

Portaria n.º 488/95
de 22 de Maio

Considerando que o objectivo essencial de qualquer regulamentação sobre o fabrico, distribuição ou utilização de medicamentos veterinários consiste em garantir a protecção da saúde humana e animal;

Considerando que a salvaguarda da saúde pública, da saúde animal e do meio ambiente em geral exige medicamentos veterinários imunológicos de qualidade, eficazes e seguros, pelo que se torna indispensável assegurar condições adequadas relativas ao seu fabrico, comercialização e utilização;

Considerando a necessidade de estabelecer normas e protocolos analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários imunológicos;

Considerando que antes da concessão de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário imunológico o fabricante deve comprovar a sua capacidade em garantir de modo contínuo a conformidade dos lotes;

Considerando a necessidade de garantir a interdição de utilização de um medicamento veterinário imunológico caso a resposta imunológica dos animais tratados interfira com o funcionamento de um programa nacional ou comunitário de diagnóstico, erradicação ou controlo de uma dada doença veterinária;

Considerando o disposto nas Directivas comunitárias números 90/677/CEE, de 13 de Dezembro, e 92/18/CEE, de 20 de Março:

Manda o Governo, pelo Ministro da Agricultura, em conformidade com o disposto no artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 289/94, de 14 de Novembro, o seguinte:

1.º É aprovado o Regulamento do Fabrico, Importação, Comercialização e Utilização de Medicamentos Veterinários Imunológicos, constante do anexo I, e as normas a que devem obedecer os ensaios analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos destes produtos de uso veterinário, constantes do anexo II à presente portaria e que dela fazem parte integrante.

2.º A presente portaria entra em vigor no prazo de 30 dias após a sua publicação, sendo nessa data revogado o Decreto-Lei n.º 76/87, de 13 de Fevereiro, em conformidade com o disposto no artigo 8.º do Decreto-Lei n.º 289/94, de 14 de Novembro.

Ministério da Agricultura.

Assinada em 7 de Abril de 1995.

Pelo Ministro da Agricultura, Álvaro dos Santos Amaro, Secretário de Estado da Agricultura.

ANEXO I

Regulamento do Fabrico, Importação, Comercialização e Utilização de Medicamentos Veterinários Imunológicos

CAPÍTULO I

Âmbito e definições

Artigo 1.º

Âmbito

1 - O presente Regulamento estabelece as normas respeitantes ao fabrico, importação, comercialização e utilização dos medicamentos veterinários imunológicos, adiante designados por medicamentos imunológicos.

2 - O presente Regulamento não se aplica aos medicamentos imunológicos inactivados fabricados a partir de microrganismos e antigénios provenientes de um animal ou de uma exploração e utilizados no tratamento desse animal ou dessa exploração na mesma localidade geralmente designados por autovacinas e vacinas de rebanho.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos deste Regulamento, entende-se por:

a) Medicamento - toda a preparação constituída por uma substância ou mistura de substâncias, apresentando dosagem determinada, destinada a ser aplicada ao homem ou aos animais no tratamento

ou na prevenção das doenças e dos seus sintomas, na correcção ou modificação das funções orgânicas ou ainda, quando administradas de forma adequada, no diagnóstico médico;

b) Medicamento para uso veterinário ou medicamento veterinário - todo o medicamento destinado aos animais;

c) Medicamento veterinário imunológico - um medicamento veterinário administrado aos animais a fim de provocar uma imunidade activa ou passiva ou diagnosticar o estado imunológico;

d) Vacina para uso veterinário - todo 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 anigénicas ou substâncias elaboradas por estes mesmos organismos tornadas inofensivas, mas tendo conservado, no todo ou em parte, as suas propriedades antigénicas;

e) Alérgeno para uso veterinário - todo 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;

f) 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;

g) Contraste - a realização de ensaios para verificação da conformidade do medicamento imunológico com as especificações aprovadas, respeitante unicamente ao lote de fabrico sobre o qual incidiram as provas;

h) Boas práticas de fabrico - a componente da garantia de qualidade que assegura que os produtos sejam consistentemente produzidos e controlados no respeito por normas de qualidade adequadas à utilização prevista;

i) Garantia de qualidade - o conjunto de medidas destinadas a garantir que os medicamentos imunológicos tenham a qualidade necessária para a utilização prevista;

j) Publicidade - qualquer forma de comunicação alusiva aos medicamentos com o objectivo de promover a sua aquisição ou consumo.

