam-se sempre que não houver unanimidade relativamente à decisão a adoptar pelas autoridades competentes dos Estados membros.

Artigo 31.º

Alteração, suspensão e revogação da autorização

1 — O pedido de alteração de uma AIM concedida pelo director-geral de Veterinária ao abrigo da presente secção deve ser requerida à DGV e às autoridades competentes dos Estados membros em que o medicamento veterinário esteja autorizado.

2 — Sempre que, por motivos de saúde pública ou saúde animal, a DGV considere necessário introduzir alterações aos termos de uma AIM, suspender ou revogar a mesma, pode adoptar uma ou ambas as medidas seguintes:

- a) Submeter, imediatamente, a questão à Agência para aplicação dos procedimentos previstos na legislação comunitária aplicável;

b) Suspende cautelarmente a AIM e a utilização do medicamento veterinário no território nacional nos casos em que seja necessária uma acção urgente para proteger a saúde pública ou animal.

3 — A decisão prevista na alínea b) do número anterior deve ser notificada o mais tardar até ao fim do 1.º dia útil seguinte, à Comissão, à Agência, aos restantes Estados membros envolvidos e ao titular da AIM, acompanhada da respectiva fundamentação.

Artigo 32.º

Procedimento centralizado

1 — Os medicamentos veterinários autorizados por órgãos próprios da Comunidade Europeia, ao abrigo da legislação comunitária aplicável, estão sujeitos ao disposto no presente decreto-lei em tudo o que não contrariar a referida legislação.

2 — Os titulares de uma AIM, concedida ao abrigo da legislação referida no número anterior, requerem à DGV a atribuição de um número de código nacional, sem prejuízo de instruções que podem ser definidas pelo director-geral de Veterinária.

SECÇÃO IV

Grupo de avaliação de medicamentos veterinários

Artigo 33.º

Grupo de Avaliação dos Medicamentos Veterinários

1 — O Grupo de Avaliação de Medicamentos Veterinários (GAMV) é um órgão consultivo da DGV, a quem compete emitir parecer sobre questões relacionadas com medicamentos veterinários, designadamente sobre avaliação de medicamentos no quadro nacional ou comunitário e sobre farmacovigilância, sempre que solicitada pelo director-geral de Veterinária.

2 — As disposições relativas à composição, ao estatuto, à organização e ao funcionamento do GAMV são fixadas por portaria conjunta dos membros do Governo responsáveis pelas áreas das finanças e da agricultura.

Artigo 34.º

Secretariado executivo

1 — Compete ao secretariado executivo, entre outros, distribuir os processos pelos membros do GAMV e proceder à gestão da documentação objecto de análise da-quele.

2 — O secretariado executivo é constituído por técnicos da DGV que desempenhem funções na unidade orgânica à qual estejam atribuídas as competências respeitantes aos medicamentos veterinários.

3 — Os membros do secretariado executivo são nomeados por despacho do director-geral de Veterinária, mediante proposta do responsável da unidade orgânica na qual aqueles estão integrados.

Artigo 35.º

Regime de confidencialidade e declaração de interesses

Os membros do GAMV e os peritos consultados estão sujeitos ao regime de confidencialidade em relação aos as-

suntos de que tenham conhecimento no exercício das suas funções e não podem ter quaisquer interesses no âmbito do fabrico, importação, exportação, distribuição e comercialização de medicamentos veterinários nem na indústria farmacêutica que possam afectar a sua imparcialidade no exercício das funções, devendo quaisquer interesses indirectos relacionados com aquela indústria ser declarados e registados na DGV.

CAPÍTULO III

Fabrico, importação e exportação

SECÇÃO I

Fabrico

Artigo 36.º

Autorização

1 — O fabrico dos medicamentos veterinários a que se refere o presente decreto-lei depende de autorização do director-geral de Veterinária, sendo a mesma exigida para o fabrico, total ou parcial, e para as operações de divisão, acondicionamento ou apresentação.

2 — A autorização referida no número anterior não é exigida para as operações de preparação, divisão, alteração do acondicionamento ou de apresentação, efectuadas em farmácias por farmacêuticos, com vista à dispensa de preparações medicamentosas.

3 — O pedido de autorização a que se refere o n.º 1 é feito em requerimento dirigido ao director-geral de Veterinária, do qual constem, para além da especificação dos medicamentos veterinários a fabricar e as respectivas formas farmacêuticas, o local de fabrico e ou a capacidade de controlo de qualidade, os elementos seguintes:

- a) A denominação social ou nome e demais elementos identificativos do requerente;
- b) A indicação da sede ou domicílio;
- c) O número de identificação fiscal, excepto se o requerente tiver a sua sede, domicílio ou estabelecimento principal noutro Estado membro;
- d) A identificação do director técnico e o documento comprovativo das respectivas habilitações académicas e profissionais em análise qualitativa dos medicamentos, em análise quantitativa das substâncias activas, bem como em ensaios e verificações necessários para assegurar a qualidade dos medicamentos;
- e) Termo de responsabilidade e aceitação do director técnico, acompanhado do respectivo currículo profissional;
- f) A indicação da localização do estabelecimento onde será exercida a actividade;
- g) Planta e memória descritiva das instalações onde será exercida a actividade;
- h) Cópia da licença industrial e ou de utilização do estabelecimento;
- i) Documento comprovativo do pagamento da taxa.

4 — A autorização só se aplica aos locais e ou estabelecimentos de fabrico, aos medicamentos veterinários e às formas farmacêuticas constantes do pedido previsto no número anterior.

5 — A autorização pode ser concedida sob condição do cumprimento de obrigações específicas, em prazo fixado para o efeito.

6 — A DGV deve notificar o requerente da autorização de fabrico, através de um documento, cuja cópia é enviada à Agência, o qual deve conter as seguintes informações:

- a) Nome e sede social do titular da autorização de fabrico;
- b) Tipos de medicamentos veterinários e formas farmacêuticas que podem ser fabricados nas instalações;
- c) Local de fabrico e respectivo controlo;
- d) Endereço das instalações de fabrico autorizadas.

7 — O pedido de alteração da autorização de fabrico, mormente de algum dos elementos constantes do n.º 1 do artigo seguinte, é dirigido ao director-geral de Veterinária, o qual decide no prazo fixado nos termos do artigo 39.º

8 — A pessoa qualificada nos termos da alínea *d*) do n.º 3 deve ser titular de um diploma, de um certificado, de outro título de formação universitária ou reconhecidamente equivalente, com a duração mínima de quatro anos de ensino teórico e prático em Farmácia, Medicina, Medicina Veterinária, Química, Química e Tecnologia Farmacêuticas ou Biologia, sendo aceitável a formação equivalente com a duração de três anos desde que sejam igualmente equivalentes os respectivos diplomas, certificados ou outros títulos, podendo, no entanto, em caso de aqueles não respeitarem os critérios estabelecidos no presente diploma, ser requerida pela DGV prova dos conhecimentos exigidos para o fabrico e o controlo de medicamentos veterinários.

9 — A formação mencionada no número anterior inclui um ensino teórico e prático, no que respeita pelo menos a Física Experimental, Química Geral e Inorgânica, Química Orgânica, Química Analítica, Química Farmacêutica, incluindo a Análise dos Medicamentos, Bioquímica Geral e Aplicada (Médica), Fisiologia, Microbiologia, Farmacologia, Tecnologia Farmacêutica, Toxicologia e Farmacognosia.

10 — Para efeitos do n.º 8, entende-se por formação equivalente a experiência profissional de dois anos em fábrica devidamente autorizada ou, alternativamente, de pelo menos:

- a) Um ano, em caso de ter formação universitária de cinco anos;
- b) Seis meses, em caso de ter formação universitária de seis anos.

11 — Fica isenta dos requisitos respeitantes à experiência profissional mencionada na alínea *d*) do n.º 3 e no n.º 10 e à formação de acordo com o disposto nos n.ºs 8 e 9 a pessoa que exerça essa actividade à data do início de aplicação da Directiva n.º 81/851/CEE, de 28 de Setembro.

Artigo 37.º

Requisitos

1 — Para o fabrico, o requerente deve dispor de:

- a) Director técnico, nos termos do artigo 46.º;
- b) Instalações devidamente licenciadas;
- c) Instalações e equipamentos adequados e suficientes que correspondam às exigências legais em vigor, tanto do ponto de vista do fabrico e de controlo como de conservação, armazenamento e manuseamento dos medicamentos veterinários, permitindo o cumprimento das boas práticas de fabrico.

2 — Os requisitos previstos no número anterior devem ser confirmados através de vistoria a realizar pela DGV.

3 — No caso de as instalações não preencherem as condições exigidas nos termos do n.º 1, a DGV pode conceder ao interessado um prazo fixado nos termos do artigo 39.º para fornecer elementos adicionais e ou corrigir as deficiências verificadas.

4 — As normas de boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários são aprovadas por portaria do membro do Governo responsável pela área da agricultura.

Artigo 38.º

Obrigações do titular da autorização de fabrico

1 — O titular da autorização de fabrico fica obrigado a:

a) Dispor de pessoal em número suficiente e qualificado tanto no que se refere ao fabrico como ao controlo de qualidade, de modo a garantir a qualidade dos produtos fabricados;

b) Assegurar que as instalações e equipamentos respeitem as exigências do presente decreto-lei;

c) Fabricar e ceder os medicamentos veterinários e as formas farmacêuticas para as quais tenha autorização, apenas aos estabelecimentos de distribuição por grosso e às restantes entidades autorizadas, nos termos do presente decreto-lei;

d) Assegurar que todas as operações integradas de fabrico são efectuadas de acordo com os procedimentos previamente definidos, com as boas práticas de fabrico e com as respectivas autorizações, ainda que o medicamento se destine a exportação;

e) Dispor de director técnico e facultar-lhe todos os meios necessários à prossecução das suas obrigações;

f) Utilizar apenas como matérias-primas substâncias activas fabricadas de acordo com as boas práticas de fabrico sem prejuízo do disposto no artigo 41.º;

g) Conservar amostras de todos os lotes de medicamentos veterinários fabricados até ao final do 1.º ano subsequente ao termo do prazo de validade do respectivo lote;

h) Conservar amostras das matérias-primas utilizadas no processo de fabrico, com excepção dos solventes, gases ou água, durante o prazo previsto na alínea anterior, excepto se outras condições forem definidas ou autorizadas nos termos do n.º 2;

i) Instituir um sistema eficaz de recolha de medicamentos introduzidos no mercado que sejam objecto de reclamações;

j) Respeitar as disposições legais em vigor sobre higiene e segurança no trabalho;

l) Informar imediatamente a DGV de qualquer deficiência de qualidade susceptível de conduzir à recolha ou a restrições anormais de fornecimento de medicamentos veterinários, bem como, na medida do possível, o destino dos mesmos;

m) Assegurar o cumprimento das boas práticas de fabrico;

n) Manter registos para fins de inspecção, por um período de cinco anos, de todos os medicamentos veterinários transaccionados com as seguintes informações:

- i) Data;
- ii) Nome do medicamento veterinário;
- iii) Quantidade fornecida;
- iv) Nome e endereço do destinatário;
- v) Número de lote e validade;
- vi) Número de AIM.

2 — O director-geral de Veterinária pode definir ou autorizar condições específicas de amostragem e conservação de matérias-primas e medicamentos veterinários, designadamente por razões técnicas de natureza qualitativa e quantitativa.

Artigo 39.º

Decisão e prazos

1 — A DGV decide sobre a autorização no prazo máximo de 90 dias a contar da data de recepção de um pedido válido mediante emissão ao requerente de um documento cuja cópia é enviada à Agência.

2 — O prazo referido no número anterior suspende-se sempre que ao requerente seja solicitado que forneça elementos ou informações complementares ou corrija deficiências verificadas, num prazo fixado para o efeito e que não pode ultrapassar os 90 dias, mantendo-se a suspensão durante aquele período.

3 — Na ausência de resposta dentro do prazo previsto no número anterior, ou em caso de incumprimento dos requisitos exigíveis nos termos do artigo 37.º, o pedido de autorização é considerado indeferido e o interessado é notificado, com indicação dos respectivos fundamentos.

4 — O prazo para decidir sobre um pedido de alteração de uma autorização de fabrico é de 30 dias, podendo, em casos excepcionais, ser prorrogado até 90 dias, findos os quais se presume autorizado se nada tiver sido comunicado em contrário.

Artigo 40.º

Fabrico por terceiros

1 — A DGV pode autorizar o fabricante de medicamentos veterinários a contratar com terceiros a realização de certas fases do fabrico ou de actos de controlo previstos no presente decreto-lei e nos termos dos números seguintes.

2 — Qualquer operação relacionada com o fabrico ou controlo executada por terceiros deve ser efectuada segundo os métodos descritos no processo de fabrico e ser objecto de contrato escrito entre as partes envolvidas.

3 — O contrato deve precisar as responsabilidades de cada parte e, em particular, o respeito pelas boas práticas de fabrico por parte do executante e o modo como o director técnico responsável pela certificação dos lotes exerce as suas responsabilidades.

4 — O executante só pode recorrer à subcontratação para a realização de trabalhos que lhe tenham sido confiados em virtude de contrato, desde que para tal tenha a autorização prévia do fabricante, o qual notifica do facto a DGV, indicando todas as informações necessárias para a identificação do subcontratante.

5 — O prestador de serviços está sujeito a fiscalização por parte da DGV ou outras entidades oficiais nos termos do presente decreto-lei.

Artigo 41.º

Matérias-primas

1 — O fabrico, importação, exportação e distribuição ou posse de matérias-primas destinadas ao fabrico de medicamentos veterinários dependem de autorização do director-geral de Veterinária, aplicando-se aos mesmos, com as necessárias adaptações, o disposto nos artigos 36.º a 40.º, 42.º a 46.º e 57.º a 63.º

2 — Para efeitos do presente decreto-lei, o fabrico de substâncias activas utilizadas como matérias-primas inclui o seu fabrico total ou parcial, a importação de uma substância activa utilizada enquanto matéria-prima, bem como as diferentes operações de divisão, acondicionamento ou embalagem anteriores à sua incorporação num medicamento veterinário, incluindo o recondicionamento e a re-rotulagem, nomeadamente efectuados por um distribuidor por grosso de matérias-primas.

3 — As matérias-primas destinadas ao fabrico de medicamentos veterinários apenas podem ser cedidas a entidades devidamente autorizadas para o seu fabrico ou preparação daqueles.

4 — A detenção ou posse de matérias-primas que possuam propriedades anabolizantes, anti-infecciosas, antiparasitárias, anti-inflamatórias, hormonais ou psicotrópicas, com fins industriais ou comerciais, e susceptíveis de serem utilizadas como medicamentos veterinários depende de autorização do director-geral de Veterinária.

5 — Os fabricantes, importadores e distribuidores por grosso autorizados a possuir as substâncias referidas no número anterior devem manter registos detalhados por ordem cronológica das matérias-primas produzidas ou adquiridas e das cedidas ou utilizadas para a produção em causa, bem como de todas as transacções, durante um período mínimo de cinco anos, e colocá-los à disposição das entidades oficiais para efeitos de controlo e inspecção sempre que solicitados.

6 — A lista dos fabricantes, importadores e distribuidores por grosso autorizados a deter matérias-primas com as propriedades referidas no n.º 4 e susceptíveis de serem utilizadas no fabrico de medicamentos veterinários é divulgada na página electrónica da DGV.

Artigo 41.º-A

Inspecções

1 — A DGV procede a inspecções, não anunciadas, junto dos fabricantes de substâncias activas utilizadas como matérias-primas no fabrico de medicamentos veterinários por sua iniciativa ou a pedido do próprio fabricante e junto das instalações do titular da AIM sempre que considere existirem motivos para supor que não são respeitados os princípios e linhas de orientação relativas às boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários.

2 — As inspecções previstas no número anterior podem ser igualmente efectuadas a pedido de um outro Estado membro, da Comissão ou da Agência.

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

4 — As inspecções são realizadas por técnicos da DGV, a quem compete:

a) Proceder à inspecção dos estabelecimentos de fabrico ou de comércio, bem como dos laboratórios encarregados de efectuar os controlos, pelo titular da autorização de fabrico;

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

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

d) Inspeccionar as instalações, os registos e a documentação dos titulares de AIM ou de qualquer empresa encarregada por este para realizar actividades de farmacovigilância, nomeadamente as constantes dos artigos 108.º a 112.º

5 — Após a realização das inspecções previstas no presente artigo e nos termos do número anterior, a DGV elabora um relatório sobre o cumprimento dos princípios e das normas relativos às boas práticas de fabrico ou, quando é caso disso, das obrigações respeitantes à farmacovigilância, cuja cópia é facultada ao fabricante ou ao titular de AIM inspeccionados, ou ainda mediante pedido fundamentado às autoridades competentes de outro Estado membro.

6 — Sem prejuízo de eventuais acordos celebrados entre a Comunidade e um país terceiro, um Estado membro, a Comissão ou a Agência pode solicitar a um fabricante estabelecido num país terceiro que se submeta a uma inspecção nos termos do presente artigo.

7 — Após inspecção, na qual se verifique o respeito pelos princípios e pelas normas de boas práticas de fabrico previstos na legislação comunitária, a DGV emite, no prazo de 90 dias, um certificado de:

a) Boas práticas de fabrico; ou

b) Conformidade com a monografia, quando a inspecção é efectuada a pedido da Farmacopeia Europeia.

8 — Os certificados emitidos em conformidade com o número anterior são comunicados à Agência, bem como o desrespeito pelos princípios e normas de boas práticas de fabrico previstos na legislação comunitária, quando é caso disso.

Artigo 42.º

Suspensão e revogação

1 — O director-geral de Veterinária pode suspender ou revogar a autorização de fabrico ou de importação de medicamentos veterinários ou de matérias-primas sempre que verifique que aqueles não estão em conformidade com as normas legais aplicáveis ou com as condições da autorização.

2 — Em caso de suspensão, deve ser concedido ao interessado um prazo para suprir as deficiências verificadas, o qual não deve exceder os 90 dias, findo o qual, se o interessado não cumprir o determinado pelo director-geral de Veterinária, a autorização pode ser revogada.

3 — A decisão de suspensão e de revogação pode incluir também a proibição de distribuição e ou a retirada do medicamento veterinário do mercado, em prazo a fixar para o efeito.

4 — A proibição de distribuição e a retirada do mercado referidas no número anterior são da responsabilidade do titular da autorização e podem incidir apenas sobre os lotes de um medicamento veterinário ou de uma forma farmacêutica.

5 — A suspensão e a revogação são notificadas ao interessado com indicação dos seus fundamentos e da possibilidade de recurso, bem como do prazo em que o mesmo pode ser apresentado.

6 — Sempre que seja determinada a revogação da autorização referida no n.º 1, esta é comunicada à Comissão e aos restantes Estados membros.

SECÇÃO II

Importação e exportação

Artigo 43.º

Autorização de importação

1 — A importação dos medicamentos veterinários a que se refere o presente decreto-lei depende da autorização do director-geral de Veterinária.

2 — Só podem ser importados os medicamentos veterinários que sejam fabricados por titulares de autorização de fabrico ou equivalente e que cumpram, no mínimo, as normas de boas práticas de fabrico fixadas comunitariamente.

3 — Exceptuam-se do disposto no n.º 2 os medicamentos veterinários importados de países terceiros com os quais a União Europeia estabeleceu acordos nos termos dos quais a autorização de fabrico se encontra dispensada.

Artigo 44.º

Regime de importação

1 — À importação de medicamentos veterinários aplica-se, com as necessárias adaptações, o disposto nos artigos 36.º a 39.º, 41.º e 42.º

2 — Os medicamentos veterinários importados, ainda que tenham sido fabricados mas não controlados ou colocados em livre prática num Estado membro, devem, por cada lote, ser submetidos a análise qualitativa total e quantitativa no que se refere, pelo menos, às substâncias activas e a quaisquer outros ensaios necessários à comprovação da qualidade, de acordo com as condições previstas na respectiva AIM.

3 — O disposto nos n.ºs 1 e 2 não se aplica aos medicamentos veterinários importados com os quais a UE tenha estabelecido acordos que garantam que o fabricante do medicamento veterinário aplica as normas de boas práticas de fabrico no mínimo equivalentes às fixadas pela UE e que os controlos referidos no número anterior foram efectuados no país exportador.

4 — Aos medicamentos veterinários mencionados no número anterior é exigido que os lotes sejam acompanhados de relatórios de controlo de qualidade.

5 — Os lotes de medicamentos veterinários já controlados num Estado membro ficam dispensados dos controlos referidos no n.º 2 desde que sejam acompanhados de relatórios de controlo de qualidade assinados por pessoa qualificada, nos termos do presente capítulo da regulamentação comunitária sobre a matéria.

Artigo 45.º

Regime da exportação

1 — O fabrico de medicamentos veterinários destinados à exportação depende de autorização de fabrico, nos termos do presente decreto-lei.

2 — Os medicamentos veterinários destinados exclusivamente à exportação não estão sujeitos às normas do presente decreto-lei relativas ao acondicionamento, à rotulagem e à apresentação.

3 — A pedido do fabricante, do exportador de medicamentos veterinários ou das autoridades de um país terceiro importador, a DGV emite, no prazo de 10 dias, um certificado que comprove a autorização de fabrico para aquele tipo de medicamentos veterinários em território nacional.

4 — A DGV, mediante pedido, fornece para efeitos de exportação o RCMV aprovado de acordo com o presente decreto-lei ou, caso não exista, um documento equivalente.

5 — Quando o requerente fabricante não é titular de uma AIM, o pedido previsto no n.º 3 é acompanhado de uma declaração que indique os motivos pelos quais não dispõe da referida AIM.

6 — A pedido do exportador, a DGV emite uma declaração destinada, unicamente, a indicar que os medicamentos veterinários nela discriminados estão autorizados a ser comercializados em território nacional.

7 — O certificado ou declaração são emitidos pela DGV de acordo com as disposições vigentes na OMS.

8 — É proibida a exportação de medicamentos veterinários que tenham sido retirados do mercado por razões de saúde pública, de saúde animal ou de defesa do ambiente.

Artigo 45.º-A

Intercâmbio de informações entre Estados membros

1 — A DGV toma todas as medidas necessárias para que seja transmitido às autoridades competentes dos outros Estados membros as informações apropriadas, especialmente para garantir o respeito pelos requisitos fixados para a AIM dos medicamentos veterinários bem como para as autorizações previstas nos artigos 36.º e 43.º e no n.º 7 do artigo 41.º-A.

2 — As conclusões das inspeções obtidas ao abrigo do artigo 41.º-A, pela DGV ou pelas autoridades competentes de outros Estados membros, são válidas para a Comunidade, excepto quando as mesmas não puderem ser aceites por razões graves de saúde pública ou animal, facto que é de imediato comunicado à:

a) Agência, que informa os Estados membros envolvidos;

b) Comissão, que, após consulta aos Estados membros envolvidos, pode solicitar nova inspecção, ao inspector da autoridade de fiscalização competente, eventualmente acompanhada por dois outros inspectores de Estados membros que não sejam parte do diferendo.

SECÇÃO III

Direcção técnica

Artigo 46.º

Director técnico

1 — O titular da autorização de fabrico, de importação, de exportação e de distribuição por grosso é obrigado a ter ao seu serviço, de forma permanente e contínua, um director técnico que assegure a qualidade das actividades desenvolvidas.

2 — O director técnico de fabrico é responsável por todos os actos praticados no âmbito do fabrico, competindo-lhe, nomeadamente:

a) Garantir que cada lote de medicamentos veterinários tenha sido fabricado e controlado no respeito pela lei e pelas boas práticas de fabrico e obedeça às condições, métodos e técnicas constantes dos respectivos processos de AIM;

b) Responsabilizar-se pela comprovação da qualidade, incluindo uma análise qualitativa e quantitativa de cada lote de medicamentos veterinários importados, excepto se o lote:

i) Tiver já sido introduzido no mercado de outro Estado membro e vier acompanhado dos relatórios de controlo assinados por pessoa qualificada daquele Estado membro;

ii) Provier de um país terceiro mas que, de acordo com a União Europeia, garante o fabrico dos medicamentos de acordo com as boas práticas de fabrico e o controlo dos mesmos segundo métodos equivalentes aos fixados comunitariamente;

c) Proceder ao registo de cada operação e lote de fabrico e à elaboração dos relatórios de controlo de qualidade, colocando-os à disposição da DGV durante, pelo menos, cinco anos;

d) Diligenciar para que as substâncias activas e outras matérias-primas sujeitas a operações de divisão sejam analisadas de modo a garantir a sua qualidade e pureza;

e) Zelar pelo armazenamento e acondicionamento dos medicamentos veterinários e matérias-primas;

f) Garantir o cumprimento das disposições legais específicas que regulam os estupefacientes e substâncias psicotrópicas;

g) Comunicar à DGV a interrupção de funções, no prazo de 30 dias a contar do conhecimento ou ocorrência da mesma.

3 — O director técnico de um estabelecimento de importação ou exportação deve assegurar a qualidade das actividades desenvolvidas, sendo responsável, com as necessárias adaptações, pelos actos referidos no n.º 2.

4 — A responsabilidade do director técnico não exclui nem limita a responsabilidade do fabricante, do importador ou do exportador ou de qualquer outro titular de uma autorização prevista no presente decreto-lei.

5 — Em caso de incumprimento das obrigações por parte do director técnico, o director-geral de Veterinária pode determinar que o titular da AIM substitua aquele e notifica a respectiva ordem profissional desse facto.

CAPÍTULO IV

Comercialização

SECÇÃO I

Disposições gerais

Artigo 47.º

Regime de comercialização

1 — Os medicamentos veterinários só podem ser comercializados em território nacional desde que beneficiem de uma autorização ou registo válidos e em vigor, concedida nos termos do presente decreto-lei.

2 — A comercialização de medicamentos deve ainda observar os requisitos legais previstos no presente decreto-lei para a distribuição por grosso.

3 — As pré-misturas medicamentosas só podem ser vendidas aos fabricantes de alimentos compostos para animais que possuam autorização para fabricar alimentos medicamentosos, nos termos da legislação em vigor.

4 — Quando um medicamento veterinário não for comercializado durante três anos consecutivos, a autorização ou registo caducam, tendo em conta as diferentes apresentações, salvo o disposto no n.º 4 do artigo 15.º

5 — O titular da autorização ou registo deve notificar a DGV da data de início de comercialização do medicamento veterinário ou da data da sua eventual suspensão, aplicando-se para o efeito as condições e prazos previstos nas alíneas *f*) e *g*) do n.º 1 do artigo 17.º

SECÇÃO II

Importação paralela

Artigo 48.º

Regime

1 — A importação paralela rege-se pelas normas do presente decreto-lei com as especificações desta secção.

2 — A importação paralela não prejudica a importação de medicamentos veterinários de países terceiros ou de disposições constantes de convenções internacionais que vinculem os Estados membros.

Artigo 49.º

Autorização e renovação

1 — A importação paralela depende de autorização, a conceder pelo director-geral de Veterinária no prazo de 60 dias contados a partir da apresentação de requerimento válido.

2 — O pedido de autorização é apresentado através de requerimento dirigido ao director-geral de Veterinária, instruído com os seguintes elementos:

a) Nome, denominação social, número de identificação fiscal, domicílio ou sede do requerente e, quando aplicável, do seu representante local;

b) Estado membro de proveniência do medicamento veterinário e identificação da autoridade competente que concedeu a AIM nesse país;

c) Nome do medicamento veterinário no Estado membro de proveniência e nome ou denominação social e domicílio ou sede do titular da autorização;

d) Composição quantitativa e qualitativa em substâncias activas, dosagem, forma farmacêutica, modo e via de administração do medicamento veterinário objecto de importação paralela;

e) Espécies animais alvo e intervalos de segurança, se for caso disso;

f) Nome e número de autorização ou registo do medicamento veterinário considerado, autorizado em Portugal;

g) Nome ou denominação social e domicílio ou sede do fabricante que efectua a operação de reembalagem do medicamento veterinário objecto de importação paralela e do distribuidor por grosso se for diferente;

h) Termo de responsabilidade pelo qual o importador paralelo se obriga a cumprir as demais condições resultantes da legislação portuguesa aplicável, nomeadamente

em matéria de distribuição por grosso e farmacovigilância veterinária;

i) Outros elementos considerados necessários por determinação do director-geral de Veterinária.

