



Bruxelas, 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

ANEXOS

da proposta de

REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO

relativo aos medicamentos veterinários

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

ANEXOS
da proposta de
REGULAMENTO DO PARLAMENTO EUROPEU E DO CONSELHO
relativo aos medicamentos veterinários

ANEXO I
Informações administrativas referidas no artigo 7.º, n.º 1, alínea a)

1. Requerente

- 1.1. O nome ou designação comercial e endereço ou sede social da pessoa responsável pela colocação do medicamento no mercado
- 1.2. Nome e endereço do(s) fabricante(s)
- 1.3. Nome e endereço das instalações envolvidas nas várias fases de fabrico
- 1.4. Nome e endereço do importador, se for caso disso

2. Identificação do medicamento veterinário

- 2.1. Nome proposto do medicamento veterinário
- 2.2. Substâncias ativas
- 2.3. Dosagem
- 2.4. Forma farmacêutica
- 2.5. Via de administração
- 2.6. Modo de administração
- 2.7. Espécies visadas

3. Informações sobre o fabrico e a farmacovigilância

- 3.1. Prova de uma autorização de fabrico
- 3.2. Identificador ou número de referência do ficheiro principal do sistema de farmacovigilância

4. Informações sobre o medicamento

- 4.1. Projeto de resumo das características do medicamento, elaborado em conformidade com o artigo 30.º
- 4.2. Descrição da apresentação final do medicamento, incluindo a embalagem e a rotulagem
- 4.3. Projeto de texto da informação a indicar no acondicionamento primário, na embalagem externa e no folheto informativo, em conformidade com os artigos 9.º a 14.º do presente regulamento

5. Outras informações

5.1. Lista dos países em que foi concedida uma autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário

5.2. Cópias de todos os resumos das características do medicamento, tal como incluídos nos termos das autorizações de introdução no mercado concedidas pelos Estados-Membros, se pertinente

5.3. Lista dos países em que um pedido foi apresentado ou recusado

5.4. Lista dos países em que o medicamento veterinário será colocado no mercado, se pertinente

5.5. Relatório críticos de peritos relativos à qualidade, eficácia e segurança

ANEXO II

Requisitos técnicos a que se refere o artigo 7.º, n.º 1, alínea b)

PARTE 1 - Requisitos técnicos aplicáveis aos medicamentos veterinários que não são medicamentos biológicos

1.1. INTRODUÇÃO

A documentação técnica deve conter uma descrição completa e pormenorizada dos testes, estudos e ensaios efetuados ou referidos, incluindo os métodos utilizados; Os dados devem ser pertinentes e de qualidade suficiente para demonstrar a qualidade, a segurança e a eficácia do medicamento veterinário.

Os dados devem ser suficientes para permitir estabelecer:

- a posologia do medicamento veterinário para as várias espécies animais, a forma farmacêutica, o modo e a via de administração e o prazo de validade,
- quaisquer medidas preventivas e de segurança a adotar no armazenamento do medicamento veterinário, na sua administração aos animais ou na eliminação de resíduos, bem como uma indicação dos riscos potenciais do medicamento veterinário para o ambiente e para a saúde pública e animal,
- o intervalo de segurança dos medicamentos veterinários destinados a espécies utilizadas na alimentação humana,
- as indicações terapêuticas, contraindicações e eventos adversos.

O pedido deve incluir uma descrição dos métodos de ensaio empregues pelo fabricante, os resultados dos testes farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) e dos testes de segurança, incluindo os testes que avaliam os riscos que o medicamento pode apresentar para o ambiente. Além disso, devem também ser apresentados os resultados dos ensaios de resíduos, dos estudos pré-clínicos e dos ensaios clínicos.

Quando pertinente, devem ser apresentados estudos com informações sobre os riscos diretos ou indiretos para a saúde humana, a segurança dos alimentos ou a saúde animal decorrentes da utilização do agente antimicrobiano nos animais, bem como uma avaliação dos efeitos das medidas de redução dos riscos propostas pelo requerente para limitar o desenvolvimento da resistência antimicrobiana.

Os testes farmacológicos, os testes toxicológicos, os ensaios de resíduos e os ensaios de segurança devem ser realizados em conformidade com as disposições relativas às boas práticas de laboratório (BPL) estabelecidas na Diretiva 2004/10/CE do Parlamento Europeu e do Conselho¹ e na Diretiva 2004/9/CE do Parlamento Europeu e do Conselho².