CAPÍTULO II

Autorização de introdução no mercado

Artigo 3.º

Autorização de introdução no mercado

1 - Os medicamentos imunológicos carecem de autorização do Instituto de Protecção da Produção Agro-Alimentar (IPPAA) para serem introduzidos no mercado.

2 - O pedido de autorização para introdução no mercado é feito ao presidente do IPPAA em requerimento, do qual conste:

a) Nome ou designação social e domicílio ou sede do requerente;

b) Designação proposta para o medicamento imunológico, forma farmacêutica, composição, indicações, dosagem, modo e via de administração e apresentação;

c) Número de volumes que constituem o processo;

3 - O requerimento deve ser acompanhado do processo, do qual conste:

a) Dados administrativos nos termos do n.º 5 do presente artigo;

b) Resumo das características do produto, em língua portuguesa, nos termos do número seguinte;

c) Descrição sumária do modo de preparação;

d) Documentação científica constituída pela descrição e resultados dos ensaios analíticos, farmacológicos, toxicológicos e clínicos, efectuados nos termos do anexo II;

e) Relatórios de perito em língua portuguesa;

f) Projectos do rótulo, do recipiente, da embalagem exterior e da literatura em conformidade com o disposto nos artigos 20.º e 21.º do presente Regulamento;

g) Amostras do medicamento imunológico, para efeitos de análise e controlo, quando solicitadas pelo IPPAA;

4 - O resumo das características do produto inclui:

a) Denominação do medicamento imunológico;

b) Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas e constituintes do excipiente;

c) Forma farmacêutica;

d) Propriedades farmacológicas;

e) Características clínicas:

Espécie-alvo;

Indicações;

Contra-indicações;

Efeitos secundários ou indesejáveis (frequência e gravidade);

Precauções especiais de utilização;

Administração durante a gestação ou lactação;

Interações;

Dosagem e método de administração (dose imunizante, modo e via de administração, esquema vacinal-primovacinação e rappel);

Sobredosagem (sintomas, métodos de emergência, antídotos);

Advertências;

Intervalo de segurança;

Precauções especiais para o utilizador;

f) Características farmacêuticas:

Incompatibilidades;

Prazo de validade (indicar também o prazo após reconstituição ou após a abertura do recipiente);

Precauções especiais de conservação;

Natureza e conteúdo do recipiente;

Nome e endereço do fabricante;

Nome e endereço do responsável pela introdução no mercado e ou distribuidor;

Precauções especiais para a destruição do produto não utilizado ou dos seus resíduos;

5 - O processo do pedido de autorização deve ser organizado de acordo com normas específicas aprovadas pelo presidente do IPPAA.

Artigo 4.º

Autorizações especiais

O presidente do IPPAA, mediante condições especiais, pode autorizar:

a) A utilização de medicamentos veterinários imunológicos com fins exclusivos de investigação, análise ou ensaio;

b) Em derrogação do disposto nos artigos 3.º e 9.º, a introdução no mercado, comercialização ou utilização, por razões de saúde pública ou animal.

Artigo 5.º

Prazos

1 - A autorização a que se refere o artigo 3.º deve ser concedida no prazo de 210 dias a contar da data de apresentação do pedido validado.

2 - O prazo referido no número anterior pode ser suspenso até que o requerente, na sequência de notificação, apresente novos elementos para completar o processo.

Artigo 6.º

Duração da autorização e renovação

1 - A autorização de introdução no mercado é válida por cinco anos renováveis por iguais períodos de tempo, a pedido do responsável pela introdução no mercado, sem o que a mesma fica automaticamente cancelada.