3 — O requerimento é acompanhado dos seguintes elementos:

a) Certificado de AIM do medicamento veterinário objecto de importação paralela, oficialmente traduzido;

b) Declaração do requerente atestando que o estado original do medicamento veterinário objecto de importação paralela não será, em qualquer momento, alterado;

c) Declaração do requerente sobre se a importação paralela implica, por força das disposições legais em vigor em Portugal, a alteração da apresentação do medicamento veterinário face àquela existente no Estado membro de proveniência;

d) Certificado de boas práticas de fabrico emitido pela autoridade competente do Estado membro onde se procede à operação de reembalagem do medicamento veterinário objecto de importação paralela se for diferente do fabricante do medicamento veterinário no Estado membro de proveniência;

e) Rotulagem e folheto informativo do medicamento veterinário autorizado em Portugal;

f) Comprovativo das notificações referidas na alínea *b*) do n.º 1 do artigo 50.º;

g) Documento contendo os elementos relativos ao director técnico veterinário responsável pela farmacovigilância veterinária em Portugal, nos termos do presente decreto-lei;

h) Quaisquer outros elementos que devam acompanhar os requerimentos para a concessão de uma AIM, sempre que tal seja considerado conveniente nas instruções relativas à apresentação dos pedidos de AIM de medicamentos veterinários, bem como das respectivas alterações e renovações ou reavaliações;

i) Comprovativo do pagamento da taxa.

4 — O certificado referido na alínea *d*) do número anterior apenas é apresentado caso os fabricantes não estejam autorizados em Portugal.

5 — O prazo previsto no n.º 1 interrompe-se sempre que o requerente seja notificado para suprir as deficiências do requerimento ou demais documentação que o acompanha, reiniciando-se com a recepção dos elementos em falta.

6 — A decisão de autorização é notificada ao requerente.

7 — O pedido de autorização é indeferido sempre que:

a) Não esteja preenchida qualquer das condições estabelecidas no presente artigo e no seguinte;

b) A protecção da saúde animal ou da saúde pública assim o exijam.

8 — A decisão, devidamente fundamentada, é notificada ao requerente.

9 — A autorização de importação paralela é válida durante cinco anos ou, caso o medicamento veterinário considerado deva ser objecto de renovação, até à data da renovação deste, sem prejuízo do disposto nos números seguintes.

10 — A autorização de importação paralela é renovável por iguais períodos, nos termos previstos nos números seguintes.

11 — O pedido de renovação da autorização de importação paralela é feito mediante requerimento dirigido ao director-geral de Veterinária com a antecedência mínima de 180 dias sobre o termo da vigência da autorização em vigor, sob pena de caducidade.

12 — Ao pedido de renovação aplica-se, com as necessárias adaptações, o disposto no artigo 16.º

13 — Considera-se renovada a autorização se a mesma for requerida validamente e o director-geral de Veterinária não se pronunciar até ao termo do prazo previsto no n.º 11.

Artigo 50.º

Condições e requisitos

1 — A importação paralela de medicamentos veterinários está sujeita às seguintes condições e requisitos:

a) O medicamento veterinário tem de ser objecto, no Estado membro de origem, de uma AIM válida;

b) A importação paralela deve ser notificada previamente por carta registada com aviso de recepção, com a antecedência de 15 e 5 dias úteis, sobre a data da apresentação do requerimento previsto no artigo anterior, respectivamente, aos titulares da AIM no Estado membro de origem e em Portugal;

c) O medicamento veterinário é comercializado nos termos previstos no presente decreto-lei e demais legislação aplicável.

2 — As notificações referidas na alínea b) do número anterior contêm, além de outros elementos que possam vir a ser determinados pelo director-geral de Veterinária, o seguinte:

a) Os elementos referidos nas alíneas a) a e) e g) do n.º 2 do artigo anterior;

b) Uma amostra do medicamento veterinário, incluindo a rotulagem e o folheto informativo, tal como o requerente pretenda que venha a ser comercializado.

3 — As pessoas referidas na alínea b) do n.º 1 podem, no prazo de 15 dias, requerer ao director-geral de Veterinária o indeferimento da autorização de importação paralela, designadamente com um dos seguintes fundamentos:

a) Não ser idêntico ou essencialmente similar ao medicamento veterinário considerado;

b) Ser embalado ou acondicionado de modo a prejudicar a reputação ou a identidade do medicamento veterinário considerado ou com nome diferente;

c) Ser apresentado com alterações ao seu estado original;

d) Não ter sido introduzido no mercado do Estado membro de proveniência pelo titular da autorização ou com o seu consentimento;

e) Serem invocados motivos relacionados com a protecção da patente ou da propriedade industrial, devidamente justificados;

f) Outros fundamentos devidamente identificados e comprovados.

4 — Só podem ser objecto de importação paralela os medicamentos veterinários que:

a) Em relação ao medicamento veterinário considerado, tenham a mesma composição quantitativa e qualitativa

em substâncias activas, a mesma forma farmacêutica, as mesmas indicações terapêuticas, a(s) mesma(s) espécie(s) alvo e o(s) mesmo(s) intervalo(s) de segurança;

b) Tenham uma origem comum nos termos do número seguinte;

c) Na falta de origem comum, quando a autorização não represente um risco para a saúde animal ou para a saúde pública;

d) Utilizem excipientes diferentes ou em quantidades diferentes sem incidência terapêutica.

5 — Consideram-se como tendo origem comum os medicamentos veterinários fabricados noutro Estado membro por uma empresa ligada contratualmente à empresa titular da AIM em Portugal ou a uma empresa do mesmo grupo de sociedades.

6 — O disposto na alínea b) do n.º 4 aplica-se igualmente no caso de a empresa titular da AIM fabricar ou comercializar em Portugal o medicamento veterinário, em virtude de um acordo estabelecido com uma empresa contratualmente ligada à empresa titular da AIM no Estado membro de proveniência.

7 — Incumbe ao requerente, em caso de dúvida, demonstrar que a autorização de importação paralela do medicamento veterinário que não tenha uma origem comum ou que apresente excipientes diferentes ou os mesmos excipientes em quantidades diferentes não representa um risco para a saúde pública ou animal e, no caso dos excipientes, não tem qualquer incidência terapêutica.

Artigo 51.º

Rotulagem e folheto informativo

1 — O medicamento veterinário objecto de importação paralela cumpre o disposto no presente decreto-lei relativamente à rotulagem e folheto informativo com as especificações previstas nos números seguintes.

2 — A rotulagem inclui ainda:

a) O nome do medicamento veterinário que é igual ao do medicamento veterinário considerado, com a indicação «IP» na cor azul sobre fundo amarelo;

b) O nome ou denominação social e domicílio ou sede do importador paralelo;

c) O número de autorização ou registo do medicamento veterinário no Estado membro de proveniência;

d) O número de autorização de importação paralela atribuído pela DGV.

3 — O folheto informativo contém, ainda, as seguintes informações:

a) As precauções particulares de conservação do medicamento veterinário objecto da autorização de importação paralela se forem diferentes das do medicamento veterinário considerado;

b) A data da última revisão do folheto informativo do medicamento veterinário objecto da importação paralela.

Artigo 52.º

Obrigações do importador paralelo

1 — O importador paralelo fica sujeito às obrigações que resultam do presente decreto-lei para o titular de uma AIM, nomeadamente no domínio da comercialização, da farmacovigilância veterinária, das alterações da autorização, da publicidade e da recolha.

2 — O importador paralelo fica obrigado a dispor, em nome próprio ou por contrato com entidades legalmente habilitadas para realizar no território nacional a distribuição por grosso de medicamentos veterinários, de instalações adequadas ao tratamento, conservação, gestão e distribuição dos medicamentos veterinários objecto de importação paralela.

3 — O importador paralelo fica obrigado a dispor, em território nacional, em nome próprio ou por contrato com entidades legalmente habilitadas, de pessoal qualificado, incluindo uma pessoa que assegure, de forma permanente e efectiva, a direcção técnica e que responda pela qualidade das actividades desenvolvidas, que se encontra submetido ao regime da distribuição por grosso de medicamentos veterinários.

4 — O importador paralelo pode designar um representante ou mandatário para os contactos com a DGV.

5 — O importador paralelo deve conservar todos os dados e informações referentes aos lotes de medicamentos veterinários importados até ao final do 2.º ano após a cessação da autorização de importação paralela ou, pelo menos, durante os dois anos posteriores ao termo do prazo de validade de cada lote dos medicamentos veterinários objecto de importação paralela, colocando-os à disposição da DGV e de outras autoridades competentes, sempre que solicitado.

6 — O importador paralelo é solidariamente responsável pelos actos praticados em seu nome ou por sua conta.

Artigo 53.º

Exportação de medicamentos veterinários com autorização de importação paralela

1 — A exportação de medicamentos veterinários objecto de importação paralela, quando permitida, ao abrigo do presente decreto-lei, só pode ocorrer enquanto a autorização de importação paralela no mercado nacional se mantiver em vigor.

2 — Para efeitos de exportação, é apresentada uma cópia do certificado de autorização de importação paralela, emitida pela DGV, com a indicação do seu prazo de validade e do respectivo número de autorização.

3 — Sem prejuízo do disposto no número anterior, os agentes alfandegários verificam se o número de registo da autorização de importação paralela consta do acondicionamento primário e ou secundário.

Artigo 54.º

Suspensão e revogação

1 — A autorização de importação paralela pode ser suspensa ou revogada pelo director-geral de Veterinária quando:

a) Ocorrer qualquer das razões previstas no n.º 7 do artigo 49.º;

b) Estiver preenchida qualquer das circunstâncias previstas no n.º 3 do artigo 50.º;

c) O importador paralelo não respeite qualquer das obrigações a que se encontra sujeito, ao abrigo do disposto no presente decreto-lei.

2 — A autorização de importação paralela considera-se suspensa ou revogada quando a autorização do medicamento veterinário considerado for suspensa ou revogada por razões de saúde animal ou de saúde pública.

3 — As decisões proferidas ao abrigo dos números anteriores são notificadas ao titular da autorização de importação paralela.

SECÇÃO III

Autorizações especiais

Artigo 55.º

Autorização de utilização especial

1 — O director-geral de Veterinária pode autorizar a utilização de medicamentos veterinários não possuidores de qualquer das restantes autorizações previstas no presente decreto-lei desde que:

a) Mediante justificação médico-veterinária, sejam considerados imprescindíveis à prevenção, diagnóstico ou tratamento de determinada patologia num animal ou num pequeno grupo de animais;

b) Se destinem exclusivamente a fins de investigação, análise ou ensaios clínicos, não podendo ser objecto de venda ou cedência.

2 — O disposto na alínea b) do número anterior não prejudica a legislação existente sobre protecção de animais usados para fins experimentais ou outros fins científicos.

3 — A autorização prevista na alínea a) do n.º 1 apenas pode ser concedida desde que:

a) Não existam em Portugal medicamentos veterinários essencialmente similares autorizados com idêntica composição quantitativa e qualitativa em substâncias activas e forma farmacêutica ou, quando existam, estes não sejam comercializados;

b) O medicamento veterinário se destine a resolver problemas clínicos sem alternativa terapêutica.

4 — O pedido de autorização é dirigido ao director-geral de Veterinária em requerimento do qual constem, designadamente:

a) Justificação clínica ou do ensaio;

b) Indicação da espécie e identificação dos animais em que o medicamento veterinário vai ser utilizado;

c) Período de duração previsto para a utilização do medicamento veterinário;

d) Apresentação e quantidade ou número de embalagens necessárias;

e) Nome e número da cédula profissional do médico veterinário;

f) Identificação do proprietário ou detentor do(s) animal(is).

5 — Por despacho do director-geral de Veterinária, são fixadas as normas complementares sobre requisitos, condições, prazos e instruções a que deve obedecer a autorização prevista no n.º 1.

Artigo 56.º

Autorização excepcional de comercialização

1 — O director-geral de Veterinária pode, por razões de saúde animal ou de saúde pública, autorizar a comercialização e ou a administração de medicamentos veterinários a animais que não beneficiem de autorização ou registos válidos em Portugal.

2 — O titular da autorização concedida ao abrigo do presente artigo assegura o respeito pelo disposto no presente decreto-lei, nomeadamente quanto à rotulagem e ao folheto informativo, à publicidade e à farmacovigilância veterinária, sem prejuízo de normas complementares a adoptar pelo director-geral de Veterinária nos termos do n.º 4.

3 — O director-geral de Veterinária pode indeferir o pedido sempre que não estiver devidamente demonstrada a segurança, a eficácia ou a qualidade do medicamento veterinário, designadamente quanto às condições de aquisição ou de transporte do mesmo.

4 — Os requisitos, condições e prazos a que devem obedecer os pedidos de autorização a que se refere o n.º 1, bem como os elementos, documentos e os registos, que devem ser conservados pelas entidades envolvidas e pelos requerentes, são estabelecidos em despacho do director-geral de Veterinária.

SECÇÃO IV

Distribuição por grosso

Artigo 57.º

Autorização

1 — O exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários previstos no presente decreto-lei depende de autorização do director-geral de Veterinária.

2 — Em derrogação ao disposto no número anterior, a autorização é dispensada nos seguintes casos:

a) Aos titulares de uma autorização de fabrico, desde que apenas comercializem os medicamentos veterinários por si fabricados;

b) Aos titulares de uma autorização que permita o exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários noutro Estado membro e que não disponham em Portugal de instalações especialmente destinadas a esse fim.

3 — O número anterior não dispensa os titulares da autorização do cumprimento das restantes disposições do presente decreto-lei.

4 — A autorização pode ser concedida sob condição do cumprimento de obrigações específicas, em prazo fixado para o efeito.

5 — Aos operadores logísticos aplicam-se as regras respeitantes à actividade de distribuição por grosso, previstas no presente decreto-lei.

Artigo 58.º

Pedidos de autorização e alteração

1 — A autorização a que se refere o artigo anterior é solicitada através de requerimento dirigido ao director-geral de Veterinária, do qual constem:

- a) A denominação social ou nome do requerente;
- b) A indicação da sede ou domicílio;
- c) O número de identificação fiscal;
- d) A identificação da pessoa qualificada que assegura a direcção técnica;
- e) A indicação da localização do estabelecimento onde será exercida a actividade.

2 — O requerimento é acompanhado pelos seguintes documentos:

- a) Planta e memória descritiva das instalações onde deverá ser exercida a actividade;
- b) A identificação do director técnico que assegure a direcção técnica e documento comprovativo das habilitações académicas e profissionais;
- c) Termo de responsabilidade e aceitação do director técnico, acompanhado do respectivo currículo profissional;
- d) Cópia do alvará ou da licença de utilização do estabelecimento;
- e) Documento comprovativo do pagamento da taxa.

3 — O pedido de alteração da autorização prevista no artigo anterior, designadamente de algum dos elementos constantes do n.º 1 do artigo seguinte, é dirigido ao director-geral de Veterinária, o qual decide no prazo fixado nos termos do artigo 61.º

Artigo 59.º

Requisitos

1 — O exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários apenas é autorizado no caso de o requerente dispor de:

- a) Um médico veterinário ou de um farmacêutico como director técnico que assegure a qualidade das actividades desenvolvidas, sem prejuízo do cumprimento de disposições específicas a determinar pelo director-geral de Veterinária, se for caso disso;
- b) Instalações devidamente licenciadas;
- c) Instalações e equipamentos adequados e suficientes com capacidade para assegurar uma boa conservação, manuseamento e distribuição dos medicamentos veterinários, de acordo com as boas práticas de distribuição.

2 — Os requisitos previstos no número anterior devem ser confirmados através de vistoria a realizar pela DGV.

3 — No caso de as instalações não preencherem as condições previstas no n.º 1, a DGV pode conceder ao requerente um prazo fixado nos termos do artigo 61.º para fornecer elementos adicionais ou corrigir deficiências verificadas.

4 — As normas das boas práticas de distribuição de medicamentos veterinários são aprovadas por portaria do membro do Governo responsável pela área da agricultura.

Artigo 60.º

Obrigações do titular da autorização

1 — Sem prejuízo do disposto no artigo anterior, o titular de uma autorização de distribuição por grosso de medicamentos veterinários fica obrigado a:

- a) Adquirir medicamentos apenas às entidades que possuam autorização de distribuição por grosso, de importação ou que dela estejam dispensadas;
- b) Dispor de medicamentos veterinários em quantidade e variedade suficientes para satisfazer com prontidão as necessidades do mercado;
- c) Distribuir exclusivamente os medicamentos que possuam uma autorização, ou que dela estejam isentos, ou um registo, nos termos do presente decreto-lei;
- d) Ceder medicamentos veterinários em embalagens intactas e não violadas;
- e) Não distribuir os medicamentos veterinários cuja retirada do mercado tenha sido ordenada pela DGV ou decidida pelos titulares da autorização ou registo;

f) Distribuir medicamentos veterinários exclusivamente a outras entidades legalmente autorizadas a adquirir ou a distribuir medicamentos veterinários;

g) Distribuir pré-misturas medicamentosas exclusivamente a outros distribuidores por grosso ou aos fabricantes de alimentos medicamentosos legalmente autorizados;

h) Possuir registos sob a forma de facturas ou guias de remessa, preferencialmente informatizadas, de todas as transacções de medicamentos veterinários efectuadas, durante um período mínimo de cinco anos, à disposição das autoridades para efeitos de controlo e fiscalização, que contenham, pelo menos, as seguintes informações:

- i) Data da transacção;
- ii) Nome do medicamento veterinário, apresentação, prazo de validade e número de lote de fabrico;
- iii) Quantidade recebida ou fornecida;
- iv) Nome e endereço do fornecedor ou do destinatário;
- v) Número das requisições ou receitas ou, na sua falta, o próprio documento, se for caso disso;

- i) Cumprir com as boas práticas de distribuição;
- j) Informar previamente ou de forma imediata a DGV de qualquer alteração que deseje efectuar ou tenha sido imprevista no que se refere às informações prestadas ou aos requisitos previstos nos artigos 57.º a 59.º

2 — Para os efeitos previstos na alínea e) do número anterior, os estabelecimentos de distribuição por grosso autorizados devem dispor de um plano de emergência que garanta a execução efectiva de todas as acções de retirada do mercado, ordenadas pela DGV ou realizadas em cooperação com o fabricante ou com o titular da AIM do medicamento veterinário em questão.

3 — Qualquer distribuidor que não seja titular de AIM e que importe um medicamento veterinário de outro Estado membro deve notificar o titular da AIM e a autoridade nacional competente do Estado membro para o qual o medicamento veterinário será importado da sua intenção de o importar, o que no caso de medicamentos veterinários sem uma autorização nos termos do Regulamento (CE) n.º 726/2004 é feito sem prejuízo dos procedimentos adicionais legalmente previstos nesse Estado membro.

Artigo 61.º

Decisão e prazos

1 — O director-geral de Veterinária decide no prazo máximo de 90 dias a contar da data de recepção de um pedido válido.

2 — O prazo referido no número anterior suspende-se sempre que ao interessado seja solicitado que forneça elementos ou esclarecimentos adicionais ou corrija deficiências verificadas, num prazo fixado para o efeito e que não pode ser superior a 60 dias, mantendo-se a suspensão durante aquele período.

3 — A autorização específica o local e o estabelecimento comercial para o qual é válida.

4 — Caso a DGV não comunique a sua decisão no prazo referido no n.º 1, o requerente pode, com a antecedência mínima de 20 dias e através de notificação à DGV, declarar que cumpre os requisitos previstos na presente secção e que vai iniciar a actividade.

5 — O pedido de autorização é indeferido quando se verifique:

- a) Ausência de resposta ao solicitado nos termos do n.º 2;
- b) Incumprimento dos requisitos previstos no artigo 59.º

6 — A decisão sobre um pedido de alteração da autorização anteriormente concedida é tomada no prazo de 30 dias, podendo, em casos excepcionais, ser prorrogada até 60 dias, findos os quais se considera autorizado se nada tiver sido comunicado em contrário.

Artigo 62.º

Notificação

1 — A DGV notifica o requerente da decisão que recair sobre o pedido da autorização ou de alteração do exercício da actividade de distribuição por grosso, indicando no caso de indeferimento os respectivos fundamentos.

2 — A DGV informa o titular da autorização, a Comissão e os restantes Estados membros da decisão de autorizar, de suspender ou de revogar a autorização de exercício da actividade de distribuidor por grosso de medicamentos veterinários.

Artigo 63.º

Suspensão, revogação e caducidade

1 — A autorização de distribuição por grosso de medicamentos veterinários pode ser suspensa ou revogada sempre que se verifique que a mesma não está em conformidade com as normas em vigor ou com as condições da respectiva autorização, aplicando-se, com as necessárias adaptações, o disposto no artigo 42.º

2 — A autorização para o exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários caduca sempre que o interessado:

- a) Não iniciar a actividade no prazo de 12 meses a contar da data da notificação da autorização;
- b) Suspender a actividade por prazo superior a 12 meses.

3 — Em casos excepcionais, devidamente justificados, o titular da autorização pode requerer ao director-geral de Veterinária a prorrogação do prazo previsto na alínea a) do número anterior por igual período.

4 — As decisões adoptadas ao abrigo do presente artigo são notificadas nos termos do artigo anterior.

SECÇÃO V

Venda a retalho

Artigo 64.º

Regime

1 — A venda a retalho de medicamentos veterinários é efectuada pelas farmácias e outras entidades legalmente autorizadas.

2 — As fórmulas magistrais e os preparados officinais são efectuados e dispensados pelas farmácias.

Artigo 65.º

Autorização

1 — O exercício da actividade de venda a retalho de medicamentos veterinários depende de autorização do director-geral de Veterinária.

2 — A autorização especifica o local e o estabelecimento de venda a retalho de medicamentos veterinários para a qual é válida.

3 — Exceptuam-se do disposto no n.º 1 as farmácias, que são reguladas por legislação própria, sem prejuízo do cumprimento das restantes disposições do presente decreto-lei.

4 — À autorização prevista no n.º 1 aplica-se, com as necessárias adaptações, o disposto nos artigos 57.º a 59.º, 61.º e 62.º, sem prejuízo de cumprimento de normas complementares, a determinar pelo director-geral de Veterinária.

Artigo 66.º

Obrigações do titular da autorização

1 — O titular de uma autorização de venda a retalho fica obrigado a:

a) Adquirir medicamentos veterinários apenas às entidades legalmente autorizadas nos termos do presente decreto-lei;

b) Dispensar medicamentos veterinários apenas em embalagens intactas e não violadas que beneficiem de uma autorização ou registo, sem prejuízo do disposto no n.º 2 do artigo 64.º;

c) Dispensar medicamentos veterinários exclusivamente nos termos do presente decreto-lei e da demais legislação aplicável;

d) Não dispensar medicamentos veterinários cuja retirada do mercado tenha sido ordenada pela DGV ou decidida pelos titulares de uma autorização ou registo;

e) Se for caso disso, e a título excepcional, ceder apenas pequenas quantidades de medicamentos veterinários a outro titular de uma autorização para venda a retalho;

f) Manter registos, durante cinco anos, à disposição das autoridades para efeitos de controlo e fiscalização, de todas as transacções de medicamentos veterinários fornecidos mediante receita médico-veterinária que inclua, para cada transacção de entrada ou saída, as seguintes informações:

- i)* Data da transacção;
- ii)* Nome do medicamento veterinário, apresentação e número de lote de fabrico;
- iii)* Quantidade recebida ou fornecida;
- iv)* Nome e endereço do fornecedor ou do destinatário;
- v)* Cópia da receita médico-veterinária ou da receita médico-veterinária normalizada nos termos do presente decreto-lei;

g) Manter ao seu serviço um médico veterinário ou um farmacêutico como director técnico, bem como pessoal com conhecimentos técnicos que assegure, nos termos da legislação em vigor, a qualidade das actividades desenvolvidas;

h) Manter registos actualizados das existências e efectuar, pelo menos uma vez por ano, uma verificação pormenorizada das entradas e saídas de medicamentos veterinários face às respectivas existências, devendo ser registadas quaisquer discrepâncias e manter estes registos disponíveis para efeitos de inspecção, durante o período mínimo de cinco anos;

i) Informar previamente ou de forma imediata a DGV de qualquer alteração que pretenda efectuar ou tenha sido imprevista no que se refere às informações prestadas ou aos requisitos constantes do processo de autorização.

2 — Para os efeitos previstos na alínea *d)* do número anterior, os EVMV devem dispor de um plano de emergência que garanta a execução efectiva de todas as acções de retirada do mercado, ordenadas pela DGV ou realizadas em cooperação com o fabricante ou com o titular da AIM do medicamento veterinário em questão.

Artigo 67.º

Suspensão e revogação

O director-geral de Veterinária pode suspender ou revogar a autorização para a venda a retalho de medicamentos veterinários, aplicando-se, com as necessárias adaptações, o disposto no artigo 42.º

SECÇÃO VI

Aquisição directa e transporte

Artigo 68.º

Aquisição directa

A aquisição directa de medicamentos veterinários aos fabricantes, importadores e distribuidores por grosso pode ser efectuada pelas seguintes entidades:

a) Médicos veterinários e centros de atendimento médico-veterinários, quando não sejam titulares de uma autorização de venda a retalho, desde que os medicamentos veterinários se destinem a ser administrados aos animais aos quais prestam assistência ou cedidos aos respectivos detentores;

b) Explorações pecuárias, bem como entidades oficiais ou estabelecimentos de ensino, investigação ou experimentação do sector da produção ou saúde animal que possuam um médico veterinário como responsável clínico ou sanitário e organizações de produtores pecuários (OPP), desde que, mediante requisição, os medicamentos veterinários se destinem a ser administrados exclusivamente aos seus animais.

Artigo 69.º

Requisição

1 — A requisição prevista no artigo anterior deve obedecer aos seguintes requisitos:

- a)* Identificar a entidade adquirente;
- b)* Indicar o(s) nome(s) do(s) medicamento(s), forma farmacêutica, dosagem, apresentação e quantidade;
- c)* Estar datada, assinada e validada por vinheta pelo médico veterinário responsável clínico ou sanitário da entidade adquirente.

2 — As requisições devem ser emitidas em duplicado e numeradas de forma sequencial pela entidade responsável pela sua emissão que conserva o duplicado durante cinco anos, à disposição das autoridades oficiais para efeitos de controlo e fiscalização.

3 — O fornecedor dos medicamentos ou medicamentos veterinários deve apor a data, a assinatura e o respectivo carimbo do estabelecimento no original da requisição que conserva, durante cinco anos, à disposição das autoridades oficiais para efeitos de controlo e fiscalização.

4 — A requisição prevista no número anterior tem a validade máxima de 30 dias a contar da data da sua emissão.

5 — (Revogado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.)

6 — A validação da requisição pelo médico veterinário não isenta de responsabilidade civil e criminal a entidade adquirente, se for caso disso.

Artigo 69.º-A

Transporte

Aos médicos veterinários que transportam consigo, nas viaturas em que se deslocam, as quantidades de medicamentos e medicamentos veterinários necessárias à sua prática clínica diária, é dispensada a guia de transporte, prevista na legislação nacional aplicável.

Artigo 70.º

(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.)

Artigo 71.º

(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.)

CAPÍTULO V

Dispensa de medicamentos veterinários

Artigo 72.º

Classificação

1 — Os medicamentos veterinários são classificados quanto à dispensa em:

- a) Medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária;
- b) Medicamentos sujeitos a receita médico-veterinária;
- c) Medicamentos de uso exclusivo por médicos veterinários.

2 — A classificação do medicamento veterinário consta da decisão de AIM.

3 — A classificação quanto à dispensa ao público pode ser revista durante o procedimento de renovação ou reavaliação da autorização ou registo.

4 — A alteração da classificação pode ser requerida pelo interessado ou determinada pelo director-geral de Veterinária sempre que sejam conhecidas novas informações relacionadas, designadamente, com a saúde humana ou animal, com o ambiente e ou decorrentes da farmacovigilância veterinária.

5 — As normas respeitantes à definição de condições de classificação e ou de situações que possam determinar a sua alteração são fixadas em despacho do director-geral de Veterinária.