O dossiê deve conter a avaliação dos riscos ambientais associados à libertação de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos

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

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

geneticamente modificados (OGM) na aceção do artigo 2.º da Diretiva 2001/18/CE. As informações devem ser apresentadas de acordo com as disposições da Diretiva 2001/18/CE.

As experiências com animais, à exceção dos ensaios clínicos, devem ser realizadas em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE.

O pedido deve incluir, quando necessário, informações relativas ao sistema de farmacovigilância.

No caso dos pedidos apresentados através do procedimento centralizado, devem ser utilizados os formatos disponibilizados pela Agência para a apresentação do dossiê.

1.2. DOCUMENTAÇÃO RELATIVA À QUALIDADE

1.2.1. PRINCÍPIOS E REQUISITOS BÁSICOS

Os dados relativos à qualidade devem incluir, para as substâncias ativas e para o medicamento veterinário acabado, as seguintes informações:

- descrição do processo de fabrico,
- caracterização e propriedades,
- procedimentos e requisitos de controlo de qualidade,
- estabilidade,
- descrição da composição,
- desenvolvimento do medicamento veterinário.

Todos os procedimentos de ensaio devem respeitar os critérios aplicáveis em matéria de análise e controlo da qualidade dos materiais de base e do produto acabado. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Deve ser fornecida uma descrição de todos os procedimentos de ensaio de modo suficientemente pormenorizado para que os testes sejam reproduzíveis em testes de controlo efetuados a pedido da autoridade competente; quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais utilizados devem ser adequadamente descritos.

As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem ser indicadas e acompanhadas, se necessário, do respetivo método de preparação. Se os procedimentos de ensaio constarem da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um Estado-Membro, a descrição dos procedimentos de ensaio pode 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 tiverem sido utilizadas outras preparações e substâncias de referência, estas devem ser identificadas e descritas em pormenor.

Quando uma substância ativa do medicamento veterinário tiver sido incluída num medicamento para uso humano autorizado em conformidade com Diretiva 2001/83/CE, um resumo geral da qualidade, previsto no módulo 2, ponto 2.3. do anexo I da presente diretiva, pode substituir a documentação relativa à substância ativa ou ao 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 dossiê sob a forma de Documento Técnico Comum (DTC) conforme estabelecido, o resumo pormenorizado e crítico relativo aos resultados dos ensaios farmacêuticos exigidos

para o fabrico do medicamento pode ser apresentado sob a forma de resumo geral da qualidade.

Quando um pedido diga respeito a mercados limitados, o formato DTC pode ser utilizado sem acordo prévio das autoridades competentes.

1.2.2. REQUISITOS RELATIVOS AO CONJUNTO DE DADOS PARA DETERMINAÇÃO DA QUALIDADE

A. Composição qualitativa e quantitativa

A.1. Composição qualitativa do medicamento veterinário

A.2. Composição qualitativa do recipiente e do seu fecho

A.3. Terminologia habitual

A.4. Composição quantitativa

A.5. Desenvolvimento de medicamentos

B. Descrição do modo de fabrico

C. Controlo dos materiais de base

C.1. Substâncias ativas

i) Substâncias ativas constantes das farmacopeias

ii) Substâncias ativas que não constam de qualquer farmacopeia

iii) Características físico-químicas suscetíveis de alterar a biodisponibilidade

C.2. Excipientes

Deve ser apresentada documentação para demonstrar que as matérias corantes a incluir nos medicamentos veterinários satisfazem os requisitos da Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho³, exceto quando o pedido de autorização de introdução no mercado diga respeito a determinados medicamentos veterinários para aplicação tópica, tais como coleiras inseticidas e marcas auriculares.

Deve ser apresentada documentação para demonstrar que os corantes utilizados cumprem os critérios de pureza estabelecidos na Diretiva 2008/128/CE da Comissão⁴.

C.3. Recipientes e sistemas de fecho

i) Substância ativa

ii) Produto acabado

C.4. Substâncias de origem biológica

³ Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 23 de abril de 2009, relativa às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração (JO L 109 de 30.4.2009, p. 10).

⁴ Diretiva 2008/128/CE da Comissão, de 22 de dezembro de 2008, que estabelece os critérios de pureza específicos dos corantes que podem ser utilizados nos géneros alimentícios (JO L 6 de 10.1.2009, p. 20).