2 - O pedido de renovação deve ser apresentado pelo menos três meses antes de cessar o período de validade da autorização, mediante requerimento, do qual conste:

a) Nome e domicílio ou sede do requerente;

b) Designação do medicamento imunológico e respectivo número de registo;

c) Documentação complementar, se for caso disso, respeitante às alterações decorrentes da evolução técnico-científica;

3 - A recusa do pedido de renovação implica a retirada do medicamento imunológico do mercado pelo titular da autorização, num prazo a fixar pelo presidente do IPPAA.

Artigo 7.º

Alterações de medicamentos autorizados

1 - Os titulares de autorizações de introdução no mercado de medicamentos imunológicos podem solicitar alterações respeitantes a:

- a) Designação comercial;
- b) Composição qualitativa ou quantitativa;
- c) Indicações fornecidas nos recipientes, nas embalagens exteriores ou na literatura;
- d) Prazo de validade;
- e) Apresentação;

2 - Para este efeito, devem ser apresentados pelo requerente elementos que fundamentem as alterações solicitadas.

Artigo 8.º

Recusa da autorização, renovação, alteração e utilização

1 - O pedido de autorização de introdução no mercado, renovação ou alteração pode ser recusado quando se verifique, nomeadamente, o seguinte:

- a) O processo não foi instruído de acordo com as disposições do presente Regulamento;
- b) O medicamento imunológico é nocivo nas condições de utilização indicadas;
- c) A doença em relação à qual o produto confere imunidade é praticamente inexistente no território nacional;

2 - A utilização de um medicamento imunológico pode ser recusada quando:

- a) Interfere com o funcionamento de um programa nacional ou comunitário de diagnóstico, controlo ou erradicação de uma doença;
- b) Dificulta a comprovação da existência de contaminação de géneros alimentícios provenientes de animais tratados;

3 - Em caso de recusa de autorização, renovação ou de qualquer alteração referida no artigo anterior, o interessado pode interpor recurso, no prazo de 30 dias a contar da data de notificação, por meio de requerimento dirigido ao presidente do IPPAA.

CAPÍTULO III

Contraste

Artigo 9.º

Pedido de contraste

1 - Os medicamentos imunológicos carecem de contraste para serem comercializados ou utilizados.

2 - O pedido de contraste é feito ao director do Laboratório Nacional de Veterinária (LNV), em requerimento, do qual conste a identificação completa do requerente, a designação comercial do medicamento imunológico e respectivo número de registo, as apresentações e a quantidade a contrastar.

3 - Os métodos adoptados nas provas de contraste são os constantes da Farmacopeia Europeia ou os descritos no processo referido no artigo 3.º do presente Regulamento.

4 - No caso de o lote do medicamento imunológico ter sido analisado por um laboratório oficial de um Estado membro e declarado conforme as especificações aprovadas, as provas de contraste podem ser dispensadas, desde que sejam apresentados os documentos seguintes:

- a) O certificado oficial de aprovação de medicamento veterinário imunológico; e
- b) O certificado de análise com os resultados do controlo oficial de medicamento veterinário imunológico.

Artigo 10.º

Realização do contraste

1 - Após recepção do pedido de contraste, o director do LNV mandará proceder à colheita ou à entrega das amostras necessárias às provas de contraste, à sua identificação e à eventual selagem do lote, do qual o interessado ficará constituído fiel depositário.

2 - As provas de contraste a realizar no LNV devem estar concluídas no prazo de 60 dias, a contar da data de colheita ou recepção das amostras.

3 - No lote aprovado ou dispensado de provas de contraste, nos termos do n.º 4 do artigo anterior, o requerente deve apor as marcas sanitárias de contraste. Estas são colocadas no recipiente ou na embalagem, quando o recipiente o não permita.

4 - Os encargos resultantes do contraste são suportados pelos interessados segundo a tabela em vigor, aprovada por despacho do Ministro da Agricultura.

Artigo 11.º

Improcedência e reprovação

1 - O contraste é improcedente para todos os efeitos em que se verifique:

- a) Falta de homogeneidade no lote;
- b) Falta de observância das regras de conservação imputáveis ao requerente;
- c) Violação na selagem efectuada nos termos do n.º 1 do artigo anterior;

2 - A notificação de improcedência do contraste e respectivo motivo são imediatamente comunicados ao requerente.