Artigo 73.º

Medicamentos veterinários não sujeitos a receita médico-veterinária

1 — Os medicamentos veterinários podem ser classificados como não sujeitos a receita médico-veterinária desde que se encontrem preenchidos todos os seguintes requisitos:

- a) A administração de medicamentos veterinários envolve apenas formulações que não carecem de conhecimentos ou técnicas específicas para o seu manuseamento;
- b) O medicamento veterinário não constitui um risco directo ou indirecto, mesmo que administrado incorrectamente, para o(s) animal(ais) tratado(s), para a pessoa que o administra e para o ambiente;

c) O RCMV não inclui qualquer advertência em relação a eventuais efeitos laterais graves decorrentes da sua correcta utilização;

d) O medicamento veterinário ou qualquer outro produto que contenha a mesma substância activa não foi objecto de notificações frequentes respeitantes a reacções adversas graves;

e) O RCMV não menciona contra-indicações associadas a outros medicamentos veterinários não sujeitos a receita médico-veterinária;

f) O medicamento veterinário não requer condições especiais de conservação;

g) Não é conhecida a existência de um risco para a segurança do consumidor no que respeita a resíduos em alimentos obtidos a partir de animais tratados mesmo que os medicamentos veterinários sejam utilizados incorrectamente;

h) Não há conhecimento de riscos para a saúde humana ou animal no que respeita ao desenvolvimento de resistências a agentes antimicrobianos ou anti-helmínticos mesmo que os medicamentos veterinários que os contenham sejam incorrectamente utilizados.

2 — Os medicamentos veterinários homeopáticos e à base de plantas sujeitos a procedimento de registo simplificado são classificados como medicamentos não sujeitos a receita médico-veterinária, excepto se forem observadas quaisquer das condições previstas nas alíneas b), c), d) e e) do artigo seguinte.

Artigo 74.º

Medicamentos veterinários sujeitos a receita médica veterinária

Sem prejuízo de regulamentação comunitária ou nacional mais específica para protecção da saúde humana ou animal, estão sujeitos a receita médico-veterinária os medicamentos veterinários que preencham uma das seguintes condições:

- a) Não cumpram o previsto no artigo anterior;
- b) Justifiquem a adopção pelo médico veterinário de precauções particulares de utilização, nomeadamente para evitar eventuais riscos desnecessários para:
 - i) A espécie alvo, designadamente reacções adversas, contra-indicações, interacções, efeito de *doping* e promoção de crescimento;
 - ii) A pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais, nomeadamente aquando da sua manipulação ou utilização;
 - iii) O consumidor, nomeadamente relacionados com reacções adversas e intervalos de segurança;
 - iv) O meio ambiente, tais como persistência, toxicidade para as abelhas, peixes e outros, destruição de microrganismos persistentes no solo ou na água e resíduos nos excrementos;

c) Possam constituir risco, directo ou indirecto, para a saúde animal, quando sejam utilizados com frequência, em quantidades consideráveis ou para fins diferentes daquele a que se destinem;

d) Destinem-se a ser administrados por via parentérica;

e) Contenham substâncias que, em função do seu carácter inovador, características, actividade ou reacções adversas, impliquem um aprofundamento do seu conhecimento, sob vigilância médico-veterinária;

f) Contenham uma substância activa cuja utilização é autorizada há menos de cinco anos;

- g) Contenham substâncias que possam induzir ao aparecimento de resistências rápidas ou irreversíveis;
- h) Consistam em preparações medicamentosas magistrais ou officinais;
- i) Sejam objecto de restrições respeitantes aos alimentos ou outros medicamentos veterinários;
- j) Sejam medicamentos veterinários imunológicos;
- l) Sejam medicamentos veterinários destinados a espécies animais produtoras de géneros alimentícios.

Artigo 75.º

Medicamentos veterinários de uso exclusivo por médicos veterinários

1 — Os medicamentos veterinários são classificados de uso exclusivo por médicos veterinários quando se verificarem as seguintes condições:

- a) Estejam sujeitos a restrições oficiais resultantes das convenções pertinentes das Nações Unidas no que se refere à sua utilização, nomeadamente os que contenham substâncias classificadas como estupefacientes ou psicotrópicas nos termos da legislação aplicável;
- b) Estejam sujeitos a restrições decorrentes da aplicação da legislação comunitária relativas à sua utilização, nomeadamente os que contenham certas substâncias de efeito hormonal ou substâncias beta-agonistas e se destinem a tratamentos específicos em conformidade com a respectiva autorização;
- c) Sejam destinados ao tratamento de processos patológicos que requerem um diagnóstico prévio, preciso e com recurso a meios de diagnóstico adequados, ou cuja utilização possa dificultar ou interferir no diagnóstico ou terapêuticas posteriores;
- d) Possam, em caso de utilização indevida, originar riscos importantes de utilização abusiva ou ser utilizados para fins ilegais;
- e) Sejam medicamentos veterinários derivados do sangue ou do plasma animal;
- f) Devam ser administrados exclusivamente por médicos veterinários, conforme decorre da regulamentação comunitária ou nacional aplicável, ou devido às suas características farmacológicas, por razões de saúde pública ou de saúde e bem-estar animal.

2 — Os medicamentos veterinários previstos no número anterior só podem ser cedidos pessoalmente ao médico veterinário mediante receita médico-veterinária, nos termos da lei, ou por motivos excepcionais à pessoa indicada pelo médico veterinário na receita ou em declaração anexa àquelas.

3 — Os medicamentos veterinários referidos no n.º 1 só podem ser administrados aos animais pelo médico veterinário ou sob a sua responsabilidade directa.

CAPÍTULO VI

Condições de utilização de medicamentos e medicamentos veterinários

SECÇÃO I

Condições gerais

Artigo 76.º

Utilização racional de medicamentos

1 — A administração de medicamentos e medicamentos veterinários aos animais deve ser efectuada no respeito

pelos princípios da sua utilização racional, visando a defesa da saúde e bem-estar dos animais, da saúde pública e do ambiente.

2 — Os médicos veterinários e outros profissionais de saúde animal têm em conta as informações constantes da rotulagem e do folheto informativo e assumem, no âmbito das respectivas responsabilidades, um papel fundamental na utilização dos medicamentos e dos medicamentos veterinários e na informação aos detentores de animais e ao público em geral quanto ao seu uso correcto e adequado.

Artigo 77.º

Utilização de medicamentos veterinários imunológicos

1 — Os medicamentos veterinários imunológicos apenas podem ser administrados pelo médico veterinário ou sob a sua responsabilidade directa aos animais aos quais presta assistência.

2 — A DGV pode proibir a utilização de medicamentos veterinários imunológicos, na totalidade ou em parte do território nacional, caso se verifique que:

- a) A administração de um medicamento veterinário imunológico interfere na execução de um programa nacional de diagnóstico, controlo ou erradicação de uma determinada doença ou torna difícil atestar a ausência de contaminação dos animais vivos ou dos alimentos ou outros produtos obtidos a partir dos animais medicados;
- b) A doença em relação à qual o medicamento veterinário imunológico é suposto conferir imunidade é praticamente inexistente em território nacional.

3 — O disposto no número anterior não prejudica a aplicação de legislação comunitária específica relativa à utilização de medicamentos veterinários imunológicos para controlo e erradicação de certas doenças nos animais.

SECÇÃO II

Condições especiais

Artigo 78.º

Condições de utilização especial

1 — A título excepcional, caso não exista nenhum medicamento veterinário autorizado para uma doença ou fim específico que afecte animais de companhia ou qualquer espécie animal não produtora de géneros alimentícios, o médico veterinário pode, directamente ou sob a sua responsabilidade, nomeadamente para evitar um sofrimento inaceitável, tratar o(s) animal(ais) em causa com:

- a) Um medicamento veterinário autorizado nos termos do presente decreto-lei, para utilização noutras espécies animais ou para outras doenças da mesma espécie;
- b) Se não existir o medicamento referido na alínea anterior, é admitida a utilização de:

- i) Um medicamento autorizado para uso humano;
- ii) Um medicamento veterinário autorizado noutra Estado membro para a mesma ou outra espécie para a doença em questão ou para uma doença diferente;

c) Caso não exista nenhum dos medicamentos referidos na alínea b), pode ser utilizado, mediante receita médico-veterinária, um medicamento veterinário preparado extemporaneamente, ou seja, uma preparação medicamentosa, magistral ou officinal.

2 — O disposto no número anterior aplica-se igualmente ao tratamento de equídeos, desde que o referido animal tenha sido declarado como não destinado à produção de géneros alimentícios, nos termos da legislação vigente relativa à identificação, registo e circulação animal.

3 — Sempre que não existam medicamentos veterinários autorizados para uma doença que afecte uma espécie animal produtora de géneros alimentícios, o médico veterinário pode directamente ou sob a sua responsabilidade, nomeadamente para evitar um sofrimento inaceitável, tratar os animais em causa de uma determinada exploração pecuária com:

a) Um medicamento veterinário autorizado nos termos do presente decreto-lei ou do Regulamento (CE) n.º 726/2004, do Parlamento Europeu e do Conselho, de 31 de Março, que estabelece procedimentos comunitários de autorização e de fiscalização de medicamentos para uso humano e veterinário e que institui uma agência europeia de medicamentos para utilização noutras espécies animais ou para outras doenças na mesma espécie;

b) Se não existir o medicamento veterinário referido na alínea anterior, utilizar:

i) Um medicamento autorizado para uso humano; ou
ii) Um medicamento veterinário autorizado noutra Estado membro, para utilização na mesma espécie ou noutra espécie animal produtora de géneros alimentícios, para a mesma doença ou para doenças diferentes;

c) Se não existirem os medicamentos referidos nas alíneas anteriores, é admitida a utilização, mediante receita médico-veterinária normalizada, de uma preparação medicamentosa, magistral ou officinal.

4 — O disposto no número anterior aplica-se desde que as substâncias farmacologicamente activas dos medicamentos ou medicamentos veterinários estejam incluídas nos anexos I, II ou III do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, de 26 de Junho, que prevê um processo comunitário para o estabelecimento de limites máximos de resíduos de medicamentos veterinários nos alimentos de origem animal, na sua redacção actual, e o médico veterinário estabeleça um intervalo de segurança adequado, nos termos do número seguinte.

5 — Caso o medicamento veterinário utilizado não indique um intervalo de segurança para as espécies animais em causa, o intervalo de segurança a aplicar não pode ser inferior a:

a) 7 dias para os ovos;
b) 7 dias para o leite;
c) 28 dias para a carne de aves de capoeira e de mamíferos, incluindo gorduras e vísceras;
d) 500 graus-dia para o peixe.

6 — O intervalo de segurança é nulo para os medicamentos veterinários homeopáticos cujas substâncias activas constem do anexo II do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, de 26 de Junho.

7 — Os medicamentos veterinários homeopáticos podem ser administrados aos animais produtores de géneros alimentícios, sob a responsabilidade de um médico veterinário, desde que as substâncias activas constem do anexo II do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, de 26 de Junho.

8 — Quando se verifique a utilização especial de medicamentos e medicamentos veterinários, o médico veterinário deve assegurar o registo nos termos do artigo 82.º

Artigo 79.º

Medicamentos utilizados por médicos veterinários de outro Estado membro

1 — Os médicos veterinários provenientes de outro Estado membro podem transportar consigo pequenas quantidades de medicamentos veterinários, exceptuando medicamentos veterinários imunológicos cuja utilização não seja autorizada em Portugal, desde que não ultrapassem as necessidades quotidianas e satisfaçam as seguintes condições:

a) Os medicamentos veterinários transportados possuam AIM concedida pelas autoridades competentes do Estado membro em que o médico veterinário está estabelecido;

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

c) Os medicamentos veterinários destinados a administrar a animais de exploração tenham a mesma composição qualitativa e quantitativa, em termos de substâncias activas, que os medicamentos veterinários autorizados em Portugal, nos termos do presente decreto-lei;

d) O médico veterinário esteja familiarizado com as boas práticas veterinárias aplicadas em Portugal e se certifique que é respeitado o intervalo de segurança referido na rotulagem ou no folheto informativo do medicamento veterinário;

e) O médico veterinário não dispense ou ceda qualquer medicamento veterinário aos proprietários ou detentores dos animais tratados;

f) O médico veterinário proceda ao registo dos medicamentos veterinários utilizados, sem prejuízo do registo no documento de identificação de equídeos, se for caso disso, nos termos do presente decreto-lei;

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

2 — Ao transporte previsto no número anterior aplicam-se as disposições do artigo 69.º-A do presente diploma.

Artigo 80.º

Medidas especiais de protecção da saúde animal e da saúde pública

1 — Por razões de defesa da saúde animal e ou protecção da saúde pública, o director-geral de Veterinária pode decidir pela aquisição e utilização de medicamentos e ou medicamentos veterinários, com carácter preventivo ou curativo, designadamente para campanhas de sanidade animal.

2 — O director-geral de Veterinária pode, em casos excepcionais devidamente justificados, autorizar que a rotulagem dos medicamentos veterinários não mencione certas indicações específicas e que seja redigida numa língua estrangeira, fixando para isso as condições a que deve obedecer a rotulagem ou folheto informativo ou outra informação relevante que acompanha o medicamento.

SECÇÃO III

Condições particulares

Artigo 81.º

Receita médico-veterinária normalizada

1 — Os medicamentos e os medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária e destinados a animais de exploração apenas podem ser dispensados ao público

mediante receita médica veterinária normalizada, editada nos termos do artigo 119.º

2 — A receita médico-veterinária normalizada obedece aos seguintes requisitos:

a) É emitida em triplicado, destinando-se o original ao fornecedor, o duplicado ao adquirente e o triplicado ao médico veterinário prescriptor;

b) Não é renovável;

c) Tem a validade máxima de 10 dias a contar da data da sua emissão;

d) Deve ter todos os seus campos integralmente preenchidos;

e) Deve ter aposta, no original e no duplicado, a vinheta médico-veterinária.

3 — Uma receita médico-veterinária normalizada só pode originar um tratamento individual ou de grupo ou a medicação necessária para um mês de tratamento.

4 — O fornecedor do medicamento ou medicamento veterinário apõe a data, assinatura e carimbo do estabelecimento, no original e no duplicado da receita, e, se for caso disso, regista nestes documentos os motivos de eventual não fornecimento dos mesmos, não podendo em caso algum proceder à sua substituição.

5 — Quando o medicamento veterinário estiver indicado, simultaneamente, para animais de exploração e animais de companhia, a sua dispensa só é possível mediante receita médico-veterinária normalizada.

6 — O original, o duplicado e o triplicado da receita são arquivados durante o período de cinco anos e mantidos, em bom estado de conservação, à disposição das autoridades oficiais para efeitos de controlo e fiscalização.

7 — Em caso de extravio, inutilização ou destruição, total ou parcial, de quaisquer receitas, o médico veterinário deve, no prazo máximo de cinco dias, informar de tal facto a DGV, indicando as circunstâncias em que o mesmo ocorreu.

Artigo 82.º

Registo e detenção ou posse de medicamentos e medicamentos veterinários

1 — O detentor ou responsável por animais de exploração é obrigado a manter actualizado um registo de medicamentos e medicamentos veterinários utilizados naqueles animais, onde devem ser averbadas, por ordem cronológica, pelo menos, as seguintes informações:

a) Data do tratamento;

b) Identificação do animal ou grupo de animais tratados;

c) Motivo ou natureza do tratamento;

d) Nome do medicamento ou do medicamento veterinário e a quantidade administrada;

e) Intervalo de segurança;

f) Identificação de quem administrou o medicamento ou medicamento veterinário.

2 — O registo de medicamentos deve ser efectuado em livro e ser mantido actualizado, em bom estado de conservação e à disposição das autoridades oficiais para efeitos de controlo e fiscalização, por um período de cinco anos a contar da data do último registo ou após cessação de actividade, incluindo quando os animais forem abatidos durante esse período.

3 — Em derrogação ao disposto no número anterior, o registo de medicamentos pode ser efectuado e mantido em suporte informático, ou outro, inviolável, desde que

seja possível a qualquer momento reproduzir a informação expressa no n.º 1.

4 — Quando o registo de medicamentos é mantido em suporte informático, devem ser elaborados relatórios, pelo menos trimestrais, impressos com a informação requerida e serem mantidos na exploração, devidamente assinados pelo detentor dos animais da exploração e, quando exigido, pelo médico veterinário responsável clínico ou sanitário da exploração.

5 — Quando os medicamentos ou medicamentos veterinários tenham sido administrados directamente por médico veterinário, é a este que incumbe o dever de assegurar o registo.

6 — No caso de o detentor dos animais de exploração não apresentar o registo de medicamentos ou no caso de o registo de medicamentos ser mantido em suporte informático, o médico veterinário é obrigado a emitir uma declaração que, para além das informações constantes do n.º 1, deve incluir a identificação do detentor dos animais e da qual conservará um duplicado pelo prazo previsto no n.º 2.

7 — Em caso de extravio, inutilização ou destruição do registo de medicamentos, o detentor dos animais da exploração deve, no prazo máximo de sete dias, informar de tal facto a DGV, indicando as circunstâncias em que o mesmo ocorreu.

8 — A detenção ou posse de medicamentos e medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária, pelos detentores de animais numa exploração pecuária, só é permitida desde que justificada por receita médico-veterinária normalizada, requisição assinada e validada pelo médico veterinário responsável clínico ou sanitário da exploração ou pela declaração prevista no n.º 6.

9 — Por despacho do director-geral de Veterinária, podem ser estabelecidos requisitos complementares sobre registo de medicamentos e medicamentos veterinários.

Artigo 83.º

Deslocação ou abate de animais sujeitos a tratamento

1 — É interdita a deslocação, a alteração de detentor ou o abate de animais durante o tratamento ou antes do final do intervalo de segurança fixado para o mesmo.

2 — Em derrogação do disposto do número anterior, a deslocação, alteração de detentor ou abate de animais pode verificar-se, unicamente, em situações justificadas por entidade oficial ou por médico veterinário, designadamente por razões de bem-estar animal, de ordem humanitária ou sanitária, e desde que o duplicado ou cópia da receita médico-veterinária ou uma declaração da entidade oficial ou do médico veterinário acompanhe o animal até ao seu destino e seja entregue ao novo detentor ou no local de abate.

3 — O cumprimento das exigências previstas nos números anteriores é da responsabilidade do detentor dos animais.

CAPÍTULO VII

Disposições respeitantes a certas categorias de medicamentos veterinários

SECÇÃO I

Medicamentos veterinários homeopáticos

Artigo 84.º

Regime

1 — Os medicamentos veterinários homeopáticos estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei, com as

especificações previstas na presente secção, à excepção dos procedimentos de reconhecimento mútuo e descentralizado, previstos nos artigos 28.º e 29.º

2 — Sem prejuízo do disposto no número anterior, o facto de o medicamento veterinário homeopático beneficiar noutro Estado membro de uma autorização que permita a sua comercialização é tido em conta pela DGV, mediante aprovação do respectivo relatório de avaliação, do seu RCMV, da sua rotulagem e do seu folheto informativo, excepto quando o medicamento represente um grave risco potencial para a saúde humana ou animal ou para o ambiente, disso informando, mediante fundamentação pormenorizada, os Estados membros envolvidos e o requerente.

3 — O director-geral de Veterinária fixa normas especiais, por despacho, designadamente, respeitantes aos ensaios pré-clínicos e clínicos dos medicamentos veterinários homeopáticos, de acordo com os princípios e as particularidades da medicina veterinária homeopática bem como à prescrição, à dispensa e sistema de vigilância aplicável à mesma.

Artigo 85.º

Procedimento de registo simplificado

1 — Sem prejuízo das disposições do Regulamento (CEE) n.º 2377/90, de 26 de Junho, relativo aos estabelecimentos do limite máximo de resíduos das substâncias farmacologicamente activas para animais produtores de géneros alimentícios, só podem ser submetidos ao procedimento de registo nacional simplificado os medicamentos veterinários homeopáticos que, cumulativamente, preenchem as seguintes condições:

a) Sejam administrados por uma via descrita na Farmacopeia Europeia ou, na falta desta, nas farmacopeias actual e oficialmente utilizadas nos Estados membros;

b) Apresentem um grau de diluição que garanta a inocuidade do medicamento veterinário, não devendo este conter mais de uma parte por 10 000 de tintura mãe nem mais de $\frac{1}{100}$ da mais pequena dose eventualmente utilizada em alopatia para substâncias activas, cuja presença num medicamento veterinário alopatóico obrigue a receita médico-veterinária;

c) Não apresentem quaisquer indicações terapêuticas especiais na rotulagem ou qualquer informação relativa ao medicamento veterinário.

2 — O pedido de registo simplificado é feito mediante requerimento dirigido ao director-geral de Veterinária e instruído com documentação que comprove a qualidade farmacêutica e a homogeneidade dos lotes de fabrico dos medicamentos veterinários da qual conste, designadamente, o seguinte:

a) Denominação científica, ou outra denominação constante de uma farmacopeia, dos *stocks* homeopáticos, com menção das várias vias de administração, formas farmacêuticas, graus de diluição e apresentações que pretendem registar;

b) Descrição do modo de obtenção e do controlo de *stocks* homeopáticos e que fundamente o seu carácter homeopático, com base em bibliografia adequada, incluindo, no caso dos medicamentos veterinários homeopáticos que contenham substâncias biológicas, uma descrição das medidas tomadas para assegurar a inexistência de quaisquer agentes patogénicos;

c) Descrição do processo de fabrico e controlo de todas as formas farmacêuticas e descrição dos métodos de diluição e de dinamização;

d) Autorização de fabrico dos medicamentos veterinários em questão;

e) Cópia dos registos ou autorizações eventualmente obtidas para os mesmos medicamentos veterinários noutros Estados membros;

f) Uma ou mais reproduções dos acondicionamentos primário e secundário dos medicamentos veterinários a registar;

g) Dados relativos à estabilidade do medicamento veterinário;

h) Intervalo de segurança proposto, acompanhado de todas as justificações necessárias, quando for caso disso.

3 — O pedido de registo simplificado pode abranger todos os medicamentos veterinários obtidos a partir do mesmo ou dos mesmos *stocks* homeopáticos.

Artigo 86.º

Rotulagem e folheto informativo

1 — O acondicionamento primário e secundário bem como o folheto informativo dos medicamentos veterinários homeopáticos sujeitos a procedimento de registo simplificado contém ainda a menção «medicamento veterinário homeopático», aposta de forma bem visível e legível, em maiúsculas e de forma destacada, bem como as seguintes informações:

a) Denominação científica do(s) *stocks* homeopáticos, seguida do grau de diluição, utilizando os símbolos de uma farmacopeia adoptada de acordo com o disposto no presente decreto-lei e, se forem vários os *stocks*, a respectiva denominação científica pode ser completada por um nome de fantasia;

b) Nome e endereço do titular do registo simplificado e, quando for caso disso, do fabricante;

c) Modo de administração e, se necessário, via de administração;

d) Prazo de validade explícito, incluindo mês e ano, escrito de forma indelével;

e) Forma farmacêutica;

f) Apresentação;

g) Precauções específicas de conservação, quando for caso disso;

h) Espécie(s) alvo;

i) Advertências especiais, quando o medicamento veterinário assim o exigir;

j) Classificação do medicamento veterinário homeopático quanto à dispensa ao público;

l) Número de lote de fabrico;

m) Número de registo da AIM;

n) Menção «Sem indicações terapêuticas aprovadas»;

o) Aviso aconselhando o utilizador a consultar o médico veterinário se persistirem os sintomas.

2 — Na publicidade dos medicamentos veterinários homeopáticos sujeitos a procedimento de registo simplificado apenas podem ser utilizadas as informações previstas no n.º 1.

SECÇÃO II

Medicamentos veterinários à base de plantas

Artigo 87.º

Regime

1 — Os medicamentos veterinários à base de plantas (MVBP) estão sujeitos ao procedimento de registo simplificado previsto na presente secção.

2 — Ao procedimento de registo simplificado é ainda aplicável, com as devidas adaptações, o disposto na alínea *a)* do n.º 4 do artigo 2.º, nos artigos 10.º a 16.º, nas alíneas *a)*, *b)*, *d)* e *e)* do n.º 1 do artigo 17.º, nos artigos 19.º a 27.º e 36.º a 46.º, no n.º 1 do artigo 47.º e nos artigos 57.º a 63.º, 72.º a 75.º, 78.º, 79.º, 82.º, 83.º, 107.º a 117.º e 122.º a 124.º

3 — O director-geral de Veterinária pode, em situações devidamente fundamentadas, determinar a sujeição de um MVBP ao disposto nos artigos 4.º a 27.º

4 — O facto de o MVBP beneficiar noutro Estado membro de uma autorização ou de um registo que permita a sua comercialização é tido em conta pela DGV.

5 — As medidas específicas, designadamente, respeitantes à instrução dos pedidos, à prescrição, à dispensa, à comercialização e à publicidade constam de despacho do director-geral de Veterinária.

Artigo 88.º

Procedimento de registo simplificado

1 — Estão sujeitos a um procedimento de registo simplificado os MVBP que cumulativamente preencham as seguintes condições:

a) Tenham indicações exclusivamente adequadas a MVBP dadas as suas composição e finalidade e se destinem e sejam concebidos para serem utilizados sem vigilância de um médico veterinário para fins de diagnóstico, prescrição ou monitorização do tratamento;

b) Destinem-se a ser administrados exclusivamente de acordo com uma dosagem e posologia especificadas;

c) Sejam administrados por via oral, tópica ou inalatória;

d) Sejam objecto de longa utilização terapêutica e as indicações sejam referenciadas em bibliografia da especialidade, de acordo com os relatórios e dados referidos na alínea *j)* do n.º 4;

e) Sejam comprovadamente não nocivos quando utilizados nas condições especificadas, de acordo com a informação existente e reputada suficiente;

f) Possam demonstrar, de acordo com informação existente e reputada suficiente, efeitos farmacológicos ou de eficácia plausível, tendo em conta a utilização e experiência de longa data.

2 — A presença de vitaminas ou de minerais cuja segurança esteja devidamente comprovada não impede a aplicação do disposto no número anterior desde que a acção das vitaminas ou dos minerais seja complementar da acção das substâncias activas à base de plantas em relação à ou às indicações especificamente invocadas.

3 — O pedido de registo simplificado é dirigido ao director-geral de Veterinária em requerimento, em língua portuguesa, do qual constem:

a) Nome ou designação social e domicílio ou sede do requerente;

b) Nome ou designação social e domicílio ou sede do titular da autorização de fabrico do(s) fabricante(s), caso seja(m) diferente(s) do(s) referido(s) na alínea anterior;

c) Número de identificação fiscal, excepto se o requerente tiver a sua sede ou domicílio noutro Estado membro;

d) Nome proposto para o MVBP, forma farmacêutica, dosagem, apresentação, indicações e espécies alvo;

e) Número de exemplares que constituem o processo;

f) Cópia do comprovativo do pagamento da taxa.

4 — O requerimento referido no número anterior deve ser acompanhado do formulário, em língua portuguesa, de modelo a disponibilizar pela DGV com a seguinte informação:

a) Forma farmacêutica e composição qualitativa e quantitativa de todos os componentes do MVBP, designadamente substâncias activas e excipientes, incluindo, no caso de existir, a sua denominação comum ou, na sua falta, da sua denominação química;

b) Espécies animais alvo, posologia para as diferentes espécies animais, modo e via de administração;

c) Indicações terapêuticas ou profilácticas, contra-indicações e reacções adversas;

d) Apresentação e prazo de validade;

e) Indicação e justificação, se for caso disso, de quaisquer medidas de prevenção ou de segurança a adoptar respeitantes ao armazenamento do MVBP, à sua administração aos animais ou à eliminação dos medicamentos não utilizados ou dos seus desperdícios, caso existam, bem como a indicação dos riscos potenciais que o MVBP pode apresentar para a saúde humana e animal e para o meio ambiente;

f) Intervalo de segurança, se for caso disso;

g) Descrição do método de fabrico e outros dados relacionados com o mesmo;

h) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;

i) Resultado dos ensaios farmacológicos;

j) Dados bibliográficos e ou relatórios de perito sobre a segurança do MVBP e que prove que este MVBP ou um medicamento veterinário equivalente teve uma utilização terapêutica durante os 20 anos anteriores, incluindo, obrigatoriamente, 10 anos num Estado membro;

l) Descrição circunstanciada do sistema de farmacovigilância acompanhada da indicação do director técnico e dos meios necessários para notificar qualquer suspeita de reacção adversa e, quando for caso disso, do sistema de gestão de riscos que o requerente vai aplicar;

m) Projecto de RCMV, conforme previsto no presente decreto-lei, com exclusão das propriedades farmacológicas;

n) Projectos de rotulagem, dos acondicionamentos primário e secundário com as menções previstas no presente decreto-lei;

o) Cópia da autorização de fabrico válida em Portugal e, caso o MVBP não seja de fabrico nacional, certidão comprovativa de que o fabricante está autorizado a produzir o MVBP no respectivo país;

p) Cópia das autorizações ou registos eventualmente obtidos para os mesmos MVBP noutras Estados membros;

q) Informação pormenorizada relativa a toda e qualquer decisão de recusa de autorização ou registo num Estado membro ou num país terceiro acompanhada da respectiva fundamentação, a qual deve ser actualizada regularmente durante o período em que decorre a análise do processo.