D. Testes de controlo efetuados nas fases intermédias do processo de fabrico

E. Testes ao produto acabado

- E.1. Características gerais do produto acabado
- E.2. Identificação e doseamento da(s) substância(s) ativa(s)
- E.3. Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)
- E.4. Ensaio de segurança

F. Ensaio de estabilidade

- F.1. Substância(s) ativa(s)
- F.2. Produto acabado

1.3. DOCUMENTAÇÃO RELATIVA À SEGURANÇA

1.3.1. PRINCÍPIOS E REQUISITOS BÁSICOS

A documentação relativa à segurança deve incluir uma avaliação dos seguintes elementos:

- a) A toxicidade potencial do medicamento veterinário, bem como quaisquer riscos de efeitos indesejáveis suscetíveis de ocorrerem nas condições de utilização previstas em animais; estes devem ser avaliados em função da gravidade do estado patológico em questão;
- b) Os potenciais efeitos nocivos para os seres humanos dos resíduos do medicamento veterinário ou substância ativa presentes em géneros alimentícios provenientes de animais tratados, bem como quaisquer dificuldades que estes resíduos possam suscitar na transformação industrial dos géneros alimentícios;
- c) Os riscos potenciais decorrentes da exposição dos seres humanos ao medicamento veterinário em qualquer fase do ciclo de vida do medicamento veterinário;
- d) Os riscos potenciais para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário;
- e) Os riscos potenciais relacionados com o desenvolvimento de resistência antimicrobiana.

A documentação relativa à segurança deve demonstrar que foram utilizados métodos matemáticos e estatísticos na conceção dos estudos pré-clínicos e dos ensaios clínicos e na avaliação dos resultados. Além disso, importa fornecer informações sobre o potencial terapêutico do medicamento e os riscos inerentes à sua utilização.

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

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

Quando o medicamento veterinário se destina a animais utilizados na alimentação humana, a documentação relativa aos resíduos deve indicar:

- a) Em que medida e durante quanto tempo os resíduos do medicamento veterinário ou dos seus metabolitos persistem nos tecidos comestíveis do animal tratado ou no leite, ovos e/ou mel dele provenientes;

- b) Que é possível estabelecer intervalos de segurança realistas suscetíveis de serem respeitados em condições práticas de produção animal;
- c) Que os métodos analíticos utilizados no estudo da depleção de resíduos estão suficientemente validados de modo a fornecer as garantias necessárias de que os dados apresentados no que respeita aos resíduos são adequados como base para o estabelecimento de um intervalo de segurança.

Deve ser apresentada uma avaliação dos riscos ambientais no que se refere a potenciais efeitos indesejáveis sobre o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário e aos riscos associados a tais efeitos. A avaliação deve 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 deve ser sempre efetuada, sendo que a segunda fase apenas será realizada se necessário. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as diretrizes reconhecidas. A avaliação deve indicar a exposição potencial do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em consideração, em especial, o seguinte:

- a) As espécies visadas e o padrão de utilização proposto;
- b) O modo de administração, nomeadamente o grau provável de penetração direta do medicamento nos sistemas ambientais,
- c) A possível excreção para o ambiente do medicamento e das suas substâncias ativas ou metabolitos relevantes por animais tratados; a persistência de tais excreções,
- d) A eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou de outros resíduos.

Na segunda fase, serão realizados estudos complementares sobre o destino e os efeitos do medicamento em ecossistemas específicos, em conformidade com as diretrizes estabelecidas. Tomar-se-á em consideração o grau de exposição do medicamento ao ambiente e a informação disponível sobre as propriedades físico-químicas, farmacológicas e/ou toxicológicas da substância em questão, incluindo os metabolitos.

1.3.2. REQUISITOS RELATIVOS AO CONJUNTO DE DADOS PARA DETERMINAÇÃO DA SEGURANÇA

A. Ensaios de segurança

- A.1. Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s)
- A.2. Farmacologia
 - A.2.1 Farmacodinâmica
 - A.2.2. Farmacocinética
- A.3. Toxicologia
 - A.3.1. Toxicidade por dose única
 - A.3.2. Toxicidade por dose repetida
 - A.3.3. Tolerância nas espécies visadas
 - A.3.4. Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

A.3.4.1. Estudo dos efeitos na reprodução

A.3.4.2. Estudo da toxicidade para o desenvolvimento

A.3.5. Genotoxicidade

A.3.6. Carcinogenicidade

A.4. Outros requisitos

A.4.1. Propriedades microbiológicas dos resíduos (potenciais efeitos na flora intestinal humana, potenciais efeitos nos microrganismos utilizados no processamento industrial dos géneros alimentícios)

A.4.2. Observações no ser humano

A.4.3. Desenvolvimento de resistência

A.5. Segurança do utilizador

A.6. Avaliação dos riscos ambientais

A.6.1. Avaliação dos riscos ambientais dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados

A.6.2. Avaliação dos riscos ambientais dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados

B. Ensaio de resíduos

B.1. Metabolismo e cinética dos resíduos

B.1.1. Farmacocinética (absorção, distribuição, metabolismo e excreção)

B.1.2. Depleção de resíduos

B.2. Método de análise dos resíduos

1.4. DOCUMENTAÇÃO RELATIVA À EFICÁCIA

1.4.1. PRINCÍPIOS E REQUISITOS BÁSICOS

Devem ser incluídos os resultados de estudos pré-clínicos e de ensaios clínicos.