3 - O lote reprovado ou improcedente é inutilizado nas condições que o LNV determina, do que é lavrado auto de inutilização em duplicado, devendo o original de cada auto ser arquivado naquele Laboratório e o respectivo duplicado entregue ao interessado.

4 - No caso de medicamentos imunológicos fabricados fora do território nacional, a inutilização do lote reprovado pode ser substituída pela devolução à origem, mediante requerimento do interessado dirigido ao presidente do IPPAA, obrigando-se o requerente a apresentar prova documental da referida devolução.

Artigo 12.º

Recurso

1 - Do resultado do contraste poderá o interessado recorrer, por meio de requerimento, para o presidente do IPPAA, no prazo de cinco dias úteis a contar da data da notificação desse resultado.

2 - O recurso terá efeito suspensivo e dará lugar à repetição das provas de contraste cujos encargos são suportados pelos interessados, nos termos do n.º 4 do artigo 10.º do presente Regulamento.

CAPÍTULO IV

Produção

Artigo 13.º

Autorizações de fabrico

1 - A instalação e o exercício de actividade de fabricante de medicamentos imunológicos carecem de autorização prévia do IPPAA.

2 - O pedido de autorização a que se refere o número anterior é feito ao presidente do IPPAA em requerimento, do qual conste:

- a) Nome e domicílio ou sede do requerente;
- b) Certidão do registo da firma ou denominação particular na conservatória do registo comercial e de quem a obriga;
- c) Projecto de construção das instalações de fabrico aprovado pela entidade competente e local de implantação;
- d) Memória descritiva das instalações, e planta das mesmas, da qual conste informação relacionada com os seguintes aspectos:

Pessoal (qualificações e experiência, organização e relações hierárquicas e programas de reciclagem);

Circuito nas instalações das matérias-primas, do pessoal e do produto acabado;

Biotério;

Sistema de ar, água e vapor e energia eléctrica;

Sistema de esgotos e efluentes;

Localização das várias operações;

Listagem do equipamento pesado;

e) Indicação da(s) pessoa(s) responsável(eis) pelo fabrico;

f) Listagem dos produtos a fabricar e respectivas tecnologias de produção;

3 - A autorização apenas é concedida após vistoria e aprovação das instalações pelo IPPAA.

4 - A autorização de fabrico só é válida para os medicamentos imunológicos constantes da listagem referida na alínea f) do n.º 2 e deve ser renovada anualmente, até ao dia 30 de Novembro, mediante requerimento dirigido ao presidente do IPPAA.

Artigo 14.º

Obrigações do fabricante

Os titulares da autorização de fabrico devem:

- a) Assegurar que todos os processos de fabrico são efectuados em conformidade com as boas práticas de fabrico;
- b) Proceder à análise periódica dos respectivos métodos de fabrico, à luz dos progressos científicos e técnicos, e, caso necessário, solicitar a alteração, nos termos do artigo 7.º do presente Regulamento;

c) Instituir e manter um sistema eficaz de garantia de qualidade, de acordo com as boas práticas de fabrico, que envolva a participação activa da gestão e do pessoal qualificado dos vários serviços em questão.

CAPÍTULO V

Importadores e grossistas

Artigo 15.º

Estabelecimentos

1 - Os importadores e grossistas responsáveis pela introdução no mercado de medicamentos imunológicos devem dispor de instalações autorizadas pelo IPPAA.

2 - Para efeitos do disposto no número anterior, o interessado deve apresentar requerimento dirigido ao presidente do IPPAA, do qual conste:

a) Nome e domicílio ou sede do requerente;

b) Certidão do registo da firma ou denominação particular emitida pela conservatória do registo comercial e de quem a obriga;

c) Memória descritiva das instalações e planta na escala de 1:100 das mesmas, assim como do local de implantação;

d) Indicação do médico veterinário responsável pela direcção técnica e declaração do próprio com indicação do nome completo, número da cédula profissional, morada e número de telefone;

e) Documento comprovativo de que o fabricante ou fabricantes que representa estão devidamente licenciados no país de origem;

f) Certificado emitido pela autoridade competente do país de origem comprovativo de que o laboratório produtor cumpre os requisitos das boas práticas de fabrico;

3 - O edifício deve obedecer às leis gerais de construção urbana e às regras de segurança que para o efeito sejam indicadas pelo serviço de bombeiros, sendo vistoriado e autorizado pelos serviços técnicos da câmara municipal da área a que pertence.