5 — Qualquer alteração à autorização do MVBP é requerida ao director-geral de Veterinária, aplicando-se o disposto no presente decreto-lei, com as necessárias adaptações.

6 — À rotulagem e ao folheto informativo aplica-se o disposto no artigo 7.º, com as necessárias adaptações, e contém, ainda, o seguinte:

a) A menção «Medicamento veterinário à base de plantas» para utilização na(s) indicação(ões) nele(s)

especificada(s) e baseado exclusivamente numa utilização de longa duração;

b) A indicação de que o utilizador deve consultar um médico veterinário se os sintomas persistirem durante o período de utilização do MVBP ou se surgirem reacções adversas não mencionadas no folheto informativo;

c) Número de registo de AIM.

SECÇÃO III

Medicamentos veterinários com estupefacientes e substâncias psicotrópicas

Artigo 89.º

Regime

Os medicamentos veterinários que incluam estupefacientes ou substâncias psicotrópicas estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei e dos diplomas especificamente aplicáveis, cabendo à DGV, em articulação com as entidades competentes no âmbito dos referidos diplomas, a definição da quota respectiva.

SECÇÃO IV

Medicamentos veterinários experimentais

Artigo 90.º

Regime

1 — O fabrico e a importação de medicamentos veterinários experimentais regem-se pelas disposições do presente decreto-lei, sem prejuízo do disposto na presente secção.

2 — O pedido de autorização para efeitos do número anterior é dirigido ao director-geral de Veterinária, em requerimento acompanhado dos elementos ou informações considerados necessários pelo requerente e da documentação comprovativa dos dados fornecidos, aplicando-se, com as necessárias adaptações, o disposto no artigo 99.º

3 — O fabricante de medicamentos veterinários experimentais deve:

a) Assegurar que todas as operações são efectuadas de acordo com a informação constante do pedido de autorização do ensaio;

b) Implementar, em colaboração com o promotor, um sistema eficaz para retirar prontamente e a qualquer momento medicamentos veterinários experimentais colocados na rede de distribuição.

4 — O promotor assegura que o controlo laboratorial é realizado por laboratório contratado que preencha as condições resultantes do pedido de autorização do ensaio, tal como aceite pela DGV.

5 — Em caso de importação, o controlo analítico pode ser dispensado ou a DGV autorizar que seja realizado fora de território nacional.

6 — A rotulagem dos medicamentos veterinários experimentais deve assegurar a protecção dos participantes e a rastreabilidade, permitir a identificação do medicamento veterinário experimental e do ensaio e facilitar o uso adequado desses medicamentos, sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei.

SECÇÃO V

Pré-misturas medicamentosas

Artigo 91.º

Regime

1 — As pré-misturas medicamentosas estão sujeitas às disposições do presente decreto-lei, com as especificações da presente secção.

2 — No pedido de AIM, o requerente deve incluir as informações seguintes:

a) O método de controlo no alimento da(s) substância(s) activa(s) incluída(s) nas pré-misturas medicamentosas, precisando o tamanho da amostra, a frequência e o método de colheita;

b) As propriedades físico-químicas da pré-mistura medicamentosa relacionadas com a sua homogeneidade, estabilidade e compatibilidade no alimento e possíveis interacções com outros seus componentes durante o fabrico do alimento medicamentoso ou ainda durante a armazenagem;

c) A indicação do tipo, natureza e qualidade do alimento em que a pré-mistura medicamentosa é incorporada e as categorias de animais a que se destina o alimento medicamentoso;

d) As condições a que a pré-mistura medicamentosa não pode ser sujeita, designadamente temperatura, pressão, luminosidade e humidade, sob pena de comprometer a sua qualidade, eficácia ou segurança;

e) A indicação do nível máximo e mínimo de incorporação da pré-mistura medicamentosa considerados aceitáveis, em conformidade com os ensaios apresentados.

3 — A incorporação nos alimentos medicamentosos de aditivos cujas moléculas são farmacologicamente activas em condições distintas das fixadas na legislação em vigor no âmbito da alimentação animal só pode efectuar-se sob a forma de pré-mistura medicamentosa autorizada nos termos do presente decreto-lei.

4 — Sem prejuízo do disposto no artigo 7.º, a rotulagem das pré-misturas medicamentosas deve incluir as seguintes indicações:

a) A taxa de incorporação em quilogramas/toneladas de alimento;

b) As instruções para a adequada incorporação da pré-mistura medicamentosa e fabrico do alimento medicamentoso e ainda o prazo de validade do mesmo;

c) As precauções específicas a tomar pelo pessoal envolvido no fabrico de alimentos medicamentosos relativamente à manipulação da pré-mistura medicamentosa;

d) A expressão «Destinada exclusivamente a unidades de fabrico de alimentos compostos para animais».

SECÇÃO VI

Autovacinas e vacinas de rebanho

Artigo 92.º

Regime

1 — *(Revogado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.)*

2 — As autovacinas e vacinas de rebanho apenas podem ser produzidas em laboratórios previamente autorizados

nos termos do n.º 12 pelo director-geral de Veterinária e desde que:

- a) Não existam medicamentos veterinários imunológicos autorizados que confirmam protecção adequada contra uma doença ou fim específico;
- b) Seja apresentada uma requisição médico-veterinária acompanhada do material para isolamento do agente;
- c) Não sejam preparados a partir de vírus;
- d) As matérias-primas estejam em conformidade com a regulamentação nacional ou comunitária em vigor;
- e) Não sejam preparadas a partir de agentes causadores de doenças objecto de planos de erradicação e controlo.

3 — O director-geral de Veterinária pode, por motivos excepcionais, autorizar:

- a) A produção e utilização de autovacinas e vacinas de rebanho diferentes das previstas na presente secção, mediante justificação médico-veterinária;
- b) A utilização de autovacinas e vacinas de rebanho produzidas num laboratório de outro Estado membro, mediante justificação médico-veterinária devidamente fundamentada.

4 — O pedido de autorização de produção ou de utilização previstos no número anterior é dirigido ao director-geral de Veterinária em requerimento acompanhado dos elementos e informações considerados necessários pelo requerente e da documentação comprovativa dos dados fornecidos, sem prejuízo do disposto no n.º 14.

5 — O titular da autorização de um laboratório produtor de autovacinas e vacinas de rebanho (LPVR) deve conservar a amostra do(s) agente(s) isolado(s) e cópia da requisição, bem como manter um registo, por um período mínimo de três anos, de todas as autovacinas e vacinas de rebanho produzidas com as seguintes informações:

- a) Identificação do médico veterinário que solicitou a vacina;
- b) Boletim de análise com os resultados do(s) agente(s) patogénico(s) isolado(s);
- c) Número de doses ou quantidade fornecida;
- d) Composição qualitativa e quantitativa da autovacina ou vacina de rebanho;
- e) Posologia e via de administração;
- f) Nome e endereço do detentor do(s) animal(ais) e da exploração ou estabelecimento onde foi feita a colheita do material para isolamento do(s) agente(s);
- g) Data de entrega da autovacina ou vacina de rebanho ao médico veterinário requisitante.

6 — O titular da autorização de um LPVR deve notificar a DGV, semestralmente e até 30 de Junho e 31 de Dezembro de cada ano, da informação constante no número anterior.

7 — As autovacinas e vacinas de rebanho apenas podem ser fornecidas directamente ao médico veterinário requisitante ou à pessoa indicada pelo médico veterinário na requisição ou em declaração anexa àquela e ser administradas no animal ou animais da mesma exploração.

8 — As autovacinas e vacinas de rebanho apenas podem ser administradas pelo médico veterinário ou sob a sua responsabilidade directa.

9 — O médico veterinário responsável pela administração da autovacina ou vacina de rebanho deve notificar o LPVR e a DGV, no âmbito do Sistema Nacional de

Farmacovigilância Veterinária, de qualquer suspeita de reacção adversa ou qualquer outra informação decorrente da utilização da mesma.

10 — A rotulagem das autovacinas e vacinas de rebanho deve, pelo menos, incluir:

- a) A menção «Autovacina ou vacina de rebanho», consoante o caso;
- b) Número(s) da(s) análise(s);
- c) Espécie(s) alvo e via(s) de administração;
- d) Nome do detentor do(s) animal(ais) e da exploração de destino, se for caso disso;
- e) Precauções especiais de conservação e eliminação;
- f) Conteúdo em volume;
- g) Prazo de validade;
- h) A menção «Uso veterinário», de forma destacada;
- i) Nome do titular e número da autorização do LPVR.

11 — Os pedidos de autorização referidos no n.º 4 consideram-se tacitamente deferidos se, no prazo de 14 dias, a DGV não solicitar a apresentação de elementos adicionais ou for expresso o indeferimento do pedido, que deve ser fundamentado.

12 — Aos pedidos de autorização de laboratórios produtores previstos no n.º 2 aplicam-se as disposições pertinentes dos artigos 36.º a 39.º

13 — As autorizações previstas na presente secção podem ser concedidas sob condição de cumprimento de certas obrigações específicas.

14 — As condições e requisitos específicos a que devem obedecer os LPVR bem como a produção e a utilização de autovacinas e vacinas de rebanho, incluindo as provenientes de um laboratório de outro Estado membro, bem como a instrução dos respectivos pedidos, são definidas por despacho do director-geral de Veterinária.

SECÇÃO VII

Medicamentos veterinários contendo substâncias de efeito hormonal ou substâncias beta-agonistas

Artigo 93.º

Regime

Os medicamentos em cuja composição se incluam substâncias com efeito hormonal ou substâncias beta-agonistas estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei e à demais legislação aplicável.

SECÇÃO VIII

Medicamentos veterinários destinados a espécies menores de companhia

Artigo 94.º

Regime

1 — Aos medicamentos veterinários que se destinem a ser utilizados em peixes de aquário, aves ornamentais, pombos, pombos-correio, animais de terrário, pequenos roedores, furdões e coelhos de companhia aplicam-se, com as devidas adaptações, as normas do presente decreto-lei.

2 — O director-geral de Veterinária pode determinar, casuisticamente, a aplicação dos artigos 4.º a 27.º a alguns dos medicamentos veterinários referidos no número anterior.

3 — Por portaria do membro do Governo responsável pela área da agricultura, são aprovadas as normas relativas ao procedimento de registo simplificado, de autorização, suas alterações e renovações, à comercialização, publicidade, dispensa e utilização.

SECÇÃO IX

Medicamentos veterinários derivados do sangue ou do plasma animal

Artigo 95.º

Regime

1 — Os medicamentos veterinários derivados do sangue ou do plasma animal estão sujeitos às disposições do presente decreto-lei, com as especificações decorrentes da presente secção.

2 — O nome do medicamento veterinário é sempre acompanhado da denominação comum das substâncias activas.

3 — A fim de evitar a transmissão de doenças infecciosas, o fabricante é obrigado a comunicar à DGV o(s) método(s) utilizado(s) para reduzir ou eliminar os agentes patogénicos susceptíveis de serem transmitidos pelos medicamentos veterinários derivados do sangue ou do plasma animal.

4 — Os processos de fabrico e de purificação utilizados na produção de medicamentos veterinários derivados do sangue ou do plasma animal são devidamente validados, de modo a assegurar continuamente a conformidade dos lotes e garantir, na medida do conhecimento técnico mais actual, a ausência de contaminação viral específica.

5 — A DGV pode determinar a realização de um controlo laboratorial, nos termos e prazos previstos no presente decreto-lei, de amostras de cada lote do produto a granel ou do medicamento veterinário durante a instrução do pedido de AIM ou após a emissão desta autorização, e para efeitos da certificação prevista no n.º 6, salvo se, tendo o lote sido fabricado noutro Estado membro, este tiver sido analisado e aprovado pela autoridade competente desse Estado membro.

6 — Os importadores de sangue ou de plasma animal, e seus derivados, de países terceiros devem certificar o cumprimento de medidas de segurança aceites num Estado membro, sem prejuízo do disposto no n.º 9 do artigo 128.º

SECÇÃO X

Gases medicinais

Artigo 96.º

Regime

1 — Os gases medicinais que preencham a noção de medicamento veterinário e que sejam fabricados de acordo com o disposto no n.º 2 do artigo 2.º estão sujeitos ao disposto no presente decreto-lei, com as especificações decorrentes da presente secção.

2 — Os gases medicinais devem cumprir as exigências técnicas de qualidade constantes da farmacopeia portuguesa ou, na sua falta, da Farmacopeia Europeia ou de uma farmacopeia de outro Estado membro, só podendo ser autorizados, nos restantes casos, após um processo completo de avaliação da qualidade, segurança e eficácia.

3 — Os gases medicinais que contenham o mesmo componente com diferentes qualidades segundo várias farmacopeias são considerados produtos diferentes para efeitos da respectiva AIM.

4 — O director-geral de Veterinária pode adoptar normas designadamente respeitantes ao acondicionamento, primário ou secundário, à rotulagem, ao folheto informativo, à direcção técnica, ao transporte, à distribuição, à comercialização, ao fornecimento e à entrega de gases medicinais.

CAPÍTULO VIII

Ensaio clínico

Artigo 97.º

Definição de ensaio

O ensaio clínico é o estudo sistemático de uma substância ou medicamento veterinário experimental a realizar em animais para experiências, saudáveis ou doentes, com o objectivo seguinte:

a) Confirmar, em momento julgado oportuno, os efeitos farmacodinâmicos ou recolher informação referente à absorção, distribuição, metabolismo e excreção no organismo do animal;

b) Estabelecer a sua eficácia para uma indicação terapêutica, profiláctica ou curativa determinada;

c) Conhecer o perfil das suas reacções adversas para estabelecer a segurança e tolerância, em condições normais de utilização, ou outros estudos que tenham por objectivo obter informações relativas às situações descritas no n.º 2 do artigo 108.º

Artigo 98.º

Princípios gerais

1 — A realização dos ensaios clínicos com medicamentos veterinários experimentais deve observar as boas práticas clínicas e o respeito pela integridade física dos animais envolvidos, bem como do pessoal ou agentes manipuladores e do ambiente.

2 — Para além de outros métodos alternativos à experimentação animal, os ensaios clínicos podem ser realizados em animais sãos quando não existam riscos previsíveis para a sua integridade física.

3 — Os ensaios clínicos em que se presume existir risco para o pessoal envolvido devem ser acompanhados por um médico.

4 — O bem-estar individual do animal deve ser assegurado em qualquer ensaio clínico e compatibilizado com os interesses da ciência e da comunidade científica.

5 — Só devem ser realizados ensaios com animais selvagens quando os objectivos da experiência em causa não possam ser satisfeitos com outros animais.

6 — Após a realização do ensaio, os animais devem ser abatidos por métodos humanitários ou, no caso de ser necessário conservá-los vivos, devem receber os cuidados adequados ao seu estado de saúde e ser mantidos em ambiente adequado, sob vigilância de um médico veterinário.

7 — Os ensaios clínicos só podem ser efectuados por técnicos com qualificação científica adequada, com experiência em investigação, em especial na área de ensaio clínico proposto, com acompanhamento de um médico veterinário.

8 — Os ensaios clínicos apenas podem ser realizados em instalações que reúnam condições materiais e humanas susceptíveis de garantir o bem-estar animal, o rigor e a qualidade científica exigidos.

9 — Os ensaios em cuja realização sejam utilizados medicamentos veterinários experimentais que, pela sua natureza ou pelas características da doença, possam originar risco grave para a vida ou saúde animal devem ser realizados em instalações que disponham de condições técnicas, materiais e humanas adequadas ao controlo permanente do ensaio e à realização das intervenções que vierem a revelar-se necessárias.

10 — Sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei, a realização de ensaios clínicos é regulada, com as necessárias adaptações, pelo disposto na legislação em vigor respeitante aos ensaios analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos dos medicamentos veterinários, bem como nas normas relativas aos animais utilizados para fins experimentais ou outros fins científicos.

Artigo 99.º

Autorização

1 — A realização de ensaios clínicos em animais depende da autorização do director-geral de Veterinária.

2 — O pedido de autorização referido no número anterior é feito em requerimento dirigido ao director-geral de Veterinária, do qual constem:

a) Nome ou designação social e domicílio ou sede do requerente, acompanhado dos elementos e informações considerados necessários e da documentação comprovativa dos dados fornecidos;

b) Justificação científica para a metodologia do ensaio proposto, contemplando, sempre que necessário, informação sobre a ausência de método científico satisfatório alternativo ao ensaio em causa;

c) Objectivos do ensaio clínico;

d) Identificação do promotor, monitor e investigador envolvidos no ensaio;

e) Identificação do médico veterinário que assegure as condições de saúde e bem-estar animal e bem assim a salvaguarda da saúde pública veterinária;

f) Informação sobre as condições a adoptar no domínio da protecção dos animais utilizados no ensaio, nos termos do artigo anterior;

g) Informação relativa ao(s) local(ais) para realização do ensaio e bem assim ao pessoal, instalações, equipamento e animais envolvidos bem como a calendarização e métodos estatísticos a serem aplicados;

h) Informação detalhada sobre o medicamento veterinário experimental ou substância a ensaiar, bem como referências bibliográficas relacionadas.

3 — O requerimento deve ser acompanhado pelos seguintes documentos:

a) Protocolo do ensaio elaborado de acordo com o formulário disponível na página electrónica da DGV;

b) Termo de responsabilidade das entidades mencionadas nas alíneas d) e e) do número anterior.

4 — Após recepção e verificação do pedido, pode ser solicitado ao requerente que, num prazo fixado para o efeito, forneça elementos ou informações adicionais.

5 — A decisão do pedido é notificada ao requerente no prazo de 30 dias, devendo, no caso de deferimento, constar da mesma as condições e prazos relativos à realização do ensaio.

6 — A DGV procede à avaliação e controlo da execução do ensaio, designadamente no que respeita:

a) Aos aspectos éticos e à segurança e integridade dos sujeitos objecto de ensaio clínico;

b) Às qualificações e experiência do investigador e seus colaboradores;

c) Às condições técnicas e assistenciais em que decorre o ensaio;

d) À adequação do protocolo aos objectivos do ensaio.

7 — A DGV suspende ou revoga a autorização quando ocorram situações que colidam com as condições da autorização ou outras cuja gravidade assim o determinem.

8 — O requerente deve conservar todos os registos relativos aos ensaios e aos animais utilizados, incluindo a espécie, identificação, proveniência e data de chegada, durante um período mínimo de três anos.

Artigo 100.º

Géneros alimentícios provenientes de animais utilizados nos ensaios

1 — É proibida a venda e ou consumo de géneros alimentícios provenientes de animais utilizados em ensaios.

2 — Em derrogação ao disposto no número anterior, o director-geral de Veterinária, ouvido o GAMV, pode autorizar que os géneros alimentícios sejam destinados ao consumo humano desde que estabeleça um intervalo de segurança adequado, que deve ser:

a) Pelo menos o mencionado no n.º 5 do artigo 78.º, eventualmente acompanhado de um factor de segurança que tenha em conta a natureza do medicamento e ou da(s) substância(s) sujeita(s) a ensaio, ou conforme o disposto na alínea seguinte;

b) O necessário para assegurar que o limite máximo não seja excedido nos géneros alimentícios, caso tenham sido estabelecidos limites máximos de resíduos nos termos do disposto no Regulamento (CEE) n.º 2377/90, de 26 de Junho.

CAPÍTULO IX

Publicidade

Artigo 101.º

Regime

1 — As disposições do presente capítulo aplicam-se à publicidade dos medicamentos veterinários previstos no presente decreto-lei.

2 — Salvo disposição em contrário, o presente capítulo não se aplica:

a) À rotulagem e folheto informativo que acompanha os medicamentos veterinários aprovados nos termos do presente decreto-lei;

b) Às informações respeitantes à saúde animal ou à saúde pública desde que não façam referência a um medicamento veterinário;

c) Às informações ou documentos que façam referência a alterações da embalagem exterior ou às advertências no

âmbito da farmacovigilância veterinária, bem como catálogos de venda e listas de preços, desde que não contenham qualquer outra informação sobre o medicamento veterinário;

d) A informação do RCMV aprovado e constante da página electrónica do respectivo titular.

3 — O director-geral de Veterinária pode determinar requisitos complementares específicos, nomeadamente, respeitantes à dispensa ou inclusão de informações ou documentação publicitária ou à adaptação ao tipo de suporte publicitário utilizado ou sobre os destinatários da publicidade.

Artigo 102.º

Definição e princípios gerais

1 — Considera-se publicidade de medicamentos veterinários, para efeito do presente decreto-lei, qualquer forma de comunicação, de informação de prospecção ou de incentivo que, directa ou indirectamente, promova a sua prescrição, dispensa, venda, aquisição ou utilização.

2 — A publicidade dos medicamentos veterinários deve:

- a) Ser verdadeira, correcta, actual e verificável;
- b) Promover a sua utilização racional, de forma objectiva e sem exagerar nas suas propriedades;
- c) Conter elementos que estejam de acordo com as informações constantes do RCMV, aprovado pela DGV.

3 — A publicidade comparativa só é autorizada para os medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária desde que seja fundamentada em trabalhos de índole científica de reconhecida idoneidade, devendo mencionar as respectivas referências bibliográficas.

4 — Sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei, a publicidade aos medicamentos veterinários pode ser efectuada pelo titular de uma autorização ou registo ou por terceiro em nome deste, junto das pessoas seguintes:

- a) Médicos veterinários e outros profissionais de saúde animal;
- b) Distribuidores por grosso e outras entidades legalmente autorizadas a ceder medicamentos veterinários;
- c) Detentores de animais e público em geral.

5 — Sem prejuízo do disposto no presente capítulo, a publicidade dos medicamentos veterinários pode ser realizada através de:

- a) Visita de delegados de informação médico-veterinária às pessoas referidas nas alíneas a) e b) do número anterior;
- b) Fornecimento de amostras;
- c) Patrocínio de congressos ou reuniões com carácter técnico-científico em que participem as pessoas referidas nas alíneas a) e b) do número anterior;
- d) Referência ao nome comercial do medicamento veterinário.

Artigo 103.º

Proibição de determinada publicidade

1 — É proibida a publicidade de medicamentos veterinários que não disponham de uma autorização ou registo previstos no presente decreto-lei.

2 — É igualmente proibida a publicidade junto dos detentores de animais e do público em geral:

- a) Quando os mesmos estão sujeitos a receita médico-veterinária;

b) Sob a forma de publicidade comparativa;

c) Através da sua distribuição directa para fins promocionais;

d) Através da menção ao nome do medicamento veterinário, no patrocínio de qualquer iniciativa, salvo se a menção for realizada nos termos previstos no presente decreto-lei.

3 — A cedência de amostras de medicamentos veterinários contendo estupefacientes ou substâncias psicotrópicas.

4 — O disposto nos números anteriores não prejudica a realização de campanhas de vacinação, ou outras, desde que aprovadas pelo director-geral de Veterinária.

Artigo 104.º

Publicidade junto dos profissionais de saúde animal

1 — Os medicamentos veterinários sujeitos a receita médico-veterinária ou de uso exclusivo por médicos veterinários só podem ser anunciados ou publicitados em publicações técnico-científicas ou através de suportes de informação áudio-visual destinados exclusivamente a médicos veterinários e outros profissionais de saúde animal.

2 — As citações e o material ilustrativo retirado de publicações médico-veterinárias ou trabalhos científicos que se destinem a ser usados na documentação prevista nos números anteriores devem ser correctamente reproduzidos e indicada a respectiva fonte.

3 — A informação incluída na documentação deve ser verdadeira, exacta e suficientemente completa para permitir aos profissionais de saúde animal fazerem uma ideia correcta do valor terapêutico do medicamento veterinário.

4 — Os medicamentos veterinários podem ser objecto de publicidade junto dos profissionais de saúde animal desde que incluam:

- a) O nome do medicamento veterinário;
- b) O nome ou a denominação social e o domicílio ou sede social do titular de autorização ou registo ou do fabricante, se for caso disso;
- c) A composição qualitativa e quantitativa do medicamento veterinário em substâncias activas;
- d) As espécies alvo, principais indicações, posologia, modo e via de administração, contra-indicações, reacções adversas, advertências e intervalo de segurança;
- e) O número e a data da autorização ou registo;
- f) A classificação do medicamento veterinário quanto à dispensa;
- g) Outras informações compatíveis com o RCMV.

5 — Quando a publicidade se destinar exclusivamente a uma chamada de atenção para o nome do medicamento veterinário, são dispensadas as indicações ou informações previstas nos números anteriores.

6 — As amostras gratuitas só podem ser cedidas, a título excepcional, a médicos veterinários nas seguintes condições:

- a) Não excedam um número limitado de amostras de cada medicamento veterinário;
- b) Conterem as menções «Amostra gratuita» e «Venda proibida» ou outras semelhantes;
- c) Serem acompanhadas de uma cópia do RCMV.

Artigo 105.º

Publicidade junto dos detentores de animais e do público em geral

1 — Os medicamentos veterinários não sujeitos a receita médico-veterinária podem ser objecto de publicidade junto dos detentores de animais e do público em geral desde que a mesma inclua, no mínimo, o seguinte:

- a) Indicação do nome do medicamento veterinário bem comum caso o medicamento veterinário contenha apenas uma substância activa ou a marca;
- b) Indicação do número e data da autorização ou registo;
- c) Indicação das espécies animais alvo;
- d) Informação indispensável sobre o uso racional do medicamento veterinário, incluindo indicações terapêuticas e precauções especiais;
- e) Aconselhe o detentor do animal a ler cuidadosamente as informações constantes do acondicionamento secundário e do folheto informativo e, em caso de dúvida ou persistência dos sintomas, a consultar o médico veterinário.

2 — A publicidade dos medicamentos veterinários junto dos detentores de animais e do público em geral deve ser efectuada de modo que a mensagem publicitária indique claramente que se trata de um medicamento veterinário, devendo incluir as informações previstas no número anterior.

3 — A publicidade aos medicamentos veterinários não pode conter qualquer elemento que:

- a) Sugira que o efeito do medicamento veterinário é garantido, sem reacções adversas ou efeitos secundários, com resultados superiores ou equivalentes aos de outro tratamento ou medicamento veterinário;
- b) Sugira que o estado normal de saúde do animal possa ser melhorado através da utilização do medicamento veterinário;
- c) Sugira que o estado normal de saúde do animal possa ser prejudicado caso o medicamento veterinário não seja utilizado, excepto no caso de vacinações;
- d) Faça referência a uma recomendação emanada por cientistas, profissionais de saúde animal ou outras pessoas que, pelo seu prestígio, possam incitar ao consumo de medicamentos veterinários;
- e) Trate o medicamento veterinário como um produto alimentar, produto cosmético ou qualquer outro produto de consumo;
- f) Sugira que a segurança ou eficácia do medicamento veterinário é devida ao facto de ser considerado um produto natural;
- g) Refira de forma abusiva, assustadora ou enganosa a demonstrações ou garantias de curas;
- h) Possa induzir, por uma descrição ou representação detalhada da anamnese, a um falso diagnóstico pelo detentor do animal;
- i) Leve a concluir que a consulta médico-veterinária ou a intervenção cirúrgica é desnecessária, em particular sugerindo um diagnóstico ou preconizando um tratamento por correspondência;
- j) Utilize de forma abusiva, assustadora ou enganosa representações visuais das alterações dos animais causadas por doenças ou lesões ou da acção do medicamento veterinário nos animais.

Artigo 106.º

Obrigações das empresas

O titular de uma autorização ou registo é obrigado a:

- a) Manter registos de toda a publicidade realizada que mencionem os destinatários, o modo e a data da sua difusão;
- b) Criar um sistema adequado de controlo e responsabilização sobre as amostras fornecidas;
- c) Assegurar que os delegados de informação médico-veterinária que promovem medicamentos veterinários por sua conta ou em seu nome dispõem de habilitações, conhecimentos técnicos e formação deontológica adequada e necessária ao cabal desempenho das suas funções e no respeito pleno das respectivas obrigações;
- d) Garantir que a publicidade efectuada pela sua empresa ou por conta ou em nome dela respeita as obrigações impostas por lei.

CAPÍTULO X

Custos dos actos e procedimentos

Artigo 107.º

Taxas

1 — Os actos relativos aos procedimentos previstos no presente decreto-lei e aos exames laboratoriais realizados são sujeitos ao pagamento de taxas pelos requerentes.

2 — O produto das taxas cobradas pelos serviços prestados pela DGV constitui receita da DGV.