A atividade farmacológica e a tolerância ao medicamento devem ser incluídas através de estudos pré-clínicos.

Os ensaios clínicos devem demonstrar ou fundamentar a eficácia do medicamento veterinário de acordo com a posologia e através da via de administração e especificar as suas indicações e contraindicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções para a sua utilização, bem como quaisquer eventos adversos que possam ocorrer.

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

Os ensaios clínicos devem ser realizados com animais de controlo (ensaios clínicos controlados), salvo se se justificar efetuar os ensaios clínicos sem animais de controlo. Os resultados obtidos respeitantes à eficácia devem ser comparados com os resultados constatados nas espécies visadas tratadas com um medicamento veterinário autorizado na União para as mesmas indicações e para as mesmas espécies, ou com um placebo, ou que não

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

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

Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efetuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado.

Os ensaios clínicos de campo devem ser realizados em conformidade com princípios de boa prática clínica estabelecidos e em conformidade com os princípios de substituição, de redução e de refinamento dos ensaios em animais.

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 relativa ao ensaio deve incluir uma cópia desta notificação, assinada e datada pelo proprietário dos animais.

A menos que seja realizado um ensaio cego, são aplicáveis por analogia as disposições relativas à rotulagem de formulações destinadas a ensaios veterinários de campo. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios veterinários de campo», bem visível e indelével.

1.4.2. REQUISITOS RELATIVOS AO CONJUNTO DE DADOS PARA DETERMINAÇÃO DA EFICÁCIA

A. Requisitos pré-clínicos

A.1. Estudos que demonstrem atividade farmacológica

A.2. Estudos que demonstrem os mecanismos farmacodinâmicos em que assenta o efeito terapêutico

A.3. Estudos que demonstrem o principal perfil farmacocinético

A.4. Estudos que demonstrem a segurança no animal visado

A.5. Estudos destinados a investigar a resistência

Caso ocorram resultados inesperados durante a execução dos ensaios, esses resultados devem ser explicados in pormenor.

B. Requisitos clínicos

B.1. Composição dos lotes de medicamentos utilizados

B.2. Tolerância das espécies visadas

B.3. Informações bibliográficas

PARTE 2 - Requisitos técnicos para medicamentos veterinários biológicos

2.1. INTRODUÇÃO

A documentação técnica deve conter uma descrição completa e pormenorizada dos estudos efetuados ou referidos, incluindo os métodos utilizados. Deve garantir-se que os dados disponíveis sejam pertinentes e de qualidade suficiente para satisfazer os requisitos.

Os dados apresentados devem ser suficientes para permitir estabelecer:

- a posologia para as diferentes espécies animais a que o medicamento veterinário se destina, a sua forma farmacêutica, modo e via de administração e prazo de validade proposto,
- as razões para quaisquer medidas preventivas e de segurança a adotar no armazenamento do medicamento veterinário, na sua administração aos animais ou na eliminação de resíduos, bem como uma indicação dos riscos potenciais do medicamento veterinário para o ambiente e para a saúde pública e animal,
- uma indicação do intervalo de segurança dos medicamentos veterinários destinados a espécies utilizadas na alimentação humana,
- as indicações terapêuticas, contraindicações e eventos adversos.

O pedido deve incluir uma descrição dos métodos de ensaio empregues pelo fabricante, os resultados dos testes farmacêuticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) e dos testes de segurança, incluindo os testes que avaliam os riscos que o medicamento pode apresentar para o ambiente. Esse impacto deve ser estudado e, caso a caso, devem ser previstas disposições específicas que visem limitá-lo. Além disso, devem também ser apresentados os resultados dos ensaios de resíduos, dos estudos pré-clínicos e dos ensaios clínicos.

Os testes farmacológicos, os testes toxicológicos, os ensaios de resíduos e os ensaios de segurança devem ser realizados em conformidade com as disposições relativas às boas práticas de laboratório (BPL) estabelecidas na Diretiva 2004/10/CE e na Diretiva 2004/9/CE.