4 - Os estabelecimentos importadores e grossistas referidos no n.º 1 devem incluir, designadamente:

a) Sala para escritório;

b) Vestiários e instalações sanitárias para uso do pessoal;

c) Sala exclusivamente destinada à manipulação de medicamentos imunológicos, que deve incluir:

Paredes revestidas até à altura de 1,50 m com material facilmente lavável e ou chamejável;

Pavimento com material susceptível de ser submetido às acções atrás citadas;

Instalação de frio com dimensão adequada ao volume de medicamentos imunológicos a armazenar;

Mesa com revestimento impermeável;

5 - Os grossistas que não introduzem medicamentos imunológicos no mercado carecem de autorização prévia do IPPAA.

6 - O pedido de autorização referido no número anterior é feito ao presidente do IPPAA, mediante requerimento, do qual conste:

a) Nome e domicílio ou sede do requerente;

b) Memória descritiva das instalações e planta na escala de 1:100 das mesmas, assim como do local de implantação;

7 - Em derrogação do disposto no n.º 5, a autorização pode ser dispensada, desde que os estabelecimentos já possuam autorização para o comércio por grosso de medicamentos.

8 - A autorização referida nos números 1 e 5 é concedida após vistoria das instalações pelo IPPAA.

9 - A autorização a que se refere o n.º 1 deve ser renovada anualmente, até ao dia 30 de Novembro, mediante requerimento dirigido ao presidente do IPPAA.

10 - Os importadores e grossistas referidos nos números 1 e 5 devem possuir um registo de medicamentos imunológicos adquiridos e cedidos, com indicação das respectivas designações, origem e destino.

Artigo 16.º

Obrigações do importador

Os importadores de medicamentos imunológicos devem assegurar que os mesmos foram produzidos por fabricantes devidamente autorizados e sujeitos a normas de boas práticas de fabrico.

Artigo 17.º

Autorização de importação

1 - Os medicamentos imunológicos carecem de autorização do IPPAA para serem importados.

2 - O pedido é feito ao presidente do IPPAA, em requerimento, do qual conste a identificação completa do requerente, o nome comercial do medicamento imunológico e respectivo número de registo, as apresentações e a quantidade a importar.

3 - Sem prejuízo do disposto no n.º 1, os medicamentos imunológicos importados devem ser submetidos a contraste, nos termos do artigo 9.º do presente Regulamento.

CAPÍTULO VI

Direcção técnica e assessoria

Artigo 18.º

Direcção técnica

1 - Os fabricantes e bem assim os estabelecimentos mencionados no n.º 1 do artigo 15.º só podem funcionar sob a responsabilidade de um director técnico.

2 - A direcção técnica dos laboratórios produtores é assegurada por um licenciado numa das seguintes áreas: Biologia, Farmácia, Medicina, Medicina Veterinária, Química, Química Farmacêutica ou Tecnologia.

3 - A direcção técnica dos estabelecimentos importadores e grossistas referidos no n.º 1 do artigo 15.º é assegurada por um licenciado em Medicina Veterinária.

4 - A interrupção de funções do director técnico será comunicada ao IPPAA com a antecedência mínima de 30 dias.

5 - A interrupção a que refere o número anterior não pode ultrapassar 30 dias, período de tempo ao fim do qual deve ser indicado ao IPPAA o nome do substituto.