3 — As taxas a que se refere o número anterior constituem condição do prosseguimento dos pedidos a que respeitam e são devidas:

- a) Pelos destinatários de quaisquer actos ou factos praticados pela DGV, previstos na lei, incluindo, nomeadamente, os actos de avaliação, autorização ou registo, alteração, renovação ou reavaliação, aprovação, reconhecimento, declaração, recepção de comunicações, emissão de cópia ou de certidão;
- b) Pelas entidades cuja actividade esteja sujeita a autorização perante a DGV, em contrapartida dos serviços de manutenção dos registos e seus averbamentos;
- c) Pelas entidades sujeitas a controlo da DGV, em contrapartida dos serviços de controlo, incluindo, nomeadamente, as que incidem sobre os titulares de AIM ou de importação paralela, fabricantes, importadores, exportadores, distribuidores e retalhistas de medicamentos veterinários;
- d) Por quaisquer pessoas ou entidades, em contrapartida de quaisquer outros actos praticados ou serviços prestados, previstos no presente decreto-lei, pela DGV e de que aquelas sejam destinatárias.

4 — As taxas a que se refere o número anterior são fixadas, liquidadas e cobradas nos termos definidos por portaria conjunta dos membros do Governo responsáveis pelas áreas das finanças e da agricultura, sob proposta do director-geral de Veterinária, a qual define a incidência objectiva, o montante, a periodicidade e, quando for caso disso, as isenções, totais ou parciais, de cada taxa, bem como os respectivos modos e prazos de liquidação e cobrança.

5 — A cobrança coerciva das dívidas provenientes da falta de pagamento das taxas far-se-á através de processo

de execução fiscal, servindo de título executivo a certidão passada para o efeito pela DGV.

CAPÍTULO XI

Farmacovigilância veterinária

Artigo 108.º

Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária

1 — É instituído o Sistema Nacional de Farmacovigilância Veterinária, adiante denominado Sistema, que compreende o conjunto articulado de regras e meios materiais e humanos tendentes:

a) À recolha sistemática de toda a informação, nomeadamente, relativa a suspeitas de reacções adversas nos animais ou, eventualmente, no homem associados à utilização de medicamentos veterinários no domínio da produção, saúde e bem-estar animal;

b) À avaliação científica dessa informação;

c) Ao tratamento e processamento da informação, nos termos resultantes das normas e normas nacionais e comunitárias, designadamente pela sua comunicação aos outros Estados membros e à Agência;

d) À implementação das medidas de segurança adequadas para minimizar os riscos associados à utilização de um medicamento veterinário;

e) À comunicação e divulgação de outra informação pertinente junto dos profissionais de saúde animal, dos proprietários ou detentores dos animais e do público em geral.

2 — O Sistema deve atender igualmente a informações sobre:

a) Insuficiente eficácia dos medicamentos veterinários em relação à eficácia prevista;

b) Utilização não contemplada no RCMV;

c) Validade do intervalo de segurança;

d) Suspeita de transmissão de um microrganismo infeccioso;

e) Potenciais problemas ambientais decorrentes da utilização dos medicamentos veterinários e susceptíveis de influenciar a avaliação benefício-risco dos mesmos.

3 — A DGV é a entidade responsável pela coordenação e aplicação do Sistema, nos termos previstos no presente decreto-lei.

4 — A gestão dos fundos destinados às actividades de farmacovigilância, ao funcionamento das redes de comunicação e à fiscalização do mercado está sujeita ao controlo permanente da DGV a fim de garantir a sua independência.

Artigo 109.º

Actividades do Sistema

1 — As actividades do Sistema consistem, designadamente, em:

a) Proceder à recolha sistemática de informação e análise das notificações recebidas;

b) Examinar e analisar, mediante o processamento da informação e dos dados recolhidos, a possível existência de uma relação de causalidade entre a utilização de medicamentos veterinários e a ocorrência de reacções adversas;

c) Consultar, sempre que se revele conveniente, peritos e representantes de entidades públicas e privadas ligadas à investigação, ao ensino e à indústria com vista à emissão de pareceres especializados;

d) Comunicar, no prazo máximo de 15 dias a contar da recepção de uma notificação, à Agência, aos restantes Estados membros e ao titular da AIM todas as notificações de suspeitas de reacções adversas graves ou reacções adversas em seres humanos a medicamentos veterinários ocorridas em território nacional;

e) Facultar, se for caso disso, a participação do titular da AIM representado pela pessoa referida no artigo 18.º na discussão e análise referente à informação do medicamento veterinário em questão;

f) Propor as acções de natureza preventiva ou outras, incluindo a suspensão, alteração ou revogação da AIM, com vista, designadamente, a restringir as indicações, aditar uma contra-indicação ou uma nova medida de precaução e bem assim alterar a posologia ou a classificação do medicamento veterinário;

g) Assegurar os compromissos decorrentes da cooperação internacional sobre a matéria, designadamente os inerentes:

i) Ao Sistema Comunitário de Alerta Rápido e ao Sistema Comunitário de Informação Não Urgente, como ponto de contacto nacional;

ii) Ao Grupo de Trabalho de Farmacovigilância Veterinária, no âmbito do Comité dos Medicamentos Veterinários, da Agência;

h) Promover a divulgação e ou a publicação periódica de informação útil sobre a matéria;

i) Colaborar com a Agência, em colaboração com os outros Estados membros e a Comissão, na criação de uma rede informática europeia destinada a facilitar o intercâmbio de informações de farmacovigilância relativas aos medicamentos veterinários introduzidos no mercado comunitário, com o objectivo de partilhar, simultaneamente, a informação obtida pelas autoridades competentes;

j) Implementar medidas de segurança adequadas destinadas a prevenir ou minimizar os riscos associados à utilização de medicamentos veterinários;

l) Estabelecer os métodos mais adequados de obtenção, em especial de informações sobre as reacções adversas;

m) Propor que seja determinado ao titular da AIM a prestação de informações consideradas necessárias para a avaliação do benefício-risco de um medicamento veterinário.

2 — A informação recolhida nos termos do número anterior deve ser confrontada com os dados disponíveis respeitantes à venda e prescrição de medicamentos veterinários.

Artigo 110.º

Obrigações do titular da AIM

1 — O titular da AIM ou registo é obrigado a:

a) Manter registos pormenorizados da informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas ocorridas em Portugal, em qualquer outro Estado membro ou em países terceiros;

b) Registrar e notificar imediatamente, ou no prazo máximo de 15 dias, à DGV todas as suspeitas de reacções adversas graves ou de reacções adversas em seres huma-

nos associadas à utilização de medicamentos veterinários ocorridas em Portugal e que lhe sejam comunicadas por médicos veterinários ou outros profissionais de saúde animal ou de que tenha tido conhecimento por qualquer outra via;

c) Assegurar a notificação à Agência e à DGV, imediatamente, ou no prazo máximo de 15 dias, de todas as suspeitas de reacções adversas graves inesperadas ou de reacções adversas em seres humanos, bem como todas as suspeitas de transmissão de um agente infeccioso através de um medicamento veterinário autorizado no território nacional, que ocorram num país terceiro e lhe sejam transmitidas por um médico veterinário ou outro profissional de saúde animal ou cheguem ao seu conhecimento por qualquer outra via;

d) Fornecer à DGV toda a informação complementar relativa à evolução dos casos notificados;

e) Transmitir à DGV relatórios periódicos de segurança, os quais devem mencionar quaisquer reacções adversas ocorridas no território de um Estado membro, ou em países terceiros, e, ainda, uma avaliação científica da relação benefício-risco do medicamento veterinário;

f) Manter permanentemente e continuamente à disposição um médico veterinário responsável pela farmacovigilância, residente na Comunidade.

2 — Salvo o disposto no número seguinte, os relatórios periódicos de segurança, devidamente actualizados, devem ser apresentados:

a) Imediatamente, após solicitação;

b) Semestralmente, desde a concessão da AIM até ao início da comercialização ou até ao termo do período de dois anos após o início da comercialização;

c) Anualmente, nos dois anos seguintes ao termo do prazo fixado na alínea anterior;

d) Aquando da renovação da AIM;

e) Trienalmente, a partir da data da renovação.

3 — Sem prejuízo do disposto nos números anteriores, o titular da AIM assegura, ainda, a notificação à DGV de todas as suspeitas de reacções adversas graves e de reacções adversas em seres humanos ocorridas no território de um Estado membro quando a DGV actue na qualidade de Estado membro de referência no que concerne aos medicamentos veterinários:

a) De alta tecnologia, nomeadamente os resultantes de biotecnologia;

b) Que tenham sido objecto do procedimento de reconhecimento mútuo ou descentralizado;

c) Que sejam remetidos à apreciação da Agência por a concessão da AIM ou a sua manutenção, nos precisos termos em que foi concedida, poder constituir um risco em particular para a saúde animal ou para a saúde pública.

4 — Nos casos previstos no número anterior, a DGV é responsável pela análise e acompanhamento das referidas suspeitas de reacções adversas.

5 — O calendário de submissão de relatórios periódicos de segurança de medicamentos aprovados por procedimento de reconhecimento mútuo segue as normas previstas no n.º 1 do artigo 112.º

6 — O titular de uma autorização ou de um registo notifica previamente a DGV de toda e qualquer informação que pretenda transmitir ao público em geral sobre assuntos de farmacovigilância veterinária.

7 — As informações transmitidas ao abrigo do número anterior são apresentadas de forma objectiva e não enganosa.

8 — Após a concessão da AIM, o respectivo titular pode requerer a modificação dos prazos referidos no n.º 2, nos termos da regulamentação comunitária relativa às modificações das condições de autorização de um medicamento.

Artigo 111.º

Obrigações do responsável pela farmacovigilância

1 — O director técnico veterinário responsável pela farmacovigilância referido no artigo 18.º é obrigado a:

a) Criar e gerir um sistema de farmacovigilância veterinária que garanta a recolha de toda a informação relativa a todas as suspeitas de reacções adversas comunicadas a qualquer pessoa que se encontre ao serviço da empresa, incluindo os delegados de informação médico-veterinária, e que a mesma seja avaliada e coligida de modo a estar disponível em, pelo menos, um lugar determinado na Comunidade Europeia;

b) Preparar e submeter à DGV e, se for caso disso, às demais autoridades competentes os relatórios das suspeitas de reacções adversas ou de reacções adversas em seres humanos previstas no artigo 110.º, na forma determinada neste capítulo, em conformidade com as normas previstas no artigo 112.º;

c) Assegurar resposta pronta e integral a qualquer pedido de prestação de informações, feito pela DGV ou outra autoridade competente, relativo a informações adicionais que estas considerem necessárias para a avaliação do benefício-risco de um medicamento veterinário;

d) Implementar ou acompanhar a adopção de medidas urgentes de segurança previstas no presente decreto-lei;

e) Assegurar que a informação divulgada aos profissionais de saúde animal ou a qualquer outra pessoa não contém qualquer elemento publicitário ou, por qualquer forma, estranho à farmacovigilância veterinária.

2 — Para efeitos do disposto na alínea c) do número anterior, consideram-se necessários, designadamente:

a) As informações relativas ao volume de vendas ou de prescrição do medicamento veterinário em questão;

b) Os dados relativos aos estudos complementares de segurança pós-comercialização;

c) As informações completas relativas à revisão da literatura técnica e científica nacional e internacional.

Artigo 112.º

Normas, orientações técnicas e notificações

1 — As normas para a recolha, verificação e apresentação de notificações ou relatórios sobre reacções adversas, nomeadamente os requisitos técnicos aplicáveis ao intercâmbio electrónico de dados de farmacovigilância veterinária, aprovados a nível comunitário, em conformidade com a terminologia internacionalmente aprovada, devem ser observadas pelos vários intervenientes nas actividades no âmbito do presente capítulo.

2 — O titular da AIM deve utilizar a terminologia médica veterinária internacionalmente aceite para o envio dos relatórios sobre reacções adversas.

3 — É ainda aplicável o disposto na alínea i) do artigo 109.º

4 — Exceptuam-se ao disposto nos números anteriores os médicos veterinários e outros profissionais de saúde animal que devem notificar a DGV ou o titular da autorização ou registo, imediatamente ou no prazo máximo de 15 dias a contar do conhecimento das suspeitas de reacção adversa, reacção adversa grave ou inesperada, ou reacção adversa nos seres humanos através de suporte de papel ou electronicamente e de acordo com o formulário a divulgar na página electrónica da DGV.

CAPÍTULO XII

Regime sancionatório

Artigo 113.º

Controlo e fiscalização

1 — Compete à DGV a execução do controlo oficial na matéria a que se refere o presente decreto-lei, cabendo certificar-se de que são respeitadas as obrigações legais relativas aos medicamentos veterinários, através de inspecções repetidas e, se necessário, não anunciadas, e, quando adequado, através da realização de ensaios com amostras por um laboratório oficial de controlo de medicamentos ou um laboratório designado para o efeito.

2 — Compete à DGV e à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), no âmbito das respectivas competências, assegurar a fiscalização do cumprimento das normas do presente decreto-lei, sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades.

Artigo 114.º

Contra-ordenações

1 — Constituem contra-ordenações puníveis com coima cujo montante mínimo é de € 100 a € 250 e o máximo de € 3740 ou € 44 890, consoante o agente seja pessoa singular ou colectiva, o incumprimento ou violação das seguintes normas:

a) A comercialização de medicamentos veterinários em território nacional com desrespeito pelas normas relativas à autorização de introdução no mercado a que se referem os artigos 4.º a 32.º;

b) O incumprimento das normas relativas ao fabrico, importação e exportação de medicamentos veterinários, constantes dos artigos 36.º a 46.º;

c) A comercialização de medicamentos veterinários com desrespeito pelo disposto nos artigos 47.º a 71.º;

d) O incumprimento das normas respeitantes à dispensa ao público de medicamentos veterinários, constantes dos artigos 72.º a 75.º;

e) O não cumprimento das normas relativas às condições de utilização de medicamentos e medicamentos veterinários, constantes dos artigos 76.º a 79.º;

f) O incumprimento das normas relativas à receita médico-veterinária normalizada que constam no artigo 81.º;

g) O incumprimento das normas relativas ao registo e à detenção ou posse dos medicamentos e medicamentos veterinários que constam no artigo 82.º;

h) A deslocação, alteração de detentor ou abate de animais em violação do disposto no artigo 83.º;

i) O não cumprimento das normas respeitantes a certas categorias de medicamentos veterinários a que se referem os artigos 84.º a 96.º;

j) A realização de ensaios clínicos que não cumpram o disposto nos artigos 97.º a 100.º;

l) O incumprimento das normas respeitantes à publicidade dos medicamentos veterinários a que se referem os artigos 101.º a 106.º;

m) O não cumprimento das regras relativas à farmacovigilância veterinária que constam dos artigos 108.º a 112.º;

n) O incumprimento do disposto sobre recolha de medicamentos veterinários constante do artigo 123.º;

o) O não cumprimento das normas sobre arquivo constantes do artigo 124.º;

p) O incumprimento das normas relativas à aquisição, ao fornecimento e à utilização de medicamentos de uso humano que constam nos n.ºs 1 e 3 do artigo 78.º e no artigo 125.º;

q) O incumprimento das normas respeitantes à reclassificação constantes no artigo 127.º

2 — A tentativa e a negligência são punidas, sendo os limites máximos e mínimos das coimas reduzidos a metade.

Artigo 115.º

Sanções acessórias

1 — Consoante a gravidade da contra-ordenação e a culpa do agente, podem ser aplicadas, simultaneamente com a coima, as seguintes sanções acessórias:

a) Apreensão de objectos, produtos, matérias-primas e medicamentos ou medicamentos veterinários;

b) Interdição do exercício de uma profissão ou actividade cujo exercício dependa de título público ou de autorização ou homologação de autoridade pública;

c) Privação do direito a subsídio ou benefício outorgado por entidades ou serviços públicos;

d) Privação do direito de participar em exposições, feiras ou mercados;

e) Encerramento do estabelecimento cujo funcionamento esteja sujeito a autorização ou licença da autoridade administrativa;

f) Suspensão de autorizações, licenças e alvarás.

2 — As sanções referidas nas alíneas b) e seguintes do número anterior têm a duração máxima de dois anos contados a partir do trânsito em julgado da decisão condenatória.

Artigo 116.º

Instrução e decisão

1 — A aplicação das coimas e sanções acessórias compete ao director-geral de Veterinária.

2 — A entidade que levantar o auto de notícia remete o mesmo, para instrução do competente processo, às unidades orgânicas desconcentradas da DGV da área da prática da infracção.

Artigo 117.º

Afectação do produto das coimas

O produto das coimas é distribuído da seguinte forma:

a) 10% para a entidade que levantou o auto;

b) 10% para a entidade que procedeu à instrução do processo;

c) 20% para a entidade que aplicou a coima;

d) 60% para os cofres do Estado.

CAPÍTULO XIII

Disposições finais e transitórias

Artigo 118.º

Autoridade competente

A DGV, como autoridade competente nos termos do presente decreto-lei, designa os seus representantes para colaborar, no âmbito das suas atribuições, designadamente com a Comissão e com a Agência, incluindo o conselho de gestão, os *comités* e o grupo de coordenação, e com as autoridades competentes dos outros Estados membros, no domínio dos medicamentos veterinários e dos seus resíduos nos alimentos de origem animal.

Artigo 119.º

Edição e distribuição da receita e vinheta

1 — Os modelos de receita médico-veterinária normalizada (RMVN) e vinheta são aprovados por portaria do membro do Governo responsável pela área da agricultura, cabendo à Ordem dos Médicos Veterinários propor o modelo de vinheta.

2 — A vinheta e a RMVN, com numeração identificativa, são editadas e distribuídas, em livro, pela DGV.

3 — A Ordem dos Médicos Veterinários pode ser autorizada a editar e distribuir a vinheta e os livros de RMVN, mediante a celebração de protocolo com a DGV.

4 — O preço de venda dos documentos referidos no n.º 1 é fixado por despacho do director-geral de Veterinária, constituindo receita da entidade que proceder à sua edição e distribuição.

5 — Em caso de extravio, inutilização ou destruição, total ou parcial, das vinhetas, o médico veterinário deve comunicar tal facto à DGV, no prazo máximo de cinco dias, indicando as circunstâncias em que o mesmo ocorreu.

Artigo 120.º

Plano Nacional de Controlo de Utilização de Medicamentos Veterinários

1 — A DGV deve elaborar, anualmente, um plano nacional de controlo de utilização de medicamentos veterinários destinados a animais de exploração, no sentido de serem verificadas, designadamente, as condições de utilização e registo, bem como a cedência dos medicamentos veterinários e das respectivas matérias-primas, para efeitos da aplicação do presente decreto-lei.

2 — O plano de controlo a que se refere o número anterior deve ser articulado com o Plano Nacional de Controlo de Resíduos e com o Plano Nacional de Controlo de Alimentos Compostos para Animais elaborados pela DGV.

3 — Sem prejuízo do disposto no n.º 1, a DGV pode solicitar anualmente aos fabricantes, aos RIM e distribuidores grossistas de medicamentos veterinários informação sobre as quantidades de antimicrobianos fabricadas e comercializadas respectivamente, para efeitos de monitorização dos seus consumos.

Artigo 121.º

Regiões Autónomas

1 — O disposto no presente decreto-lei aplica-se às Regiões Autónomas dos Açores e da Madeira, sem prejuízo

de as competências cometidas a serviços ou organismos da Administração do Estado serem exercidas pelos correspondentes serviços e organismos das administrações regionais com idênticas atribuições e competências.

2 — O disposto no número anterior não prejudica as competências atribuídas à DGV na qualidade de autoridade sanitária veterinária nacional.

Artigo 122.º

Notificações, publicitação e prazos

1 — Salvo disposição em contrário, as notificações aos requerentes, previstas no presente decreto-lei, são feitas através de carta registada com aviso de recepção, podendo também ser realizadas electronicamente ou por outras vias sempre que essas formas sejam adequadas à situação em causa.

2 — Os despachos do director-geral de Veterinária previstos no presente decreto-lei são publicitados na 2.ª série do *Diário da República*.

3 — Sem prejuízo do disposto no presente decreto-lei no que respeita à matéria considerada confidencial, designadamente os elementos apresentados à DGV ou a esta transmitidos pela Agência ou pela autoridade competente de outro Estado membro e bem assim quaisquer documentos ou informações classificadas ou susceptíveis de pôr em causa o direito de propriedade, a DGV publica regularmente na sua página electrónica e mantém actualizadas as listas, nomeadamente, de:

a) Pessoas singulares ou colectivas que beneficiem de uma autorização ou de um registo;

b) Entidades que possuam autorização de fabrico, importação, distribuição por grosso, venda a retalho e importação paralela;

c) Medicamentos veterinários autorizados e respectivos RCMV.

4 — Salvo disposição em contrário, todos os prazos previstos no presente decreto-lei são fixados em dias consecutivos e contados nos termos do disposto no artigo 279.º do Código Civil.

Artigo 123.º

Recolha de medicamentos veterinários

1 — Os titulares de uma autorização ou registo são os responsáveis pela retirada, recolha ou eliminação de medicamentos veterinários e acondicionamentos que, por qualquer razão, devam ser retirados do mercado, sem prejuízo da possibilidade de a retirada ser desencadeada, no caso dos medicamentos veterinários cujo prazo de validade haja expirado, pelos distribuidores por grosso, pelos retalhistas e outras entidades legalmente autorizadas a deter medicamentos veterinários para fornecimento, a qualquer título, aos detentores dos animais e ao público em geral.

2 — Por despacho do director-geral de Veterinária, são fixados os princípios gerais a que devem obedecer os sistemas de retirada, recolha ou de eliminação de medicamentos veterinários, acondicionamentos e ou os meios de utilização, ou desperdícios de medicamentos veterinários que, por qualquer motivo, devem ser retirados do mercado.

3 — (*Revogado pelo Decreto-Lei n.º 314/2009, de 28 de Outubro.*)

Artigo 124.º

Arquivo

1 — O titular de uma autorização ou registo concedidos ao abrigo do presente decreto-lei pode ser designado depositário do processo ou parte do processo relativo à autorização ou registo, suas alterações e renovações ou reavaliações, devendo, sob sua responsabilidade, mantê-lo selado, em bom estado de conservação e disponibilizar permanentemente o seu acesso à DGV.

2 — Após análise da documentação relativa à autorização ou registo, suas alterações e renovações ou reavaliações, aquela é devolvida aos respectivos representantes legais ou destruída pela DGV quando aqueles não manifestem intenção em contrário num prazo fixado para o efeito.

3 — A documentação respeitante aos processos de autorização ou registo, suas alterações, renovações ou reavaliações, apresentados ao abrigo da legislação anterior, que já se encontrem concluídos e arquivados na DGV, após serem retirados os elementos que esta considere necessários para o seu arquivo, é devolvida aos respectivos representantes legais ou destruída pela DGV, nos termos previstos nos números anteriores, caso estes não manifestem interesse em contrário no prazo de 30 dias a contar da data de entrada em vigor do presente decreto-lei.

4 — Os pedidos de alteração e renovação ou reavaliação que digam respeito aos processos a que se refere o número anterior devem ser apresentados com uma cópia completa do processo em suporte informático.

Artigo 125.º

Aquisição e utilização de medicamentos de uso humano

1 — Os medicamentos de uso humano só podem ser adquiridos para utilização em animais produtores de géneros alimentícios, nos termos do presente decreto-lei.

2 — Em animais de companhia ou qualquer espécie não produtora de alimentos para consumo humano, para tratamento ou diagnóstico de determinadas patologias ou para evitar um sofrimento inaceitável, o médico veterinário pode adquirir medicamentos de uso exclusivo hospitalar aos fabricantes, importadores e distribuidores por grosso, mediante requisição médico-veterinária que cumpra as disposições pertinentes do artigo 69.º, e desde que:

a) Não existam medicamentos veterinários ou de uso humano, que não de uso exclusivo hospitalar, nomeadamente com indicação terapêutica, forma farmacêutica, dosagem ou de diagnóstico similar;

b) Se destinem a ser administrados exclusivamente pelo médico veterinário ou sob a sua responsabilidade directa.

Artigo 126.º

Reconhecimento de autorizações

1 — O director-geral de Veterinária pode reconhecer uma autorização equivalente e já concedida por outra autoridade competente, designadamente de fabrico, importação, distribuição por grosso ou venda a retalho, desde que o respectivo titular faça prova da mesma, cumpra as obrigações e fique sujeito a todas as disposições constantes do presente decreto-lei.

2 — O disposto no número anterior não se aplica às farmácias.

Artigo 127.º

Reclassificação

1 — Os titulares de uma AIM de produtos de uso veterinário (PUV) concedida nos termos do Decreto-Lei n.º 232/99, de 24 de Junho, que sejam abrangidos pelas disposições do presente decreto-lei devem solicitar, até 31 de Dezembro de 2011, a sua reclassificação e a respectiva AIM nos termos do n.º 3, sob pena de caducidade e consequente revogação da autorização de que disponham no final do prazo fixado para a mesma.

2 — Sempre que estiverem em causa razões de saúde animal, de saúde pública, de ambiente ou decorrentes de legislação em vigor, o director-geral de Veterinária pode determinar a reclassificação dos PUV antes do termo da data prevista no número anterior.

3 — As normas e procedimentos para a reclassificação de PUV, apresentação de pedidos e constituição de processos para efeitos de AIM, bem como as condições e prazos do período transitório de comercialização, são fixadas por despacho do director-geral de Veterinária.

Artigo 128.º

Bancos de sangue veterinário

1 — Os bancos de sangue veterinário (BSV) estão dependentes da autorização do director-geral de Veterinária, sem prejuízo do disposto no artigo 3.º

2 — O pedido de autorização a que se refere o número anterior é dirigido ao director-geral de Veterinária mediante requerimento acompanhado dos elementos ou informações considerados necessários pelo requerente e da documentação comprovativa dos dados fornecidos e deve incluir o seguinte:

a) A denominação social ou nome e demais elementos do requerente;

b) A indicação da sede ou domicílio, telefones e *e-mails*;

c) O número de identificação fiscal;

d) A identificação do médico veterinário que, como director técnico, assegure a qualidade das actividades desenvolvidas;

e) A indicação da localização do estabelecimento onde será exercida a actividade;

f) Indicação e descrição dos equipamentos adequados e suficientes com capacidade para assegurar uma boa colheita, controlo de qualidade, armazenamento, conservação, manuseamento e distribuição;

g) A indicação das medidas a tomar destinadas a garantir o bem-estar dos animais dadores;

h) Descrição detalhada do(s) processo(s) de produção com vista à obtenção de produtos com qualidade e segurança comprovadas, nomeadamente no que respeita aos agentes infecciosos responsáveis por doenças transmitidas por via sanguínea;

i) Procedimentos a adoptar sobre a eliminação de sangue, plasma e produtos intermédios rejeitados;

j) Planta e memória descritiva das instalações onde será exercida a actividade;

l) Cópia da licença de utilização;

m) Documento comprovativo do pagamento da taxa.

3 — A autorização pode ser concedida, após vistoria às instalações, sob condição do cumprimento de certas obrigações específicas.

4 — À decisão e prazos, notificação e suspensão, revogação ou caducidade aplica-se, com as necessárias adaptações, o disposto nos artigos 61.º, 62.º e 63.º

5 — A rotulagem dos recipientes deve, pelo menos, incluir o seguinte:

- a) Nome ou natureza do conteúdo, incluindo o anticoagulante;
- b) Identificação do animal dador;
- c) Grupo sanguíneo;
- d) Data de colheita;
- e) Precauções de utilização, se for caso disso;
- f) Precauções especiais de conservação e eliminação;
- g) Conteúdo em volume;
- h) A menção «Manter fora do alcance e da vista das crianças»;
- i) Prazo de validade;
- j) A menção «Uso veterinário», de forma destacada;
- l) Nome do titular e número da autorização do BSV.

6 — O folheto informativo pode ser incluído a pedido do requerente ou determinado pelo director-geral de Veterinária.

7 — O sangue, o concentrado de eritrócitos e o plasma apenas podem ser fornecidos ao médico veterinário mediante requisição ou à pessoa indicada pelo médico veterinário na requisição ou em declaração anexa àquela e administrados por si ou sob a sua responsabilidade directa a animais de companhia ou qualquer espécie animal não produtor de alimentos para consumo humano.

8 — O titular da autorização de um BSV deve manter um registo, durante cinco anos, com os elementos referidos nas alíneas a), b), c) e d) do n.º 4 e com o nome do médico veterinário responsável pelo BSV e requisitante, incluindo a data de fornecimento.