As experiências com animais, à exceção dos ensaios clínicos, devem ser realizadas em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE.

O dossiê deve conter a avaliação dos riscos ambientais associados à libertação de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados (OGM) na aceção do artigo 2.º da Diretiva 2001/18/CE. As informações devem ser apresentadas de acordo com as disposições da Diretiva 2001/18/CE.

O pedido deve incluir, quando necessário, informações relativas ao sistema de farmacovigilância.

No caso dos pedidos apresentados através do procedimento centralizado, devem ser utilizados os formatos disponibilizados pela Agência para a apresentação do dossiê.

2.2. DOCUMENTAÇÃO RELATIVA À QUALIDADE

2.2.1. PRINCÍPIOS E REQUISITOS BÁSICOS

Todos os procedimentos analíticos devem ser descritos com o pormenor necessário para que os procedimentos possam ser repetidos se necessário (por exemplo, por um laboratório oficial). Todos os procedimentos devem ser validados pelo requerente, devendo os resultados dos estudos de validação ser fornecidos.

Os pedidos para medicamentos imunológicos devem conter informações sobre os diluentes necessários para a preparação final da vacina.

Um medicamento veterinário imunológico deve ser 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. Os diluentes podem ser embalados juntamente com o recipiente da vacina ou separadamente.

2.2.2. REQUISITOS RELATIVOS AO CONJUNTO DE DADOS PARA DETERMINAÇÃO DA QUALIDADE

A. Composição qualitativa e quantitativa

- A.1. Composição qualitativa
- A.2. Terminologia habitual
- A.3. Composição quantitativa
- A.4. Desenvolvimento de medicamentos
- A.5. Recipientes

B. Descrição do modo de fabrico

C. Produção e controlo dos materiais de base

- C.1. Materiais de base constantes das farmacopeias
- C.2. Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia
 - C.2.1. Materiais de base de origem biológica
 - C.2.2. Materiais de base de origem não biológica
 - C.2.3. Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiiformes veterinárias

D. Testes de controlo no decurso do processo de fabrico

E. Testes de controlo do produto acabado

- E.1. Características gerais do produto acabado
- E.2. Identificação da(s) substância(s) ativa(s)
- E.3. Titulação ou potência dos lotes
- E.4. Identificação e doseamento de adjuvantes
- E.5. Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)
- E.6. Ensaio de segurança
- E.7. Testes de esterilidade e pureza
- E.8. Humidade residual
- E.9. Inativação

F. Uniformidade dos lotes

G. Ensaio de estabilidade

H. Outras informações relativas aos organismos geneticamente modificados

2.3. DOCUMENTAÇÃO RELATIVA À SEGURANÇA

2.3.1. PRINCÍPIOS E REQUISITOS BÁSICOS

Os ensaios de segurança devem ser efetuados na espécie visada.

Os ensaios de segurança devem pôr em evidência os riscos potenciais do medicamento veterinário biológico suscetíveis de ocorrer nas condições propostas de utilização nos animais. Esses riscos devem ser confrontados com as vantagens potenciais do medicamento. Os estudos relevantes devem ser acompanhados de certificados de cumprimento das boas práticas de laboratório.

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.

Caso os medicamentos imunológicos veterinários consistam em organismos vivos, especialmente os suscetíveis de serem transmitidos por animais vacinados, dever-se-á avaliar o risco potencial para animais não vacinados potencialmente expostos, quer os da mesma quer os de outras espécies. No caso de estirpes de vacinas vivas que possam ser zoonóticas, deve avaliar-se o risco para o ser humano.

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

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as diretrizes estabelecidas. A primeira fase da avaliação deve ser sempre realizada e deve indicar, nomeadamente, a exposição potencial do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em consideração, em especial, o seguinte:

- espécies visadas e padrão de utilização proposto,
- modo de administração, nomeadamente o grau provável de penetração direta do medicamento nos sistemas ambientais,
- possível excreção do medicamento e das suas substâncias ativas para o ambiente pelos animais tratados; persistência do medicamento em tais excreções,
- eliminação do medicamento não utilizado ou dos seus resíduos.

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, efetuar-se-ão investigações

adicionais sobre o impacto do medicamento no solo, água, ar, sistemas aquáticos e organismos não visados.