9 — O director-geral de Veterinária pode determinar normas complementares respeitantes à colheita, importação, controlo de qualidade, armazenamento, conservação, transporte, publicidade, rotulagem e utilização de sangue ou plasma animal e de componentes sanguíneos.

Artigo 129.º

Disposições transitórias

1 — Os BSV e os LPVR que se encontrem em funcionamento à data da entrada em vigor do presente decreto-lei dispõem do prazo de 90 dias a partir da mesma para requerer a respectiva autorização.

2 — Os pedidos de AIM que se encontrem em tramitação à data de entrada em vigor do presente decreto-lei seguem as normas da legislação vigente à data do requerimento.

Artigo 130.º

Alteração ao Decreto-Lei n.º 151/2005, de 30 de Agosto

Os artigos 11.º, 17.º, 26.º e 27.º do Decreto-Lei n.º 151/2005, de 30 de Agosto, passam a ter a seguinte redacção:

«Artigo 11.º

[...]

1 — A receita deve obedecer às seguintes condições:

- a) Ser emitida em triplicado, destinando-se o original ao fabricante ou distribuidor autorizado, o duplicado ao

detentor dos animais e o triplicado ao médico veterinário prescriptor;

b) Tem a validade máxima de 30 dias a contar da data da sua emissão;

c)

d)

e)

f)

2 — O fabricante ou o distribuidor autorizado devem, no prazo de 10 dias, assegurar o registo das receitas para alimento medicamentoso.

3 —

4 —

Artigo 17.º

Deslocação ou abate de animais sujeitos a tratamento

1 — São interditos a deslocação, a alteração de detentor ou o abate de animais durante o tratamento ou antes do final do intervalo de segurança fixado para o mesmo.

2 — Em derrogação do disposto no número anterior, a deslocação, alteração de detentor ou abate de animais pode verificar-se em situações justificadas por entidade oficial ou por médico veterinário, designadamente por razões de bem-estar animal, de ordem humanitária ou sanitária, e desde que o duplicado ou cópia da receita para alimento medicamentoso ou uma declaração da entidade oficial ou do médico veterinário acompanhe o(s) animal(is) até ao seu destino e seja entregue ao novo detentor ou no local de abate.

3 — O cumprimento das exigências previstas nos números anteriores é da responsabilidade do detentor dos animais.

4 — *(Revogado.)*

5 — *(Revogado.)*

Artigo 26.º

[...]

1 — Os modelos de receita de alimento medicamentoso para animais (RAMA) e de vinheta são aprovados por portaria do membro do Governo responsável pela área da agricultura.

2 — *(Revogado.)*

Artigo 27.º

Edição e distribuição da receita e vinheta

1 — A RAMA e a vinheta são editadas e distribuídas pela DGV.

2 — A Ordem dos Médicos Veterinários pode ser autorizada a editar e distribuir a RAMA e a vinheta, mediante a celebração de protocolo com a DGV.

3 — O preço de venda dos documentos referidos nos números anteriores é anualmente fixado por despacho de director-geral de Veterinária, a publicar até ao final do ano para efeitos de aplicação no ano seguinte, constituindo receita da entidade que editar e distribuir as mesmas.

4 — Em caso de extravio, inutilização ou destruição, total ou parcial, dos documentos referidos nos n.ºs 1 e 2, o médico veterinário deve comunicar tal facto à DGV, no prazo máximo de cinco dias, indicando as circunstâncias em que o mesmo ocorreu.»

Artigo 131.º

Norma revogatória

1 — São revogados os seguintes diplomas:

- a) Decreto-Lei n.º 146/97, de 11 de Junho;
- b) Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho;
- c) Decreto-Lei n.º 232/99, de 24 de Junho, na parte aplicável aos medicamentos veterinários objecto do presente decreto-lei;
- d) Decreto-Lei n.º 245/2000, de 29 de Setembro;
- e) Decreto-Lei n.º 263/2002, de 25 de Novembro;
- f) Decreto-Lei n.º 185/2004, de 29 de Julho;
- g) Decreto-Lei n.º 175/2005, de 25 de Outubro;
- h) artigos 6.º e 11.º do Decreto-Lei n.º 185/2005, de 4 de Novembro;
- i) Portaria n.º 900/98, de 14 de Outubro;
- j) Portaria n.º 901/98, de 14 de Outubro.

2 — São ainda revogados, à data da entrada em vigor das correspondentes normas regulamentares previstas no presente decreto-lei, os seguintes diplomas:

- a) Portaria n.º 124/99, de 17 de Fevereiro;
- b) Portaria n.º 1159/2005, de 17 de Novembro;
- c) Despacho n.º 6797/2006, publicado no *Diário da República*, 2.ª série, de 27 de Março de 2006.

Artigo 132.º

Entrada em vigor

O presente decreto-lei entra em vigor no prazo de 60 dias após a data da sua publicação.

ANEXO I

Resumo das características do medicamento veterinário

Para além de outras exigidas por lei, o RCMV inclui as seguintes informações, pela ordem seguinte:

- 1 — Nome do medicamento veterinário, seguido de dosagem e da forma farmacêutica;
- 2 — Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e em componentes do excipiente cujo conhecimento é essencial para uma correcta administração do medicamento veterinário, de acordo com as respectivas denominações comuns ou químicas;
- 3 — Forma farmacêutica;
- 4 — Informações clínicas:
 - 4.1 — Espécie(s) alvo;
 - 4.2 — Indicação(ões) especificando as espécie(s) alvo;
 - 4.3 — Contra-indicações;
 - 4.4 — Advertência(s) especial(ais) para cada espécie alvo, se necessário;
 - 4.5 — Precauções especiais de utilização, incluindo precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais;
 - 4.6 — Reacções adversas (frequência e gravidade);
 - 4.7 — Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos;
 - 4.8 — Interações medicamentosas e outras formas de interacção;
 - 4.9 — Posologia, modo e via(s) de administração;
 - 4.10 — Sobredosagem, incluindo sintomas, medidas de emergência e antídotos, se necessário;
 - 4.11 — Intervalo de segurança, mesmo que seja 0, para as espécies animais produtoras de alimentos para consumo

humano, para todas as espécies em causa e para os diferentes géneros alimentícios afectados (carne e vísceras, leite, ovos e mel);

- 5 — Propriedades farmacológicas ou imunológicas:
 - 5.1 — Propriedades farmacodinâmicas;
 - 5.2 — Propriedades farmacocinéticas;
 - 5.3 — Impacte ambiental;
- 6 — Informações farmacêuticas:
 - 6.1 — Lista de excipientes;
 - 6.2 — Incompatibilidades;
 - 6.3 — Prazo de validade antes e, se necessário, após reconstituição do medicamento veterinário ou após a primeira abertura do acondicionamento primário, quando for caso disso;
 - 6.4 — Precauções especiais de conservação;
 - 6.5 — Natureza e composição do acondicionamento primário;
 - 6.6 — Precauções especiais para a eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou de desperdícios derivados da utilização desses medicamentos, caso existam;
 - 7 — Nome ou designação social e endereço do titular da AIM;
 - 8 — Número(s) da AIM;
 - 9 — Data da primeira autorização ou data de renovação da autorização;
 - 10 — Data de revisão do texto.

ANEXO II

Rotulagem e folheto informativo

A — Rotulagem

I — Salvo disposição legal em contrário, a rotulagem do acondicionamento secundário e do acondicionamento primário dos medicamentos veterinários deve conter as seguintes informações:

- 1 — Nome do medicamento veterinário, seguido das suas dosagens, forma farmacêutica e espécie(s) alvo, devendo ainda ser incluída a denominação comum se o medicamento contiver apenas uma substância activa e a sua designação for um nome de fantasia;
- 2 — Composição qualitativa e quantitativa das substâncias activas por unidade de administração, volume ou peso, determinados segundo a forma de administração, devendo utilizar-se as denominações comuns, sempre que existam;
 - 2.1 — Lista de excipientes com acção ou efeito notório cujo conhecimento seja necessário para a utilização conveniente do medicamento veterinário, devendo ser indicados todos os excipientes, designadamente, no caso de preparações injectáveis, preparações de aplicação tópica ou colírios;
 - 3 — A forma farmacêutica;
 - 4 — Apresentação e conteúdo em peso, volume ou número de unidades;
 - 5 — Espécie(s) alvo;
 - 6 — Indicação(ões);
 - 7 — Modo e, se necessário, a(s) via(s) de administração;
 - 8 — Intervalo de segurança, mesmo que seja 0, para as espécies animais produtoras de alimentos para consumo humano, para todas as espécies em causa e para os diferentes géneros alimentícios afectados (carne e vísceras, leite, ovos e mel);
 - 9 — Advertência(s) especial(ais), se necessário;
 - 10 — Prazo de validade antes e, se necessário, após a reconstituição do medicamento veterinário ou após a

primeira abertura do acondicionamento primário, quando for caso disso;

11 — Precauções especiais de conservação, se necessário;

12 — Precauções especiais de eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou dos seus desperdícios, consoante o caso, fazendo referência ao sistema apropriado de eliminação;

13 — A menção «USO VETERINÁRIO» impressa de forma destacada, em fundo verde;

14 — A menção «Manter fora do alcance e da vista das crianças»;

15 — Nome ou designação social e endereço do titular da autorização ou registo e, se for caso disso, do seu representante local e ou distribuidor;

16 — Número da AIM;

17 — Número do lote de fabrico;

18 — Classificação do medicamento veterinário nos termos do n.º 1 do artigo 72.º;

19 — A menção «Antes de utilizar leia o folheto informativo», se for caso disso;

20 — A menção «USO EXTERNO», impressa em fundo vermelho, se for caso disso;

21 — Quaisquer informações essenciais para a protecção da saúde e da segurança, precauções especiais relativas à utilização e quaisquer outras advertências resultantes de ensaios clínicos e outros ou da experiência obtida durante a utilização do medicamento veterinário desde a sua introdução no mercado.

II — O acondicionamento secundário dos medicamentos veterinários deve apresentar ainda o nome do medicamento veterinário, na medida do possível, com os elementos previstos na alínea *a*) do n.º 1 em braille.

III — Os medicamentos veterinários genéricos devem ser identificados pelo seu nome, seguido da dosagem, da forma farmacêutica, da(s) espécie(s) alvo e da sigla «MVG», que devem constar do seu acondicionamento secundário.

IV — Quando contidos em acondicionamentos secundários, os pequenos acondicionamentos primários devem, sob a forma de fita contentora, incluir, pelo menos, as seguintes menções:

1 — Nome do medicamento veterinário;

2 — Composição quantitativa da(s) substância(s) activa(s);

3 — Conteúdo em peso, volume ou número de unidades;

4 — Via(s) de administração e posologia, sempre que possível;

5 — Intervalo de segurança;

6 — Número do lote de fabrico;

7 — Prazo de validade antes e, se necessário, após a reconstituição do medicamento veterinário ou após a primeira abertura do acondicionamento primário, quando for caso disso;

8 — «USO VETERINÁRIO» (em maiúsculas ou em fundo verde);

9 — Número da AIM;

10 — Nome do titular da autorização ou registo;

11 — Advertências especiais ou a menção «Antes de utilizar leia o folheto informativo», se for caso disso;

12 — Classificação do medicamento veterinário, nos termos do n.º 1 do artigo 72.º

V — Nas ampolas, *blisters* ou fitas contentoras de outros pequenos acondicionamentos primários contendo uma dose unitária devem incluir as seguintes menções:

1 — Nome do medicamento veterinário;

2 — Nome do titular da autorização ou registo;

3 — Prazo de validade;

4 — Número do lote de fabrico;

5 — «USO VETERINÁRIO» (em maiúsculas ou em fundo verde);

6 — Conteúdo em peso, volume ou unidade;

7 — Via(s) de administração;

8 — Número da AIM.

VI — Quando os pequenos acondicionamentos primários não poderem mencionar algumas das informações previstas nos números anteriores, podem, a título excepcional e mediante justificação fundamentada e autorização do director-geral de Veterinária, incluí-las no acondicionamento secundário.

VII — Quando não haja acondicionamento secundário, todas as informações que nele deviam constar devem ser mencionadas no acondicionamento primário.

VIII — No caso de existir mais de uma dosagem do mesmo medicamento veterinário na mesma forma farmacêutica, ou formas farmacêuticas diferentes em dosagens distintas ou não do mesmo medicamento veterinário, a rotulagem deve apresentar-se de forma devidamente diferenciada por forma a evitar erros de utilização, devendo, nomeadamente, o acondicionamento secundário indicar obrigatoriamente a dosagem a que se refere, utilizando cor diferente ou caracteres diferentes dos utilizados para a identificação das restantes dosagens de modo a garantir a fácil diferenciação.

B — Folheto informativo

O folheto informativo de um medicamento veterinário é elaborado em conformidade com o RCMV e deve incluir, pela ordem indicada, as seguintes informações:

1 — Nome e endereço do titular da AIM e do titular da autorização de fabrico responsável pela libertação do lote, se forem;

2 — Nome do medicamento veterinário seguido da dosagem, forma farmacêutica e espécie(s) alvo, devendo ainda ser incluída a denominação comum se o medicamento contiver apenas uma substância activa e a sua designação for um nome de fantasia;

3 — Composição qualitativa e quantitativa das substâncias activas por unidade de administração, volume ou peso, determinados segundo a forma de administração, devendo utilizar-se as denominações comuns, sempre que existam.

3.1 — Lista de excipientes com acção ou efeito notório cujo conhecimento seja necessário para a utilização conveniente do medicamento veterinário, devendo ser indicados todos os excipientes, designadamente, no caso de preparações injectáveis, preparações de aplicação tópica ou colírios;

4 — Indicação(ões);

5 — Contra-indicações;

6 — Descrição das reacções adversas que podem surgir com a normal utilização do medicamento veterinário bem como as medidas a adoptar e comunicações a efectuar;

7 — Espécie(s) alvo;

8 — Posologia em função da espécie, modo e via(s) de administração, incluindo, nomeadamente, a frequência da administração e indicando, se necessário, o momento em que o medicamento veterinário pode ou deve ser administrado e a duração do tratamento quando deva ser limitado;

9 — Instruções com vista a uma utilização correcta;

10 — Intervalo de segurança, mesmo que seja 0, para as espécies animais produtoras de alimentos para consumo humano, para todas as espécies em causa e para os diferentes géneros alimentícios afectados (carne e vísceras, leite, ovos e mel);

11 — Precauções especiais de conservação, incluindo advertência para o desrespeito dos prazos de validade, e indicação dos principais sinais visíveis de deterioração do medicamento veterinário, quando for caso disso;

12 — Advertência(s) e precaução(ões) especial(ais):

12.1 — Advertência(s) para cada espécie alvo, se necessário;

12.2 — Precauções especiais para a utilização em animais;

12.3 — Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento veterinário aos animais;

12.4 — Utilização durante a gestação, a lactação e a postura de ovos;

12.5 — Interações medicamentosas e outras formas de interacção;

12.6 — Sobredosagem, incluindo sintomas, medidas de emergência e antídotos, se necessário;

12.7 — Incompatibilidades;

13 — Precauções especiais de eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou dos seus desperdícios, consoante o caso, fazendo referência ao sistema apropriado de eliminação;

14 — Data da última aprovação do folheto informativo;

15 — Outras informações relevantes, nomeadamente:

15.1 — Propriedades farmacológicas ou imunológicas;

15.2 — Representante local e ou distribuidor, se for caso disso;

15.3 — Data da aprovação ou da última revisão aprovada do folheto informativo.

ANEXO III

Ensaio analítico, farmacotoxicológico e clínico dos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários

Introdução e princípios gerais

1 — Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos dos artigos 4.º, 8.º, 28.º e 29.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e atender às normas publicadas pela Comissão nas *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*, vol. 6B, «Informações aos requerentes, medicamentos veterinários, apresentação e conteúdo do dossier».

2 — Ao constituírem o processo de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem atender ao estado actual dos conhecimentos no domínio veterinário e às normas científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários, publicadas pela Agência Europeia de Medicamentos, e a outras normas farmacêuticas comunitárias publicadas pela Comissão nos vários volumes das *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*.

3 — No que respeita aos medicamentos veterinários que não constituem medicamentos veterinários imunológicos, são aplicáveis, no âmbito da parte do processo relativo à qualidade (testes físico-químicos, biológicos e microbiológicos), todas as monografias pertinentes, incluindo as

monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.

4 — No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos, são aplicáveis, no âmbito das partes do processo relativas à qualidade, segurança e eficácia, todas as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.

5 — O processo de fabrico deve respeitar os requisitos da Portaria n.º 1048/2008, de 16 de Setembro, que estabelece os princípios e normas das boas práticas de fabrico de medicamentos veterinários, bem como os princípios e as normas das boas práticas de fabrico publicados pela Comissão no vol. 4 das *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*.

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

7 — Os ensaios farmacológicos, toxicológicos, de resíduos e de segurança devem ser realizados em conformidade com as disposições relativas às boas práticas de laboratório estabelecidas nas Directivas n.ºs 2004/10/CE e 2004/9/CE, ambas do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de Fevereiro.

8 — Todas as experiências com animais devem decorrer em conformidade com o Decreto-Lei n.º 129/92, de 6 de Julho.

9 — De forma a monitorizar a avaliação risco/benefício, devem ser enviadas à DGV quaisquer novas informações que não constem do pedido inicial e todas as informações de farmacovigilância.

10 — Após a concessão de autorização de introdução no mercado, qualquer alteração do conteúdo do processo deve ser apresentada à DGV de acordo com o disposto no Regulamento (CE) n.º 1234/2008.

11 — O processo deve conter a avaliação do risco ambiental associado à libertação de medicamentos veterinários que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados (OGM) na acepção da alínea b) do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril. A informação deve ser apresentada de acordo com o disposto no referido decreto-lei.

12 — No caso de pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários destinados a espécies e indicações terapêuticas que representem segmentos de mercado restritos, pode ser adoptado uma abordagem mais flexível. Em tais casos, importa ter em conta as normas e ou os pareceres científicos relevantes.

13 — O presente anexo está dividido em quatro títulos:

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

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

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

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

TÍTULO I

Requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos veterinários imunológicos

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

PARTE 1

Resumo do processo**A — Informações administrativas**

A documentação administrativa a fornecer aquando da submissão de um pedido de autorização de introdução no mercado deve cumprir o disposto no artigo 5.º do presente decreto-lei bem como o despacho n.º 25922/2008, de 16 de Outubro, que estabelece as normas que definem as instruções relativas à apresentação dos pedidos de AIM de medicamentos veterinários, bem como das respectivas alterações e renovações ou reavaliações, por procedimento nacional, descentralizado ou por reconhecimento mútuo.

B — Resumo das características do medicamento veterinário, rotulagem e folheto informativo

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento veterinário em conformidade com o anexo I do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante, e uma proposta de texto de rotulagem para o acondicionamento primário, secundário e folheto informativo, sempre que este for exigido nos termos do anexo II do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante.

C — Relatórios de perito

1 — Em conformidade com o artigo 9.º, devem ser fornecidos relatórios de perito.

2 — Estes resumos pormenorizados e críticos respeitantes aos resultados dos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos (qualidade), dos ensaios de segurança e de resíduos (segurança), dos ensaios pré-clínicos e clínicos (eficácia) e dos ensaios relativos à avaliação do potencial risco da utilização do medicamento veterinário para o ambiente, devem:

— Ser elaborados tendo em conta o estado actual dos conhecimentos científicos;

— Conter uma avaliação dos vários testes e ensaios que constituem o processo de autorização de introdução no mercado e abordar todos os aspectos pertinentes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário;

— Expor circunstanciadamente os resultados dos testes e ensaios apresentados, bem como referências bibliográficas precisas;

— Resumir num apêndice tanto quanto possível sob a forma de tabelas ou gráficos todos os dados importantes;

— Conter referências precisas à informação incluída na documentação de base;

— Ser assinados e datados e conter em anexo informação sobre as habilitações, formação e experiência profissional do autor e conter uma declaração da relação profissional entre o autor e o requerente.

3 — Caso a substância activa tenha sido incluída num medicamento para uso humano autorizado em conformidade com os requisitos do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, o resumo geral da qualidade previsto pode substituir o resumo no que se refere à documentação relacionada com a substância activa ou o medicamento, conforme adequado. Caso a autoridade competente tenha comunicado publicamente que a informação química, farmacêutica e biológica/microbiológica respeitante ao produto acabado só poderá ser incluída no processo sob a forma de documento técnico comum (DTC), o resumo pormenorizado e crítico relativo aos resultados dos ensaios farmacêuticos pode ser apresentado sob a forma de resumo geral da qualidade.

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

PARTE 2

Informação farmacêutica (físico-química, biológica ou microbiológica) (qualidade)**Princípios e requisitos básicos**

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força das alíneas i) e j) do n.º 3 do artigo 5.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

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

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

Os procedimentos de ensaio devem respeitar os critérios de análise e de controlo da qualidade dos materiais de base e do produto acabado e ter em conta as normas e os requisitos estabelecidos.

Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Todos os procedimentos analíticos devem adequar-se aos conhecimentos científicos existentes aquando da apresentação do processo 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 reproduzíveis em testes de controlo efectuados a pedido das autoridades competentes; quaisquer materiais 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.

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

Se a substância activa tiver sido incluída num medicamento para uso humano autorizado em conformidade com o disposto no Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de Agosto, as informações químicas, farmacêuticas e biológicas/microbiológicas previstas naquele diploma podem substituir a documentação relativa à substância activa ou ao produto acabado, conforme o caso.

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

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

A — Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

1 — Composição qualitativa. — Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento, a designação ou descrição de:

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

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

2 — Terminologia habitual. — Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos veterinários, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea *a*) do n.º 3 do artigo 5.º:

— No que respeita aos componentes constantes da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados membros, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;

— No que respeita a outros componentes, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exacta; os componentes que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exacta devem ser descritos através de uma menção da origem e do modo como foram preparados, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

— No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pelo Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração.

3 — Composição quantitativa.

3.1 — Por forma a especificar a composição quantitativa das substâncias activas dos medicamentos, importa, dependendo da forma 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 substância activa.

Devem ser especificadas as unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso a OMS tenha definido uma dada unidade internacional de actividade biológica, deve ser utilizada a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de actividade biológica deve ser expressa por forma a veicular informação inequívoca sobre a actividade da substância utilizando, se aplicável, unidades da Farmacopeia Europeia.

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

Há ainda que acrescentar a esta informação, no que diz respeito:

— Às preparações injectáveis, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contida no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável, se aplicável após reconstituição;

— Aos medicamentos administrados em gotas, a massa ou unidades de actividade biológica de cada substância activa contidas em cada gota ou no número de gotas correspondente a 1 ml ou a 1 g da preparação;

— Aos xaropes, emulsões, granulados e outras formas farmacêuticas que envolvam medidas, a massa ou unidade de actividade biológica de cada substância activa por medida.

3.2 — As substâncias activas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser descritas quantitativamente através da respectiva massa total e, se necessário ou pertinente, através da massa das fracções activas da molécula.

3.3 — No que respeita aos medicamentos com uma substância activa objecto de um primeiro pedido de autorização de introdução no mercado num dos Estados membros, a composição quantitativa das substâncias activas que sejam sais ou hidratos deve ser sistematicamente expressa em termos da massa das fracções activas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos posteriormente autorizados nos Estados membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância activa.

4 — Desenvolvimento galénico. — A escolha da composição, constituintes, acondicionamento primário, ou outro acondicionamento eventualmente existente, acondicionamento secundário e a função prevista dos excipientes no produto acabado, bem como o método de fabrico do produto acabado, devem ser justificadas e apoiadas por dados científicos no domínio do desenvolvimento do medicamento.

Deve ser indicada e justificada a sobrecarga no fabrico.

Deve demonstrar-se que as características microbiológicas (pureza microbiológica e actividade antimicrobiana) e

as instruções de utilização são adequadas para a utilização prevista do medicamento veterinário, tal como especificada no processo de pedido de autorização de introdução no mercado.

B — Descrição do processo de fabrico

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

A descrição do processo de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea *h*) do n.º 3 do artigo 5.º do presente diploma, deve ser redigida de modo a descrever adequadamente a natureza das operações utilizadas.

Para este efeito, deve incluir, no mínimo:

— A menção das diversas fases de fabrico, para que se possa apreciar se os processos empregues na obtenção das formas farmacêuticas são susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes;

— No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adoptadas para garantir a homogeneidade do produto acabado;

— A fórmula real de fabrico e 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 sobrecarga;

— Indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, bem como dos limites aplicados, sempre que outros elementos constantes dos documentos justificativos do pedido comprovem a necessidade da realização desses testes para o controlo da qualidade do produto acabado;

— Estudos experimentais de validação do processo de fabrico e, se for o caso, um plano de validação do processo para os lotes à escala de produção;

— No que respeita aos produtos esterilizados, caso sejam utilizadas condições de esterilização que não constem das farmacopeias, informações sobre os processos de esterilização e ou de assepsia utilizados.

C — Controlo das matérias-primas

1 — Requisitos gerais. — Para efeitos da presente secção, entende-se por matérias-primas o conjunto dos componentes do medicamento e, se necessário, do recipiente, referidos no n.º 1 da secção A.

O processo deve incluir as especificações e informações sobre os testes a efectuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes das matérias-primas.

Os testes de rotina a efectuar em cada lote das matérias-primas devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado.

Caso se utilizem testes que não constem de uma farmacopeia, tal deve ser justificado mediante a demonstração de que as matérias-primas cumprem os critérios de qualidade dessa farmacopeia.

Caso a Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos (EDQM) tenha emitido um certificado de conformidade para uma matéria-prima, substância activa ou excipiente, esse certificado constituirá a referência à monografia pertinente da Farmacopeia Europeia.

Se for feita referência a um certificado de conformidade, o fabricante garantirá por escrito ao requerente que o pro-

cesso de fabrico não foi modificado desde a concessão do certificado de conformidade pela EDQM.

Devem ser apresentados certificados de análise das matérias-primas a fim de demonstrar o cumprimento da especificação definida.

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

No caso de uma substância activa bem definida, o seu fabricante ou o requerente podem tomar medidas para que constem de um documento separado, denominado «*dossier* principal da substância activa», o qual é enviado directamente à DGV pelo fabricante dessa mesma substância, onde consta o seguinte:

- a) Uma descrição pormenorizada do processo de fabrico;
- b) Uma descrição do controlo de qualidade durante o fabrico;
- c) Uma descrição do processo de validação.

Neste caso, o fabricante deve, porém, fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento veterinário. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem o informar.

Devem ser fornecidos à DGV documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração; esses documentos e elementos justificativos devem igualmente ser fornecidos ao requerente na medida em que digam respeito à sua parte do *dossier* principal da substância activa.

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

i) As informações sobre o processo de fabrico devem incluir uma descrição do processo de fabrico da substância activa que representa o compromisso do requerente em fabricar a substância activa. Devem indicar-se todas as matérias necessárias para fabricar a(s) substância(s) activa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada matéria.

Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas matérias, bem como informações que demonstrem que as matérias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam.

ii) As informações sobre o controlo da qualidade devem abranger os testes (incluindo critérios de aceitabilidade) realizados em cada fase crítica, a informação sobre a qualidade e o controlo dos produtos intermédios e os estudos de validação e ou avaliação do processo, conforme adequado. Devem conter também dados de validação dos métodos analíticos aplicados à substância activa, se for o caso.

iii) As informações sobre impurezas devem indicar as impurezas previsíveis, bem como os níveis e a natureza das impurezas observadas. Devem também conter informação sobre a segurança dessas impurezas, se pertinente.

iv) No caso dos medicamentos veterinários biotecnológicos, os dados relativos à estrutura molecular devem incluir a sequência esquemática de aminoácidos e a massa molecular relativa.

1.1.1 — Substâncias activas constantes das farmacopeias. — As monografias gerais e específicas da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todas as substâncias activas que dela constem.

Considera-se satisfeito o n.º 3, alínea *i*), do artigo 5.º se os componentes preencherem os requisitos da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um dos Estados membros. Neste caso, a descrição dos métodos e procedimentos de análise pode ser substituída em cada secção relevante por uma referência adequada à farmacopeia em questão.

Caso a especificação constante de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou de uma farmacopeia nacional de um Estado membro não seja suficiente para garantir a qualidade da substância, a DGV pode pedir especificações mais adequadas ao requerente, incluindo limites aplicáveis a impurezas específicas, com procedimentos de ensaio validados.

A DGV deve informar desse facto as autoridades responsáveis pela farmacopeia em questão. O titular da autorização de introdução do medicamento no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis pela referida farmacopeia elementos relativos à insuficiência alegada, bem como as especificações adicionais utilizadas.

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

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

1.1.2 — Substâncias activas que não constam de qualquer farmacopeia. — As substâncias que não constam de qualquer farmacopeia devem ser descritos numa monografia que abranja os seguintes pontos:

a) Denominação da substância, em conformidade com o disposto no n.º 2 da secção A, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;

b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na Farmacopeia Europeia, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente os relativos à estrutura molecular. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respectivo processo de fabrico, a descrição deve ser suficientemente pormenorizada de modo a caracterizar a substância que é constante quer na sua composição quer nos seus efeitos;

c) Métodos de identificação, descritos através de todas as técnicas utilizadas na produção da substância e nos testes que se devem efectuar por rotina;

d) Testes de pureza, descritos para cada uma das impurezas previsíveis, nomeadamente as susceptíveis de provocar efeitos nocivos e, se necessário, as que, atendendo à associação de substâncias a que o pedido se refere, possam afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos;

e) Descrição dos testes e limites aplicados a fim de controlar os parâmetros relevantes para o produto acabado, como, por exemplo, dimensão das partículas e esterilidade, e validação dos métodos, se pertinente;

f) No que respeita às substâncias complexas de origem vegetal ou animal, importa distinguir entre situações em que múltiplos efeitos farmacológicos tornem necessário o controlo químico, físico ou biológico dos principais constituintes e situações que envolvam substâncias com um ou mais grupos de princípios com actividade análoga para os quais seja aceitável um método global de ensaio.

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

1.1.3 — Características físico-químicas susceptíveis de afectar a biodisponibilidade. — Caso as substâncias activas, incluídas ou não nas farmacopeias, determinem a biodisponibilidade do medicamento veterinário, a sua descrição geral deve abranger as informações que se seguem:

- Forma cristalina e coeficientes de solubilidade;
- Dimensão das partículas, se aplicável após pulverização;
- Estado de hidratação;
- Coeficiente de partição óleo/água;
- Valores *pK/pH*.

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

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

Os excipientes devem estar em conformidade com os requisitos da monografia pertinente da Farmacopeia Europeia. Na sua falta, pode ser feita referência à farmacopeia de um Estado membro. Caso esta não inclua tal monografia, pode ser feita referência à farmacopeia de um país terceiro. Neste último caso, é necessário demonstrar a conformidade desta monografia.

Os requisitos da monografia podem ser completados, se for o caso, por testes adicionais destinados a controlar parâmetros como a dimensão das partículas, a esterilidade e os solventes residuais. Quando não exista uma monografia de uma farmacopeia, deve ser proposta e fundamentada uma especificação. Devem cumprir-se os requisitos aplicáveis às especificações das substâncias activas indicados no n.º 1.1.2, alíneas *a*) a *e*). É necessário descrever os métodos propostos e apresentar a respectiva validação.

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

As matérias corantes devem obedecer aos critérios de pureza estabelecidos no Decreto-Lei n.º 193/2000, de 18 de Agosto.

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

1.3 — Recipientes e sistemas de fecho.

1.3.1 — Substância activa. — Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente da substância activa e o

seu sistema de fecho. O nível de informação necessário depende do estado físico (líquido, sólido) da substância activa.

1.3.2 — Produto acabado. — Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente do produto acabado e o seu sistema de fecho. O nível de informação necessário depende da via de administração do medicamento veterinário, do estado físico (líquido, sólido), da forma farmacêutica e da dosagem. O material de acondicionamento deve cumprir os requisitos da monografia pertinente da Farmacopeia Europeia. Na sua falta, pode ser feita referência à farmacopeia de um Estado membro. Caso esta não inclua tal monografia, pode ser feita referência à farmacopeia de um país terceiro. Neste último caso, é necessário demonstrar a conformidade desta monografia.

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

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

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

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

1.4 — Substâncias de origem biológica. — Caso no fabrico de medicamentos veterinários se utilizem materiais como microrganismos, tecidos de origem quer vegetal quer animal, células e fluidos (incluindo sangue) de origem humana ou animal ou estruturas celulares biotecnológicas, é necessário descrever e documentar a origem e o historial das referidas matérias-primas.

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

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

Os materiais utilizados para a semente, os bancos de células, a mistura de fracções de soro, assim como os materiais que lhes deram origem, sempre que possível, devem ser analisados por forma a comprovar a ausência de agentes estranhos.

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

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

Deve ser fornecida documentação que demonstre que os materiais para semente, as células-semente, os lotes de soro e outras matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de EET cumprem o disposto na norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias

espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como na monografia correspondente da Farmacopeia Europeia. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde, acompanhados de uma referência à monografia pertinente da Farmacopeia Europeia.

D — Testes de controlo efectuados nas fases intermédias do processo de fabrico

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

Estes testes são indispensáveis para verificar a conformidade do medicamento veterinário com a respectiva fórmula caso o requerente proponha, a título excepcional, um método analítico para o ensaio do produto acabado que não abranja o doseamento de todas as substâncias activas (ou de todos os componentes do excipiente a que se apliquem os mesmos requisitos que para as substâncias activas).

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

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

E — Testes de controlo do produto acabado

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

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

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

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

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

1 — Características gerais do produto acabado. — Os testes do produto acabado devem incluir sempre alguns dos testes das características gerais de um produto. Estes testes, se aplicável, abrangem a verificação das massas médias e dos desvios máximos, testes mecânicos, físicos e microbiológicos, características organolépticas e características físicas, como a densidade, *pH*, índice de refração, etc. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância. Caso não figurem na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um Estado membro, as condições do teste, o equipamento/aparelhagem e as normas utilizadas devem ser descritos pormenorizadamente; deve proceder-se do mesmo modo caso não sejam aplicáveis os métodos prescritos nas referidas farmacopeias.

Além disso, salvo justificação em contrário, as formas farmacêuticas sólidas a administrar por via oral devem ser submetidas a estudos *in vitro* relativos à libertação e velocidade de dissolução da ou das substâncias activas. Estes estudos devem também efectuar-se para outras formas de administração caso a DGV o considere necessário.

2 — Identificação e doseamento da(s) substância(s) activa(s). — A identificação e o doseamento da(s) substância(s) activa(s) devem efectuar-se quer numa amostra representativa do lote de produção quer num dado número de unidades de dose analisadas separadamente.

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

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

Em determinados casos que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de substâncias activas presentes em grande número ou em quantidades extremamente reduzidas careça de análises delicadas e dificilmente executáveis em cada lote de produção, pode omitir-se o doseamento de uma ou mais substâncias activas no produto acabado, sob condição expressa de tais doseamentos se efectuarem nas fases intermédias do processo de produção. Esta técnica simplificada não se aplica à caracterização das substâncias em causa. Deve ser suplementada por um método de avaliação quantitativa que permita a verificação por parte da DGV da conformidade do medicamento com a respectiva especificação após a sua introdução no mercado. Caso os métodos físico-químicos não proporcionem informação adequada sobre a qualidade do produto, é obrigatório o ensaio da actividade biológica *in vivo* ou *in vitro*. O referido ensaio deve, sempre que possível, envolver materiais de referência e análises estatísticas que permitam calcular limites de confiança. Caso não se possam efectuar no produto acabado, estes testes podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo do fabrico.

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

Caso os elementos constantes da secção B comprovem ter sido utilizada, no fabrico do medicamento, uma sobrecarga significativa em termos da substância activa, ou caso os dados de estabilidade indiquem que a dosagem da substância activa diminui durante a armazenagem, a descrição dos testes de controlo do produto acabado deve

abranger, quando aplicável, o estudo químico e, se necessário, tóxico-farmacológico das alterações sofridas pela referida substância e eventualmente a caracterização ou doseamento dos produtos de degradação.

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

4 — Ensaio de segurança. — Para além dos testes tóxico-farmacológicos apresentados com o pedido de autorização de introdução no mercado, os dados analíticos devem incluir informações relativas aos testes de segurança, como os de esterilidade, endotoxinas bacterianas, efeitos pirogénicos e tolerância local no animal, sempre que estes testes sejam efectuados por rotina, a fim de verificar a qualidade do produto.

F — Ensaio de estabilidade

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

G — Outras informações

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

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

PARTE 3

Ensaio de segurança e de resíduos

Os elementos e documentos anexos ao pedido de autorização de introdução no mercado, tendo em conta o disposto na alínea *f*) e na subalínea *ii*) da alínea *j*) do n.º 3 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos seguintes.

A — Ensaio de segurança

CAPÍTULO I

Execução dos ensaios

A documentação respeitante à segurança deve demonstrar:

a) A potencial toxicidade do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis susceptíveis de serem observados nas condições de utilização previstas no animal; estes devem ser avaliados em função da gravidade do estado patológico em questão;

b) Os potenciais efeitos nocivos para o homem dos resíduos do medicamento veterinário ou substância presentes em géneros alimentícios provenientes de animais tratados, bem como os problemas suscitados pelos referidos resíduos no tratamento industrial dos géneros alimentícios;

c) Os riscos potenciais decorrentes da exposição do homem ao medicamento veterinário, por exemplo aquando da sua administração a animais;

d) Os potenciais riscos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário.

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

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

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

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

- Denominação comum internacional (DCI);
- Denominação IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry);
- Número CAS (Chemical Abstract Service);
- Classificação terapêutica, farmacológica e química;
- Sinónimos e abreviaturas;
- Fórmula estrutural;
- Fórmula molecular;
- Peso molecular;
- Grau de impureza;
- Composição qualitativa e quantitativa das impurezas;
- Descrição das propriedades físicas;
- Ponto de fusão;
- Ponto de ebulição;
- Pressão de vapor;
- Solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura;
- Densidade;
- Espectros de refração, rotação, etc.;
- Formulação do produto.

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

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

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

2.1 — Farmacodinâmica. — Devem ser fornecidas informações sobre o mecanismo de acção da(s) substância(s) activa(s), bem como sobre os efeitos farmacodinâmicos primários e secundários, de modo a contribuir para a com-

preensão de eventuais reacções adversas no âmbito dos estudos em animais.

2.2 — Farmacocinética. — Devem ser apresentados dados sobre o destino da substância activa e dos seus metabolitos nas espécies utilizadas nos estudos toxicológicos, abrangendo a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção dessa substância (ADME). Estes dados devem ser confrontados com as conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos sobre a relação dose/efeito a fim de determinar a exposição adequada. A comparação com os dados farmacocinéticos obtidos nos estudos realizados com as espécies alvo (parte 4, capítulo 1, subsecção A.2) deve ser integrada na parte 4 a fim de avaliar a importância dos resultados obtidos nos estudos toxicológicos em termos de toxicidade para as espécies alvo.

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

a) Ensaios de base necessários para todos os medicamentos veterinários novos destinados a animais utilizados na alimentação humana a fim de avaliar a segurança de quaisquer resíduos presentes nos alimentos para consumo humano;

b) Ensaios adicionais que possam ser necessários em razão de questões toxicológicas específicas, como as associadas à estrutura, grupo e modo de acção da(s) substância(s) activa(s);

c) Ensaios especiais que possam ajudar a interpretar os dados obtidos nos ensaios de base ou adicionais.

Os estudos devem ser efectuados com a(s) substância(s) activa(s) e não com o produto formulado. Se forem necessários estudos no produto formulado, há que ter em linha de conta o texto acima citado.

3.1 — Toxicidade por dose única. — Os estudos de toxicidade por dose única podem servir para prever:

— Os eventuais efeitos da sobredosagem aguda na espécie alvo;

— Os eventuais efeitos de uma administração accidental no homem;

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

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

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

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

No que respeita às substâncias farmacologicamente activas ou medicamentos veterinários destinados apenas a animais não utilizados na alimentação humana, considerar-se-á por via de regra suficiente um estudo de toxicidade por dose repetida numa espécie animal de experimentação.

Este estudo pode ser substituído por um estudo efectuado no animal alvo. A frequência e a via de administração, bem como a duração do estudo, devem ser seleccionadas tendo em conta as condições propostas para a utilização clínica. O investigador deve fundamentar o âmbito e a duração dos ensaios, bem como as dosagens escolhidas.

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

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

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

A avaliação dos efeitos tóxicos deve assentar na observação do comportamento e crescimento, em testes hematológicos e fisiológicos, especialmente os respeitantes aos órgãos excretores, e em relatórios de autópsia e respectivos dados histológicos.

O tipo e o âmbito de cada grupo de testes irá depender da espécie animal utilizada e dos conhecimentos científicos do momento.

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

3.3 — Tolerância nas espécies alvo. — Deve fornecer-se um resumo que inclua quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efectuados nas espécies alvo, normalmente com a formulação final, em conformidade com os requisitos previstos no capítulo 1, secção B, da parte 4. Devem especificar-se os estudos envolvidos, as doses em que a intolerância se verificou e as espécies e raças envolvidas. Devem igualmente especificar-se quaisquer alterações fisiológicas imprevistas. Os relatórios completos destes estudos devem ser inseridos na parte 4.

3.4 — Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento.

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

No que respeita às substâncias farmacologicamente activas ou aos medicamentos veterinários destinados a animais utilizados na alimentação humana, o estudo dos efeitos na reprodução deve ser um estudo de reprodução multigerações, concebido de forma a detectar quaisquer efeitos na reprodução dos mamíferos. Estes incluem efeitos na fertilidade de machos e fêmeas, acasalamento, concepção, implantação, capacidade de manter a gravidez até

ao termo, parição, lactação, sobrevivência, crescimento e desenvolvimento da descendência desde o nascimento até ao desmame, maturidade sexual e função reprodutiva subsequente da descendência na idade adulta.

Devem utilizar-se pelo menos três níveis de dose. A dose máxima deve ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos nocivos. A dose mais baixa não deverá produzir quaisquer efeitos tóxicos.

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

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

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

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

3.6 — Carcinogenicidade. — A necessidade de realização de ensaios de carcinogenicidade dependerá dos resultados dos testes de genotoxicidade, da relação estrutura-actividade e dos resultados dos testes de toxicidade sistémica que possam ser relevantes para as lesões neoplásicas nos estudos a longo prazo.

Deve tomar-se em consideração qualquer especificidade conhecida do mecanismo de toxicidade de determinada espécie, bem como quaisquer diferenças de metabolismo entre espécies de ensaio, espécies alvo e seres humanos.

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

3.7 — Excepções. — Caso um medicamento veterinário se destine a uso tópico, deve estudar-se a respectiva ab-

sorção sistémica nas espécies alvo. Se se comprovar que a referida absorção é insignificante, podem omitir-se os testes de toxicidade por dose repetida, os testes de toxicidade na função reprodutora e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

— Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a ingestão do medicamento veterinário pelo animal;

— Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a exposição do utilizador do medicamento veterinário por outras vias que não a cutânea;

— A substância activa ou os metabolitos possam estar presentes em géneros alimentícios obtidos a partir do animal tratado.

4 — Outros requisitos.

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

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

4.2 — Propriedades microbiológicas dos resíduos.

4.2.1 — Potenciais efeitos na flora intestinal humana. — O potencial risco microbiológico dos resíduos de compostos antimicrobianos para a flora intestinal humana deve ser investigado à luz das normas estabelecidas.

4.2.2 — Potenciais efeitos nos microrganismos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios. — Em determinados casos, pode ser necessário efectuar testes que determinem se os resíduos com actividade microbiológica são susceptíveis de interferir nos processos tecnológicos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios.

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

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

Os casos de resistência relevantes para a utilização clínica devem ser abordados em conformidade com a parte 4.

Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados transmitidos na parte 4.

5 — Segurança do utilizador. — Esta secção deve incluir uma análise dos efeitos apontados nas secções precedentes, estabelecendo uma correlação entres esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao medicamento, tendo em vista a formulação de advertências adequadas para a pessoa que administra o medicamento e outras medidas de gestão dos riscos.

6 — Avaliação do risco ambiental.

6.1 — Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados. — Deve ser efectuado um estudo do risco ambiental a fim de avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário, determinar os riscos associados a tais efeitos e identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. A primeira fase de avaliação é sempre efectuada. Os detalhes desta avaliação devem ser apresentados em conformidade com as normas estabelecidas. Devem indicar, nomeadamente, a possível exposição do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tendo em conta, em especial, os seguintes aspectos:

— Espécie a que se destina e ao tipo de utilização proposto;

— Método de administração, nomeadamente o grau provável de penetração directa do medicamento nos sistemas ambientais;

— Possível excreção do medicamento e suas substâncias activas e metabolitos relevantes para o ambiente por animais tratados e à persistência de tais excreções; à eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou dos desperdícios.

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

6.2 — Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados. — Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril.

CAPÍTULO II

Apresentação de elementos e documentos

O processo relativo aos ensaios de segurança deve incluir:

— Um índice de todos os estudos incluídos no processo;

— Uma declaração em como estão incluídas todas as informações conhecidas do requerente à data de apre-

sentação do pedido, independentemente de serem ou não favoráveis;

— A justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo;

— A fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo;

— Uma análise do possível contributo que eventuais estudos anteriores aos realizados em conformidade com as boas práticas laboratoriais nos termos da Directiva n.º 2004/10/CE possam oferecer no âmbito da avaliação global do risco.

O relatório de cada estudo inclui:

— Uma cópia do plano de estudo (protocolo);

— Uma declaração de conformidade com as boas práticas laboratoriais, se aplicável;

— Uma descrição dos métodos, aparelhos e materiais utilizados;

— Uma descrição e fundamentação do sistema de ensaio;

— Uma descrição dos resultados obtidos, suficientemente pormenorizada para que os mesmos possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor;

— Se aplicável, a análise estatística dos resultados e variância dos dados;

— Uma análise dos resultados, incluindo comentários sobre os níveis em que se verificaram efeitos observados e aqueles em que não se observaram efeitos, bem como sobre quaisquer constatações anormais;

— Uma descrição pormenorizada e uma análise aprofundada dos resultados do estudo sobre o perfil de segurança da substância activa e da sua relevância para a avaliação dos riscos potenciais dos resíduos para o homem.

B — Estudo dos resíduos

CAPÍTULO I

Execução dos ensaios

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

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

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

1) Indicar em que medida e durante quanto tempo os resíduos do medicamento veterinário ou dos seus metabolitos persistem nos tecidos edíveis do animal tratado ou no leite, ovos e ou mel dele provenientes;

2) Propor, de forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor de géneros alimentícios provenientes de animais tratados ou dificuldades no processamento industrial dos géneros alimentícios, intervalos de segurança realistas susceptíveis de serem observados em condições práticas de produção animal;

3) Certificar que os métodos analíticos utilizados no estudo da depleção de resíduos estão suficientemente va-

lidados de modo a fornecer as garantias necessárias de que os dados apresentados no que respeita aos resíduos são adequados como base para o estabelecimento de um intervalo de segurança.

2 — Metabolismo e cinética dos resíduos.

2.1 — Farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção). — Deve apresentar-se um resumo dos dados de farmacocinética, com referências aos estudos de farmacocinética nas espécies alvo, incluídos na parte 4. Não é necessário apresentar o relatório integral do estudo.

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

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

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

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

Devem descrever-se as vias de excreção do produto no animal.

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 intervalos de segurança.

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

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

Devem descrever-se as seguintes características:

- Especificidade;
- Exactidão;
- Precisão;
- Limiar de detecção;
- Limiar de quantificação;
- Exequibilidade e aplicabilidade em condições laboratoriais normais;
- Susceptibilidade às interferências;
- Estabilidade dos resíduos encontrados.

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

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

CAPÍTULO II

Apresentação de elementos e documentos

1 — Identificação do medicamento veterinário. — Deve ser fornecida a identificação do medicamento veterinário utilizado nos ensaios, nomeadamente:

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

O processo relativo aos ensaios de resíduos deve conter:

- Um índice de todos os estudos incluídos no processo;
- Uma declaração em como estão incluídas todas as informações conhecidas do requerente à data de apresentação do pedido, independentemente de serem ou não favoráveis;
- A justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo;
- A fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo;
- Uma análise do possível contributo que eventuais estudos anteriores aos realizados em conformidade com as boas práticas laboratoriais nos termos da Directiva n.º 2004/10/CE possam oferecer no âmbito da avaliação global do risco;
- Uma proposta de intervalo de segurança.

O relatório de cada estudo inclui:

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

PARTE 4

Ensaio pré-clínicos e clínicos

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força do terceiro travessão da alínea j) do n.º 3 do artigo 5.º, devem ser apresentados em conformidade com o disposto na presente parte.

CAPÍTULO I

Requisitos pré-clínicos

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

A — Farmacologia**A.1 — Farmacodinâmica**

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

O estudo da farmacodinâmica deve envolver duas abordagens distintas.

Assim, deve descrever-se 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 uma substância activa, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa.

Por outro lado, o investigador deve apresentar a avaliação farmacológica global da substância activa, com especial incidência na possibilidade de efeitos secundários. De um modo geral, devem investigar-se os efeitos nas principais funções fisiológicas.

Quaisquer efeitos das outras características dos medicamentos (via de administração ou formulação, por exemplo) na actividade farmacológica da substância activa devem ser investigados.

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

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

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

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

A.2 — Desenvolvimento de resistência

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

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

A.3 — Farmacocinética

No contexto da avaliação da eficácia e da segurança clínicas do medicamento veterinário, é necessário dispor de informação farmacocinética básica relativa a novas substâncias activas.

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

i) Farmacocinética descritiva, que conduz à determinação de parâmetros básicos;

ii) Utilização destes parâmetros na investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidual ao longo do tempo e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos;

iii) Se for o caso, comparação da cinética entre diferentes espécies alvo e exploração de possíveis diferenças entre espécies que tenham um impacte na segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies alvo.

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

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

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

Deve-se proceder a estudos adequados de biodisponibilidade com vista a estabelecer a bioequivalência:

— Quando se comparar um medicamento veterinário reformulado com um medicamento existente;

— Quando necessário, para comparar métodos ou vias de administração novos com os já estabelecidos.

B — Tolerância nas espécies alvo

O objectivo deste estudo de tolerância local e sistémica, que se deve efectuar em todas as espécies animais a que o medicamento se destina, é caracterizar sinais de intolerância e estabelecer uma margem de segurança adequada para a(s) via(s) de administração recomenda(s), o que pode ser conseguido aumentando a dose terapêutica e ou a duração do tratamento. O relatório dos ensaios deve especificar todos os efeitos farmacológicos esperados e todas as reacções adversas.

CAPÍTULO II**Ensaio clínicos**

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

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

Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados).

Os resultados obtidos respeitantes à eficácia devem ser comparados com os resultados constatados nas espécies alvo tratadas com um medicamento veterinário autorizado na Comunidade para as mesmas indicações e para as mesmas espécies, ou com um placebo, ou com resultados constatados nas espécies alvo que não receberam tratamento. Devem especificar-se todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

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

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

- a) Ao rendimento dos produtos animais;
- b) À qualidade dos produtos animais (qualidades orgânicas, nutritivas, higiénicas e tecnológicas);
- c) Ao rendimento nutricional e ao crescimento das espécies alvo;
- d) Ao estado geral de saúde das espécies alvo.

2 — Execução dos ensaios clínicos. — Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado devidamente analisado e redigido antes do início do ensaio.

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

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

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos anexos I e II do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, aplica-se por analogia à rotulagem de formulações destinadas a 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 toda a documentação pré-clínica e clínica e ou todos os resultados dos ensaios, independentemente de serem ou não favoráveis ao medicamento veterinário, para permitir uma avaliação global objectiva da relação risco/benefício do medicamento.

1 — Resultados dos ensaios pré-clínicos. — Sempre que possível, devem especificar-se os resultados de:

- a) Ensaios que comprovem acções farmacológicas;
- b) Ensaios que demonstrem os mecanismos farmacodinâmicos em que assenta o efeito terapêutico;
- c) Ensaios que demonstrem o principal perfil farmacocinético;

- d) Ensaios que demonstrem a segurança do animal alvo;
- e) Ensaios destinados a investigar a resistência.

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

Além disso, no que respeita aos estudos pré-clínicos, há que mencionar todas as seguintes informações:

- a) Um resumo;
- b) Um protocolo experimental pormenorizado que descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, elementos como a espécie, idade, peso, sexo, número, raça e variedade dos animais, a identificação dos animais e a dose, via e calendário de administração;
- c) Se aplicável, uma análise estatística dos resultados;
- d) Uma análise objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento.

Deve-se fundamentar a omissão parcial ou total destes dados.

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

Os referidos elementos serão os seguintes:

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

ou não nocivas, e das medidas adoptadas em consequência; se possível, investigar-se-á a relação causa-efeito;

o) Efeitos no rendimento dos animais (por exemplo, postura de ovos, produção de leite e função reprodutora), se for o caso;

p) Efeitos na qualidade dos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, designadamente no que respeita aos medicamentos veterinários destinados a aumentar o rendimento;

q) Uma conclusão sobre a segurança e eficácia em cada caso individual, ou uma síntese em termos de frequências ou outras variáveis adequadas se estiver em causa um tratamento em massa específico.

Deve justificar-se a omissão de quaisquer das alíneas *a*) a *q*).

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

Para cada ensaio clínico, deve se elaborada uma sinopse das observações clínicas que resume os ensaios e os respectivos resultados e especifique designadamente:

a) O número de controlos e de animais tratados individual ou colectivamente, discriminados em termo de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;

b) O número de animais retirados prematuramente dos ensaios e os respectivos motivos;

c) No que respeita aos animais de controlo, uma indicação sobre se:

— Não receberam tratamento; ou

— Receberam um placebo; ou

— Receberam outro medicamento veterinário autorizado na Comunidade para a mesma indicação e a mesma espécie alvo; ou

— Receberam a substância activa objecto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;

d) A frequência das reacções adversas observadas;

e) Observações sobre as consequências em termos de rendimento (por exemplo, postura de ovos, produção de leite, função reprodutora e qualidade dos alimentos), se adequado;

f) Informações sobre os animais submetidos ao ensaio que possam estar sujeitos a um risco acrescido em virtude da idade, do modo como foram criados ou alimentados e do objectivo a que se destinam ou sobre animais cujas condições fisiológicas ou patológicas mereçam especial atenção;

g) Uma avaliação estatística dos resultados.

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

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

TÍTULO II

Requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários imunológicos

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

PARTE 1

Resumo do processo

A — Informações administrativas

A documentação administrativa a fornecer aquando da submissão de um pedido de autorização de introdução no mercado deve cumprir o disposto no artigo 5.º do presente diploma, bem como com o despacho n.º 25922/2008, de 16 de Outubro, que estabelece as normas que definem as instruções relativas à apresentação dos pedidos de AIM de medicamentos veterinários, bem como das respectivas alterações e renovações ou reavaliações, por procedimento nacional, descentralizado ou por reconhecimento mútuo.

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

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

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

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

Deve anexar-se às informações administrativas uma cópia do documento comprovativo de que o fabricante está autorizado a fabricar os medicamentos veterinários imunológicos, tal como disposto no artigo 36.º do presente diploma. Deve ser igualmente especificada a lista dos organismos manipulados no local de produção.

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

B — Resumo das características do medicamento, rotulagem e folheto informativo

O requerente deve propor um resumo das características do medicamento veterinário em conformidade com o anexo I do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante, e uma proposta de texto de rotulagem para o acondicionamento primário, secundário e folheto informativo, sempre que este for exigido nos termos do anexo II do presente decreto-lei, do qual faz parte integrante.

Além disso, o requerente deve fornecer uma ou mais amostras ou artes finais do medicamento veterinário em, pelo menos, uma língua oficial da União Europeia, as quais podem ser fornecidas a preto e branco e por via electrónica.

C — Relatórios de perito

1 — Em conformidade com o artigo 9.º do presente decreto-lei, devem ser fornecidos relatórios de perito.

2 — Estes resumos pormenorizados e críticos respeitantes aos resultados dos ensaios físico-químicos, biológicos ou microbiológicos (qualidade), dos ensaios de segurança e de resíduos (segurança), dos ensaios pré-clínicos e clínicos (eficácia) e dos ensaios relativos à avaliação do potencial risco da utilização do medicamento veterinário para o ambiente devem:

— Ser elaborados tendo em conta o estado actual dos conhecimentos científicos;

— Conter uma avaliação dos vários testes e ensaios que constituem o processo de autorização de introdução no mercado e abordar todos os aspectos pertinentes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário imunológico;

— Expor circunstanciadamente os resultados dos testes e ensaios apresentados, bem como referências bibliográficas precisas;

— Resumir num apêndice, tanto quanto possível sob a forma de tabelas ou gráficos, todos os dados importantes;

— Conter referências precisas à informação incluída na documentação de base;

— Ser assinados e datados e conter em anexo informação sobre as habilitações, formação e experiência profissional do autor e conter uma declaração da relação profissional entre o autor e o requerente.