2.3.2. REQUISITOS RELATIVOS AO CONJUNTO DE DADOS PARA DETERMINAÇÃO DA SEGURANÇA

A. Estudos pré-clínicos

- A.1. Segurança da administração de uma dose
- A.2. Segurança da administração única de uma sobredosagem
- A.3. Segurança da administração repetida de uma dose
- A.4. Exame da função reprodutora
- A.5. Exame de funções imunológicas
- A.6. Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas
 - A.6.1. Disseminação da estirpe utilizada na vacina
 - A.6.2. Disseminação no animal vacinado
 - A.6.3. Reversão da virulência nas vacinas atenuadas
 - A.6.4. Propriedades biológicas da estirpe utilizada na vacina
 - A.6.5. Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes
- A.7. Segurança do utilizador
- A.8. Ensaio de resíduos
- A.9. Interações com outros medicamentos veterinários

B. Ensaio clínico

C. Avaliação do risco ambiental

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

2.4. DOCUMENTAÇÃO RELATIVA À EFICÁCIA

2.4.1. PRINCÍPIOS E REQUISITOS BÁSICOS

Todos os estudos de eficácia devem ser efetuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado que tenha sido objeto de uma reflexão aprofundada, estabelecido por escrito antes do início do estudo. Requerer-se-ão procedimentos escritos sistemáticos e pré-estabelecidos nos domínios da organização, execução, recolha de dados, documentação e verificação dos ensaios de eficácia.

Todos os estudos e ensaios de eficácia devem ser descritos de modo suficientemente pormenorizado para que sejam reproduzíveis em estudos ou ensaios controlados efetuados a pedido das autoridades competentes.

Os estudos de eficácia efetuados em laboratório devem ser ensaios controlados que envolvam animais de controlo não tratados, a menos que tal não se justifique por motivos de bem-estar animal e seja possível demonstrar a eficácia por outros meios. Em geral, estes estudos laboratoriais devem ser confirmados por ensaios de campo que envolvam animais de controlo não tratados.

2.4.2. REQUISITOS RELATIVOS AO CONJUNTO DE DADOS PARA DETERMINAÇÃO DA EFICÁCIA

A. Estudos pré-clínicos

A.1. Dados de qualidade sobre os lotes de medicamentos utilizados

A.2. Descrição do estudo

B. Ensaios clínicos

B.1. Dados qualitativos sobre os lotes de medicamentos utilizados

B.2. Descrição do ensaio

C. Informações bibliográficas

2.5. DOSSIÊS PRINCIPAIS DO ANTIGÉNIO DA VACINA

Um dossiê principal do antigénio da vacina é um documento autónomo que faz parte do dossiê de pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina e que contém todas as informações relevantes em matéria de qualidade relativas a cada uma das substâncias ativas que fazem parte 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.

2.6. DOSSIÊS MULTI-ESTIRPES

Deve ser apresentado um dossiê multi-estirpes para as vacinas contra a febre aftosa, a gripe aviária e a febre catarral ovina.

O dossiê multi-estirpes é um dossiê único que contém os dados relevantes para uma avaliação científica única e exaustiva das diferentes opções no que respeita às estirpes ou combinações de estirpes, tendo em vista a autorização de vacinas contra vírus com variabilidade antigénica.

PARTE 3 - Requisitos técnicos para medicamentos veterinários homeopáticos

3.1. INTRODUÇÃO

Os requisitos descritos na parte 1 são aplicáveis aos medicamentos veterinários homeopáticos referidos no artigo 88.º, com as alterações seguidamente indicadas.

3.2. QUALIDADE

3.2.1. TERMINOLOGIA

A denominação latina do *stock* homeopático descrito no dossiê de pedido de autorização de introdução no mercado deve estar em conformidade com a denominação latina constante da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não conste, de uma farmacopeia oficial de um Estado-Membro. Quando pertinente, deve indicar-se a denominação ou denominações tradicionais usadas em cada Estado-Membro.

3.2.2. CONTROLO DOS MATERIAIS DE BASE

Os elementos e documentos que acompanham o pedido relativos aos materiais de base, ou seja, todos os materiais utilizados a partir do primeiro passo de produção do *stock* homeopático até à diluição final a incorporar no medicamento veterinário homeopático acabado, devem ser suplementados por dados adicionais sobre o *stock* homeopático.

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

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

3.2.3. TESTES DE CONTROLO DO MEDICAMENTO ACABADO

Qualquer derrogação aos requisitos gerais de qualidade deve ser devidamente justificada pelo requerente.

Deve proceder-se à identificação e ao doseamento de todos os constituintes que possam ter um efeito toxicológico. 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.

3.2.4. ENSAIOS DE ESTABILIDADE

A estabilidade do medicamento acabado deve ser demonstrada. Os dados de estabilidade dos *stocks* homeopáticos são geralmente passíveis de transferência para as diluições ou potenciações obtidas a partir deles. Se não for possível identificar ou dosear a substância ativa devido ao grau de diluição, podem considerar-se os dados de estabilidade da forma farmacêutica.

3.3. SEGURANÇA

Os requisitos relativos à segurança estabelecidos na parte 1 aplicam-se ao registo de medicamentos veterinários homeopáticos referidos no artigo 88.º, sem prejuízo do disposto no

Regulamento (CEE) n.º 470/2009 no que diz respeito às substâncias incluídas nos *stocks* homeopáticos destinados a administração a espécies animais utilizadas na alimentação humana.

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 III

Requisitos relativos aos dossiês abreviados e reduzidos para os pedidos de autorização de introdução no mercado

1. Medicamentos veterinários genéricos

Os pedidos relativos a medicamentos veterinários genéricos devem conter a documentação referida no anexo I, dados de qualidade e dados que demonstrem que o medicamento tem a mesma composição qualitativa e quantitativa em substâncias ativas e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência, além de dados comprovativos da bioequivalência com este último.

Todas as formas farmacêuticas orais de libertação imediata devem ser consideradas como sendo a mesma forma farmacêutica.

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

As seguintes informações devem ser apresentadas como parte dos pedidos:

- os motivos por que se evoca uma semelhança essencial,
- um resumo das impurezas presentes nos lotes da(s) substância(s) ativa(s), bem como no medicamento acabado (e, quando aplicável, os produtos de degradação que surgem durante o armazenamento), tal como proposta(s) para utilização no medicamento, juntamente com uma avaliação dessas impurezas,
- uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou uma justificação para os estudos não terem sido realizados,
- se aplicável, o requerente deve fornecer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância ativa autorizada; esses dados devem incluir provas de que não existe qualquer alteração da farmacocinética ou farmacodinâmica da fração terapêutica e/ou da toxicidade que possa afetar o perfil de segurança/eficácia.

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

- demonstração da equivalência, ou não, da depleção de resíduos a partir do local de administração, eventualmente fundamentada por estudos adequados da depleção de resíduos,
- demonstração da tolerância dos animais visados no local de administração, eventualmente fundamentada por estudos adequados de tolerância nos animais visados.

2. Medicamentos veterinários biológicos similares

Caso um medicamento veterinário biológico que seja similar a um medicamento veterinário biológico de referência não satisfaça as condições da definição de medicamento genérico, a informação a fornecer não se deve limitar aos 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.

3. Pedidos baseados em dados bibliográficos

Para medicamentos veterinários cuja(s) substância(s) ativa(s) tenha(m) tido um «uso veterinário bem estabelecido», como referido no artigo 20.º, com eficácia documentada e um nível de segurança aceitável, exige-se o seguinte:

A. As informações indicadas no anexo I.

B. Dados relativos à qualidade.

C. Bibliografia científica detalhada que incida sobre todos os aspetos da segurança e da eficácia.

D. A experiência após a introdução no mercado com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes.

Não será permitido fazer referência à bibliografia científica em conformidade com o primeiro parágrafo, se o pedido disser respeito a uma nova indicação de uma substância com um uso bem estabelecido.

Os relatórios de avaliação publicados pela Agência, no seguimento da avaliação de pedidos relativos a limites máximos de resíduos em conformidade com o Regulamento (CE) n.º 470/2009, podem ser utilizados como bibliografia científica adequada referida no primeiro parágrafo, em especial para efeitos de demonstração da segurança da substância ativa.

4. Medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias

Devem ser apresentados os dados descritos no anexo II para os medicamentos veterinários com associações de substâncias. Não será necessário fornecer estudos da segurança e eficácia de cada substância ativa. Será, no entanto, possível incluir informação sobre as substâncias individuais nos pedidos relativos a uma associação fixa.

A apresentação de dados sobre cada substância ativa, acompanhados dos necessários testes 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 em animais, a menos que se suspeite de uma interação que origine toxicidade acrescida.

Se aplicável, devem ser fornecidas informações relativas aos locais de fabrico e à avaliação da segurança dos agentes estranhos.

5. Pedidos com base em consentimento informado

Os pedidos apresentados com base no artigo 19.º devem conter os dados descritos no anexo I, desde que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário original tenha dado consentimento ao requerente para se referir ao dossiê com os dados de

segurança e eficácia 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

Pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado sujeita a determinadas condições e restrições específicas que exigem que o requerente instaure procedimentos específicos, designadamente relativos à segurança e eficácia do medicamento veterinário, quando, conforme disposto no artigo 22.º, o requerente puder demonstrar ser incapaz de fornecer dados completos sobre a eficácia e segurança em condições normais de utilização.