PARTE 2

Informações químicas, farmacêuticas e biológicas/microbiológicas (qualidade)

Princípios e requisitos básicos

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, por força das alíneas *i*) e *j*) do n.º 3 do artigo 5.º, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Os dados farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) a apresentar relativamente à(s) substância(s) activa(s) e ao medicamento veterinário acabado devem incluir informação sobre o processo de fabrico, a caracterização e as propriedades, os procedimentos e

requisitos de controlo da qualidade, a estabilidade, bem como uma descrição da composição, do desenvolvimento e da apresentação do medicamento veterinário.

Todos os procedimentos de ensaio devem respeitar os critérios aplicáveis em matéria de análise e controlo da qualidade das matérias-primas e do produto acabado e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. Quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais susceptíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo eventualmente esta descrição ser acompanhada por diagramas. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respectivo método de fabrico.

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

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

A — Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

1 — Composição qualitativa. — Entende-se por «composição qualitativa», no que respeita aos componentes do medicamento veterinário imunológico, a designação ou descrição de:

— Substância(s) activa(s);

— Componentes dos adjuvantes;

— Componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os conservantes, estabilizantes, emulsionantes, corantes, correctivos do paladar, aromatizantes, marcadores, etc.;

— Componentes da forma farmacêutica administrada aos animais.

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

Se os dispositivos não forem fornecidos com o medicamento veterinário imunológico, devem ser dadas informações pertinentes sobre os mesmos, sempre que necessário para efeitos de avaliação do medicamento.

2 — «Terminologia habitual». — Entende-se por «terminologia habitual», a utilizar na descrição dos componentes dos medicamentos veterinários imunológicos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea *a*) do n.º 3 do artigo 5.º:

— No que respeita aos componentes constantes da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um dos Estados membros, a denominação principal constante do título da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;

— No que respeita a outros componentes, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompa-

nhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exacta; os componentes que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exacta devem ser descritos através de uma menção da origem e do modo como foram preparados, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

— No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pelo Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração.

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

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

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

4 — Desenvolvimento de medicamentos. — A escolha da composição, dos componentes e dos recipientes deve ser justificada e apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento farmacêutico. Deve ser indicada e justificada a validade e deve ser comprovada a eficácia dos conservantes utilizados.

B — Descrição do método de fabrico

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

A descrição do processo de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea *h*) do n.º 3 do artigo 5.º do presente diploma, deve ser redigida por forma que constitua uma descrição adequada da natureza das operações efectuadas.

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

— A menção das diversas fases de fabrico (incluindo a produção do antigénio e os processos de purificação), por forma que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos adversos nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica; deve demonstrar-se a validação das etapas principais do processo de produção, bem como a validação do processo de produção na sua globalidade, com indicação dos resultados obtidos em três lotes consecutivos produzidos pelo método descrito;

— No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adoptadas para garantir a homogeneidade e uniformidade do produto acabado;

— A lista de todas as substâncias nas diversas fases em que são utilizadas, incluindo as que não possam ser recuperadas no decurso do fabrico;

— Informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas;

— A indicação das fases de fabrico em que se procede à colheita de amostras para testes de controlo durante o fabrico.

C — Produção e controlo das matérias-primas

1 — Requisitos gerais. — Para efeitos da presente secção, entende-se por «matérias-primas» o conjunto de componentes utilizados na produção do medicamento veterinário imunológico. Os meios de cultura constituídos por vários componentes utilizados para a produção da substância activa são considerados uma só matéria-prima. No entanto, se a DGV considerar que tal informação é importante para determinar a qualidade do produto acabado e eventuais riscos que possam surgir, deve indicar-se a composição qualitativa e quantitativa dos meios de cultura. Se na preparação destes meios de cultura forem utilizadas matérias de origem animal, deve indicar-se a espécie animal e o tecido em causa.

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

1 — Substâncias activas constantes das farmacopeias. — As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todas as substâncias activas que dela constem.

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

Considera-se satisfeito o n.º 3 do artigo 5.º do presente decreto-lei caso os componentes preencham os requisitos da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um dos Estados membros. Em tal caso, a descrição dos métodos de análise pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

No que respeita às matérias corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pelo Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração.

Os testes de rotina a efectuar em cada lote de substância activa devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado. Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, deve comprovar-se que as substâncias activas 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 sejam suficientes para garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao requerente da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário imunológico. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa da alegada insuficiência.

Caso a substância activa não se encontre descrita nem na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia nacional de um dos Estados membros, poderá ser aceite a observância da monografia constante da farmacopeia de um país terceiro; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia e, se necessário, a validação dos métodos

de ensaio constantes da mesma, bem como, se adequado, as respectivas traduções.

Se forem utilizadas substâncias activas de origem animal, estas devem estar em conformidade com as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia. Os testes e controlos efectuados devem ser adequados às substâncias activas em questão.

O requerente deve fornecer documentação que demonstre que as substâncias activas e o fabrico do medicamento veterinário cumprem o disposto na norma orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como na monografia correspondente da Farmacopeia Europeia. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direcção Europeia da Qualidade dos Medicamentos.

2 — Substâncias activas que não constam de qualquer farmacopeia.

2.1 — Substâncias activas de origem biológica. — A descrição deve assumir a forma de monografia.

Sempre que possível, o fabrico de medicamentos veterinários imunológicos (vacinas) deve assentar num sistema de lote semente e em bancos de células estabelecidas.

No que respeita à produção de medicamentos veterinários imunológicos que consistam em soros, deve indicar-se a origem, estado de saúde e estado imunológico dos animais de que provêm; devem ser utilizados agregados bem definidos de material de origem.

A origem, incluindo região geográfica, e o historial das matérias-primas devem ser descritos e documentados. No que respeita às matérias-primas geneticamente modificadas, 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 de semente, incluindo os bancos de células e o soro não tratado para a produção de anti-soros, de forma a determinar a sua identidade e a presença de agentes contaminantes.

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

- a) Detalhes sobre a origem dos materiais;
- b) Detalhes sobre o processamento, purificação e inactivação utilizados, incluindo dados sobre a validação destes processos e dos controlos durante a produção;
- c) Detalhes sobre os eventuais testes de contaminação efectuados em cada lote da substância.

Caso se detecte ou suspeite a presença de agentes contaminantes, 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 contaminantes. 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, deve comprovar-se a estabilidade das características de atenuação do material de semente.

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

Se requerido, serão fornecidas 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 n.º 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;

— Devem especificar-se 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 do processo de fabrico

1 — Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização devem incluir informações relativas aos testes de controlo efectuados nos produtos intermédios de modo a verificar-se a consistência do processo de produção e do produto final.

2 — No que respeita às vacinas que envolvam inactivação ou destoxificação de toxinas, estes processos devem ser testados imediatamente após a sua execução, em cada ciclo de produção.

E — Testes de controlo do produto acabado

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado.

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

O processo deve incluir elementos relativos aos testes de controlo do produto acabado. Caso existam monografias adequadas e se recorra a procedimentos de ensaio e limites não referidos nas monografias da Farmacopeia Europeia, ou, caso dela não constem, da farmacopeia nacional de um Estado membro, deve comprovar-se que o produto acabado, caso fosse testado em conformidade com as re-

feridas monografias, satisfaria os requisitos de qualidade da referida farmacopeia para a forma farmacêutica em questão. O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os testes efectuados em amostras representativas de cada lote de produto acabado e indicar a frequência dos testes não efectuados em cada lote. Devem indicar-se também os limites para a aprovação.

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

1 — Características gerais do produto acabado. — Estes testes devem, caso aplicável, incluir, designadamente, a verificação das massas médias e dos desvios máximos, dos testes mecânicos, físicos, químicos e microbiológicos e características físicas, como a densidade, *pH*, índice de refração. Em cada caso específico, o requerente deve indicar para cada uma destas características normas e limites de tolerância adequados.

2 — Identificação da(s) substância(s) activa(s). — Sempre que necessário, efectuar-se-á um teste específico de identificação.

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

4 — Identificação e doseamento de adjuvantes. — Caso existam procedimentos de ensaio, deve ser verificada no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus componentes.

5 — Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s). — Se necessário, o(s) excipiente(s) deve(m) ser submetido(s) no mínimo a testes de identificação.

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

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

7 — Testes de esterilidade e pureza. — Devem ser efectuados testes adequados para demonstrar a ausência de contaminação por agentes estranhos ou outras substâncias, consoante a natureza do medicamento veterinário imunológico, o método e as condições de fabrico.

Se forem efectuados por rotina menos testes do que os previstos na monografia pertinente da Farmacopeia Europeia, os testes realizados são fundamentais para comprovar a conformidade com a monografia. Deve ser fornecida prova de que o medicamento veterinário imunológico cumpria os requisitos se fosse submetido a todos os testes previstos na monografia.

8 — Humidade residual. — Deve ser testada a humidade residual em cada lote de produto liofilizado.

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

F — Uniformidade dos lotes

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

G — Ensaio de estabilidade

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado, tendo em conta o n.º 3 do artigo 5.º do presente decreto-lei, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Devem ser descritos os ensaios com base nos quais o requerente determinou o prazo de validade. Estes ensaios devem ser sempre em tempo real; devem efectuar-se num número suficiente de lotes produzido em conformidade com o processo de produção descrito e em produto(s) armazenado(s) no(s) recipiente(s) final(ais); os estudos incluem testes biológicos e físico-químicos.

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

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

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

Os dados de estabilidade obtidos com associações de MVI podem ser utilizados como dados preliminares para outros MVI que contenham um ou mais componentes idênticos.

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

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

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

H — Outras informações

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

PARTE 3

Ensaio de segurança

Os elementos e documentos anexos ao pedido de autorização de introdução no mercado, tendo em conta o disposto na alínea *f*) e na subalínea *ii*) da alínea *j*) do n.º 3

do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 148/2008, de 29 de Julho, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos seguintes.

A — Introdução e requisitos gerais

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

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

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

Caso os medicamentos veterinários imunológicos contenham um organismo vivo, a dose a utilizar nos ensaios laboratoriais descritos nos n.ºs 1 e 2 da secção B deve corresponder à quantidade do produto com a titulação máxima.

Se necessário, a concentração do antigénio pode ser ajustada a fim de atingir a dose requerida. No caso de vacinas inactivadas, a dose a utilizar deve corresponder à quantidade recomendada para utilização que contenha o teor máximo do antigénio, salvo justificação em contrário.

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

B — Ensaios laboratoriais

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

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

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

2 — Segurança da administração única de uma sobredosagem. — O estudo de sobredosagem é obrigatório apenas para os medicamentos veterinários imunológicos vivos.

Deve ser administrada uma sobredosagem do medicamento veterinário imunológico aos animais das categorias

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

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

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

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

4 — Exame da função reprodutora. — Deve ponderar-se o exame da função reprodutora caso existam dados sugestivos de que as matérias-primas utilizadas na produção do medicamento imunológico possam constituir um factor de risco potencial. A função reprodutora dos machos e das fêmeas grávidas e não grávidas será investigada com a dose recomendada e pela via de administração mais sensível. Além disso, devem ser investigados os efeitos nocivos na descendência, bem como os efeitos teratogénicos e abortivos.

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

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

6 — Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas.

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

6.2 — Disseminação no animal vacinado. — Deve verificar-se a presença do organismo nas fezes, urinas, leite, ovos e secreções orais, nasais ou outras, conforme adequado. Além disso, podem ser necessários estudos sobre a disseminação da estirpe utilizada na vacina no corpo do animal, com especial destaque para os locais de eleição da

replicação do organismo. No caso de vacinas vivas contra zoonoses, na acepção do Decreto-Lei n.º 193/2004, de 17 de Agosto, destinadas a animais utilizados na alimentação humana, estes estudos devem ter em conta, em especial, a persistência do organismo no local de injeção.

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

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

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

7 — Segurança do utilizador. — Esta secção deve incluir uma análise dos efeitos apontados nas secções precedentes, estabelecendo uma correlação entre esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao medicamento veterinário imunológico, tendo em vista a formulação de advertências adequadas ao utilizador e outras medidas de gestão dos riscos.

8 — Estudos de resíduos. — No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos, geralmente, não é necessário proceder a estudos de resíduos.

Todavia, caso o fabrico dos medicamentos veterinários imunológicos envolva a utilização de adjuvantes e ou conservantes, deve atender-se à possível persistência de resíduos nos géneros alimentícios. Se necessário, devem investigar-se os efeitos dos referidos resíduos.

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

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

C — Estudos de campo

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

D — Avaliação do risco ambiental

A avaliação do risco ambiental destina-se a identificar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes

da utilização do medicamento e a determinar quaisquer medidas preventivas eventualmente necessárias para a redução dos referidos riscos.

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. A primeira fase de avaliação é sempre efectuada aos detalhes desta avaliação, devem ser apresentadas em conformidade com as normas estabelecidas. Devem indicar, nomeadamente, a exposição potencial do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tendo em conta, em especial, os seguintes aspectos:

— Espécies a que se destina e ao tipo de utilização proposto;

— Método de administração, nomeadamente o provável grau de penetração directa do medicamento no sistema ambiental;

— Possível excreção do medicamento e suas substâncias activas e metabolitos relevantes para o ambiente por animais tratados e à persistência de tais excreções;

— A eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou dos seus resíduos.

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

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

E — Avaliação necessária no caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados

Quando se trata de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no Decreto-Lei n.º 72/2003, de 10 de Abril.

PARTE 4

Ensaio de eficácia

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado, por força da alínea j) do n.º 3 do artigo 5.º, devem ser apresentados em conformidade com o disposto na presente parte.

CAPÍTULO I

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

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

da elaboração do protocolo de ensaio e durante todo o período de duração do ensaio.

Devem requerer-se procedimentos escritos sistemáticos e preestabelecidos nos domínios da organização, execução, recolha de dados, documentação e verificação dos ensaios de eficácia.

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

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

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos anexos I e II do presente decreto-lei, que dele fazem parte integrante, aplica-se por analogia à rotulagem de formulações destinadas a ensaios veterinários de campo. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios de campo», bem visível e indelével.

CAPÍTULO II

A — Requisitos de carácter geral

1 — A escolha dos antigénios ou das estirpes utilizadas na vacina deve ser fundamentada com base em dados epidemiológicos.

2 — Os ensaios de eficácia efectuados em laboratório devem ser ensaios controlados que envolvam animais de controlo não tratados, a menos que tal não se justifique por motivos de bem-estar animal e seja possível demonstrar a eficácia por outros meios.

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

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

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

3 — Deve demonstrar-se a eficácia de um medicamento veterinário imunológico em cada categoria de cada espécie alvo no que respeita a cada via de administração recomendada e com o calendário de administração proposto. Deve avaliar-se adequadamente a influência de anticorpos adquiridos passivamente ou através da mãe na eficácia da vacina. Salvo justificação em contrário, deve determinar-se o início e a duração da protecção e esta informação deve ser apoiada por dados gerados em ensaios.

4 — Deve demonstrar-se a eficácia de todos os componentes de medicamentos veterinários imunológicos multivalentes ou combinados. Caso se recomende a administração combinada ou simultânea do medicamento com outro medicamento veterinário, deve demonstrar-se a compatibilidade entre ambos.

5 — Sempre que um MVI se integre num esquema de vacinação recomendado pelo requerente, deve comprovar-se o efeito da primo-vacinação ou da vacinação de reforço ou do contributo do medicamento veterinário imunológico para a eficácia do esquema global.

6 — A dose a utilizar deve corresponder à quantidade de produto recomendada para utilização e o lote utilizado nos ensaios de eficácia deve ser retirado dos lotes produzidos em conformidade com o processo de fabrico descrito na parte 2 do pedido.

7 — Se o resumo das características do medicamento incluir uma declaração de compatibilidade com outros medicamentos imunológicos, deve investigar-se a eficácia da associação. Devem descrever-se quaisquer outras interacções conhecidas com outros medicamentos veterinários. A utilização concomitante ou simultânea pode ser autorizada se for apoiada por estudos adequados.

8 — No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos utilizados para fins de diagnóstico, o requerente deve especificar o modo como devem ser interpretadas as reacções ao MVI.

9 — No que respeita às vacinas que permitem distinguir os animais vacinados dos animais infectados (vacinas marcadoras), para as quais a alegação de eficácia se baseia em testes de diagnóstico *in vitro*, devem ser fornecidos dados suficientes sobre os testes de diagnóstico para permitir uma avaliação adequada das alegações respeitantes às propriedades de marcação.

B — Ensaios laboratoriais

1 — Em princípio, a demonstração da eficácia deve envolver um teste de provocação em condições laboratoriais bem controladas através da administração do medicamento veterinário imunológico ao animal 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. Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre a estirpe utilizada neste teste, especificando a sua relevância.

No caso das vacinas vivas, devem utilizar-se lotes com a titulação ou potência mínima, salvo justificação em contrário.

Para os outros medicamentos devem utilizar-se lotes com o teor activo mínimo, salvo justificação em contrário.

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

C — Ensaios de campo

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

2 — Caso os ensaios laboratoriais não comprovem eficácia, podem ser eventualmente aceitáveis apenas resultados de campo.

PARTE 5

Elementos e documentos

A — Introdução

O processo respeitante aos estudos de segurança e eficácia deve conter uma introdução que defina o assunto e

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

B — Estudos laboratoriais

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

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

C — Estudos de campo

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

- 1) Resumo;
- 2) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;

3) Local e data de administração, código de identificação associado ao nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);

4) Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados e informações como a via e o esquema de administração, a dose, as categorias de animais, a duração da observação, a resposta serológica e outras investigações efectuadas nos animais após a administração;

5) No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;

6) Identificação dos animais tratados e de controlo (colectiva ou individual, conforme adequado), designadamente: espécie, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;

7) Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;

8) Todos os elementos relativos às observações, rendimentos e resultados (incluindo médias e desvios padrão); caso se tenha procedido a testes e medições individuais, devem apresentar-se os dados individuais;

9) Todas as observações e resultados dos estudos, favoráveis ou desfavoráveis, com indicação de todas as observações e resultados dos testes objectivos de actividade necessários para a avaliação do medicamento; devem especificar-se as técnicas utilizadas e a importância de eventuais variações nos resultados deve ser explicada;

10) Efeitos no rendimento dos animais;

11) Número de animais retirados prematuramente dos estudos e respectivos motivos;

12) Natureza, frequência e duração das reacções adversas observadas;

13) Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;

14) Informações completas sobre os medicamentos (excepto o objecto de estudo) administrados prévia ou concomitantemente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interacções observadas;

15) Uma análise objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

PARTE 6

Referências bibliográficas

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

TÍTULO III

Requisitos aplicáveis a pedidos de autorização de introdução no mercado específicos

1 — Medicamentos veterinários genéricos. — Os pedidos apresentados com base no artigo 8.º (medicamentos veterinários genéricos) devem conter os dados referidos nas partes 1 e 2 do título I do presente anexo, bem como uma avaliação do risco ambiental e dados que demonstrem que o medicamento tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e a mesma forma

farmacêutica que o medicamento de referência, além de dados comprovativos da bioequivalência com este último. Se o medicamento veterinário de referência for um medicamento biológico, devem ser cumpridas as exigências de documentação estabelecidas no n.º 2 deste título para medicamentos veterinários biológicos similares.

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

— Os motivos por que se evoca uma semelhança essencial;

— Um resumo das impurezas presentes nos lotes da(s) substância(s) activa(s), bem como no produto acabado (e, quando aplicável, os produtos de degradação que surgem durante o armazenamento) tal como vai ser utilizado no medicamento a introduzir no mercado, juntamente com uma avaliação dessas impurezas;

— Uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou uma justificação para os estudos não terem sido realizados, com referência às normas em vigor;

— Se aplicável, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos diferentes sais, ésteres ou derivados de uma substância activa autorizada. Esses dados devem incluir provas de que não existe qualquer alteração na farmacocinética deste grupo, na farmacodinâmica e ou na toxicidade que possa afectar o perfil de segurança/eficácia.

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

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

— Demonstração da equivalência, ou não, da depleção de resíduos a partir do local de administração, a qual pode ser fundamentada por estudos adequados de depleção de resíduos;

— Demonstração da tolerância dos animais alvo no local de administração, a qual pode ser eventualmente fundamentada por estudos adequados de tolerância nos animais alvo.

2 — Medicamentos veterinários biológicos similares. — Em conformidade com o n.º 9 do artigo 8.º, caso um medicamento veterinário biológico que seja similar a um medicamento biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, a informação a fornecer não se pode limitar à prevista nas partes 1 e 2 (dados farmacêuticos, químicos e biológicos), completada por dados de bioequivalência e biodisponibilidade. Em tais casos, é necessário fornecer dados adicionais relativos, em especial, à segurança e à eficácia do medicamento:

— O tipo e a quantidade de dados adicionais (ou seja, estudos toxicológicos e outros estudos de segurança, bem como estudos clínicos apropriados) serão determinados caso a caso, de acordo com normas científicas relevantes;

— Devido à diversidade dos medicamentos veterinários biológicos, a DGV determina os estudos necessários, previstos nas partes 3 e 4, atendendo às características específicas de cada medicamento veterinário biológico.

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

3 — Uso veterinário bem estabelecido. — Para medicamentos veterinários cuja(s) substância(s) activa(s) tenha(m) tido um «uso veterinário bem estabelecido», como referido na alínea c) do n.º 1 do artigo 8.º, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, aplicam-se as seguintes regras específicas.

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

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

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

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

a) Período de tempo durante o qual a substância activa foi utilizada;

b) Aspectos quantitativos da utilização da substância activa;

c) Grau de interesse científico na utilização da substância activa (reflectido na literatura científica publicada);

d) Coerência das avaliações científicas.

Podem ser necessários períodos de tempo diferentes para demonstrar o uso bem estabelecido de substâncias diferentes. Em todo o caso, porém, o período de tempo exigido para demonstrar o uso veterinário bem estabelecido de um componente de um medicamento veterinário não pode ser inferior a 10 anos após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento veterinário na Comunidade.

3.2 — A documentação apresentada pelo requerente deve abranger todos os aspectos da avaliação da eficácia e ou da segurança do medicamento para a indicação proposta nas espécies alvo, utilizando a via de administração e o regime de dose propostos. Deve incluir ou fazer referência a uma revisão da literatura relevante, que tenha em consideração estudos anteriores e posteriores à introdução no mercado e literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada.

No que respeita às disposições relativas ao «uso veterinário bem estabelecido», é particularmente necessário esclarecer que a referência bibliográfica a outras fontes de dados (estudos posteriores à introdução no mercado, estudos epidemiológicos, etc.), e não apenas os dados relacionados com estudos e ensaios, pode constituir uma prova válida de segurança e eficácia de um medicamento

se o requerente explicar e fundamentar a utilização de tais fontes de informação de forma satisfatória.

3.3 — Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação omissa e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode demonstrar um nível de segurança e ou eficácia aceitável, pese embora a ausência de alguns estudos.

3.4 — Os resumos pormenorizados e críticos respeitantes à segurança e eficácia devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado. Há que decidir se o medicamento estudado pode ser considerado similar ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.

3.5 — A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos constituintes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

4 — Medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias. — No caso de pedidos fundamentados no n.º 6 do artigo 8.º, os processos respeitantes a medicamentos veterinários que contenham uma associação de substâncias devem incluir as partes 1, 2, 3 e 4. Não será necessário fornecer estudos da segurança e eficácia de cada substância activa. Será, no entanto, possível incluir informação sobre as substâncias individuais nos pedidos relativos a uma associação fixa.

A apresentação de dados sobre cada substância activa, acompanhados dos necessários estudos da segurança do utilizador, estudos de depleção de resíduos e estudos clínicos relativos à associação fixa, pode ser considerada justificação adequada para a omissão de dados respeitantes à mesma por razões de bem-estar animal e para evitar ensaios desnecessários, a menos que se suspeite de uma interacção que origine toxicidade acrescida. Se aplicável, devem ser fornecidas informações relativas aos locais de fabrico e à avaliação da segurança dos agentes adventícios.

5 — Pedidos com base em consentimento. — Os pedidos apresentados com base no n.º 4 do artigo 8.º devem conter os dados descritos na parte 1 do título I do presente anexo desde que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário original tenha dado consentimento ao requerente para se referir ao conteúdo das partes 2, 3 e 4 do processo desse medicamento.

Neste caso, não é necessário apresentar resumos pormenorizados e críticos relativos à qualidade, segurança e eficácia.

6 — Documentação para pedidos em circunstâncias excepcionais. — Conforme disposto na alínea *d*) do n.º 1 e no n.º 2 do artigo 14.º do presente diploma, pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado, sujeita à obrigação de o requerente instaurar procedimentos específicos, designadamente relativos à segurança e eficácia do medicamento veterinário, quando o requerente puder demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização.

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

7 — Pedidos mistos de autorização de introdução no mercado. — Os pedidos mistos de autorização de introdução no mercado são os pedidos em que as partes 3 e ou 4 consistem em estudos de segurança e eficácia realizados pelo requerente e em referências bibliográficas. Todas as

outras partes estão em conformidade com a estrutura descrita na parte I do título I do presente anexo. A DGV aceitará, caso a caso, o formato proposto pelo requerente.

TÍTULO IV

Requisitos para pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários específicos

PARTE 1

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

1 — Medicamentos veterinários imunológicos

A — Dossier principal do antigénio da vacina

No que respeita a medicamentos veterinários imunológicos específicos e em derrogação ao disposto no título II, parte 2, secção C, relativamente às substâncias activas, é introduzido o conceito de sistema de arquivo mestre de antigénio da vacina (VAMF — *vaccin antigen master file*).

Para efeitos do presente anexo, o VAMF é um documento autónomo que faz parte do processo de pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina e que contém todas as informações relevantes em matéria de qualidade relativas a cada uma das substâncias activas que fazem parte deste medicamento veterinário.

Esse documento pode ser comum a uma ou mais vacinas monovalentes e ou combinadas apresentadas pelo mesmo requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado. A Agência adoptará normas científicas para a apresentação e avaliação de um *dossier* principal do antigénio da vacina.

O procedimento de apresentação e avaliação destes *dossiers* deve atender às normas publicadas pela Comissão nas *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*, vol. 6B, «Informações aos requerentes».

B — Dossier multiestirpes

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

O *dossier* multiestirpes é um *dossier* único que contém os dados relevantes para uma avaliação científica única e exaustiva das diferentes opções de estirpes/combinções de estirpes, que permitam a autorização de vacinas contra vírus com variabilidade antigénica.

A Agência adoptará normas científicas para a apresentação e avaliação dos *dossiers* multiestirpes. O procedimento de apresentação e avaliação de um *dossier* multiestirpes deve atender às normas publicadas pela Comissão nas *Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na União Europeia*, vol. 6B, «Informações aos requerentes».

2 — Medicamentos veterinários homeopáticos

Esta secção estabelece disposições específicas quanto à aplicação do título I, partes 2 e 3, aos medicamentos veterinários homeopáticos, conforme definidos na alínea *bg*) do artigo 3.º do presente diploma.

PARTE 2

As disposições da parte 2 aplicam-se aos documentos apresentados, em conformidade com o n.º 2 do artigo 85.º, para o registo simplificado de medicamentos homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 85.º, bem como aos documentos para a autorização de outros medicamentos homeopáticos, de acordo com os artigos 5.º a 8.º do presente decreto-lei, com as seguintes alterações:

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

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

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

Caso estejam envolvidas diluições, as fases de diluição devem decorrer de acordo com os métodos de fabrico homeopáticos estabelecidos na monografia correspondente

da Farmacopeia Europeia ou, quando dela não constem, numa farmacopeia oficial de um Estado membro;

c) Testes de controlo do produto acabado — os requisitos gerais de qualidade aplicam-se aos medicamentos veterinários homeopáticos acabados, devendo qualquer excepção ser devidamente justificada pelo requerente.

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

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

PARTE 3

Sem prejuízo do disposto no Regulamento (CEE) n.º 2377/90 relativamente às substâncias incluídas nas matérias-primas homeopáticas destinadas a administração a espécies animais utilizadas na alimentação humana, as disposições da parte 3 aplicam-se ao registo simplificado de medicamentos veterinários homeopáticos referidos no n.º 1 do artigo 85.º do presente decreto-lei, com a seguinte especificação.

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