ANEXO IV
TABELA DE CORRESPONDÊNCIA

Diretiva 2001/82/CE

Diretiva 2001/82/CE	Presente regulamento
Artigo 1.º	Artigo 4.º
Artigo 2.º, n.º 1 Artigo 2.º, n.º 2 Artigo 2.º, n.º 3	Artigo 2.º, n.º 1 Artigo 3.º Artigo 2.º, n.º 2, n.º 3 e n.º 4
Artigo 3.º	Artigo 2.º, n.º 4
Artigo 4.º, n.º 2	Artigo 120.º
Artigo 5.º	Artigo 5.º
Artigo 6.º	Artigo 7.º, n.º 4
Artigo 7.º	Artigo 119.º
Artigo 8.º	Artigos 119.º e 121.º
Artigo 9.º	Artigo 8.º
Artigo 10.º	Artigo 115.º
Artigo 11.º	Artigos 116.º e 117.º
Artigo 12.º	Artigo 7.º
Artigo 13.º, n.º 1 Artigo 13.º, n.º 2, n.º 3 e n.º 4	Artigo 16.º Artigo 18.º
Artigo 13.º-A	Artigo 20.º
Artigo 13.º-B	Artigo 17.º
Artigo 13.º-C	Artigo 19.º
Artigo 14.º	Artigo 30.º
Artigo 16.º	Artigo 88.º
Artigo 17.º	Artigo 89.º
Artigo 18.º	Artigo 90.º

Artigo 19.º	Artigo 88.º
Artigo 20.º	Artigo 88.º
Artigo 21.º, n.º 1 Artigo 21.º, n.º 2	Artigo 42.º, n.º 1 Artigo 43.º
Artigo 22.º	Artigo 45.º
Artigo 23.º	Artigos 23.º e 24.º
Artigo 24.º	Artigo 25.º
Artigo 25.º	Artigo 28.º
Artigo 26.º, n.º 3	Artigo 22.º
Artigo 27.º	Artigo 55.º
Artigo 27.º-A	Artigo 53.º
Artigo 27.º-B	Artigo 58.º
Artigo 28.º	Artigo 5.º, n.º 2
Artigo 30.º	Artigo 32.º
Artigo 31.º	Artigo 142.º
Artigo 32.º	Artigos 46.º e 48.º
Artigo 33.º	Artigo 49.º
Artigo 35.º	Artigo 84.º
Artigo 36.º	Artigo 85.º
Artigo 37.º	Artigo 86.º
Artigo 38.º	Artigo 87.º
Artigo 39.º	Artigo 58.º
Artigo 44.º	Artigo 91.º
Artigo 45.º	Artigo 92.º
Artigo 46.º	Artigo 93.º
Artigo 47.º	Artigo 93.º
Artigo 48.º	Artigo 96.º
Artigo 50.º	Artigo 98.º

Artigo 51.º	Artigo 92.º
Artigo 52.º	Artigo 100.º
Artigo 53.º	Artigo 100.º
Artigo 55.º	Artigo 100.º
Artigo 56.º	Artigo 102.º
Artigo 58.º	Artigos 9.º e 10.º
Artigo 59.º	Artigo 11.º
Artigo 60.º	Artigo 10.º, n.º 3
Artigo 61.º	Artigo 13.º
Artigo 65.º	Artigos 104.º e 105.º
Artigo 66.º	Artigo 107.º
Artigo 67.º	Artigo 29.º
Artigo 68.º	Artigo 109.º
Artigo 69.º	Artigo 112.º
Artigo 70.º	Artigo 114.º
Artigo 71.º	Artigo 113.º
Artigo 72.º	Artigo 74.º
Artigo 73.º	Artigo 74.º
Artigo 74.º	Artigo 78.º
Artigo 75.º	Artigo 78.º
Artigo 76.º	Artigo 75.º
Artigo 78.º, n.º 2	Artigo 131.º
Artigo 80.º	Artigo 125.º
Artigo 81.º	Artigo 129.º
Artigo 83.º	Artigo 132.º
Artigo 84.º	Artigo 133.º
Artigo 85.º, n.º 3	Artigos 123.º e 124.º

Artigo 87.º	Artigo 79.º, n.º 2
Artigo 88.º	Artigo 7.º, n.º 7
Artigo 95.º	Artigo 8.º, n.º 2
Artigo 95.º-A	Artigo 122.º