Artigo 19.º

Assessoria

1 - Sem prejuízo do disposto no n.º 2 do artigo anterior, os fabricantes de medicamentos imunológicos devem ter ao seu serviço um assessor técnico licenciado em Medicina Veterinária, a quem compete:

- a) Participar na elaboração de programas de lançamento de novos medicamentos imunológicos;
- b) Colaborar nos estudos a efectuar sobre o interesse terapêutico de medicamentos imunológicos a introduzir no mercado;
- c) Elaborar a informação técnico-científica a dirigir aos médicos veterinários;
- d) Dar cumprimento ao estabelecido no âmbito do Sistema Nacional de Farmacovigilância e Toxicologia Veterinária;

2 - As competências referidas no número anterior aplicam-se ao director técnico dos estabelecimentos importadores e grossistas referidos no n.º 1 do artigo 15.º do presente Regulamento.

CAPÍTULO VII

Rotulagem e literatura

Artigo 20.º

Conteúdo do rótulo

1 - Os projectos de rótulo dos recipientes e das embalagens exteriores devem conter, pelo menos, as seguintes indicações:

- a) Designação comercial;
- b) Composição qualitativa e quantitativa dos princípios activos;
- c) Espécies de destino, modo e via de administração;
- d) Intervalo de segurança;
- e) Forma farmacêutica e o volume total do conteúdo do recipiente e ou números de doses, no caso das vacinas, ou número de unidades internacionais por mililitro, no caso de soros;
- f) Número ou outra referência do lote de fabrico;
- g) Número de autorização de introdução no mercado (AIM);
- h) Nome ou denominação social e o domicílio ou sede social da empresa responsável pelo fabrico, introdução no mercado e distribuição;
- i) Prazo de validade;
- j) Condições de conservação;
- l) Precauções especiais relativas à eliminação do produto não utilizado;
- m) Outras precauções e ou advertências;
- n) A indicação «Uso veterinário» em fundo verde;
- o) A expressão «Só pode ser vendido mediante receita médico-veterinária»;
- p) A expressão «Manter fora do alcance das crianças»;

2 - Quando se trate de ampolas ou pequenos recipientes, as indicações referidas no n.º 1 devem ser apostas na embalagem exterior, sendo apenas necessário indicar no rótulo o seguinte:

- a) Designação comercial;
- b) Volume, número de doses ou número de unidades internacionais, no caso de soros;
- c) Via de administração;
- d) Referência ou número de lote e prazo de validade;
- e) A expressão «Uso veterinário» em fundo verde;

3 - Na ausência de embalagem exterior, todas as indicações que nela deveriam figurar devem ser indicadas no recipiente.

Artigo 21.º

Conteúdo de literatura

1 - Os projectos de literatura devem conter as seguintes indicações:

- a) Nome ou denominação social e o domicílio ou sede social do responsável pela introdução no mercado e do fabricante;
- b) Designação comercial e composição qualitativa e quantitativa dos princípios activos;
- c) Indicações, contra-indicações e efeitos secundários;
- d) Espécies-alvo, posologia, esquema de vacinação, modo e via de administração;
- e) Denominação da espécie animal de origem no caso dos soros;
- f) Intervalo de segurança;
- g) Condições de conservação;
- h) Outras precauções e ou outras advertências exigíveis;
- i) Apresentação;

2 - Quando os medicamentos imunológicos forem fornecidos sem literatura, as indicações que dela deveriam constar devem ser mencionadas na embalagem exterior ou no rótulo do recipiente.

CAPÍTULO VIII

Publicidade

Artigo 22.º

Princípios gerais

1 - É interdita a publicidade dos medicamentos imunológicos cuja autorização de introdução no mercado não tenha sido concedida nos termos do presente Regulamento.

2 - A publicidade não pode divergir das informações constantes do resumo das características do produto, tal como foi autorizado, devendo ser sempre verdadeira e correcta.

3 - Os medicamentos imunológicos só podem ser anunciados em publicações científicas de natureza médico-veterinária ou farmacêutica ou suportes de informação audiovisual destinados exclusivamente a médicos veterinários e farmacêuticos.

4 - A informação respeitante aos medicamentos imunológicos e as respectivas amostras só podem ser cedidas a médicos veterinários.

5 - No recipiente, embalagem exterior ou literatura não podem figurar referências a marcas comerciais de outros medicamentos.

Artigo 23.º

Documentação publicitária

Na publicidade de medicamentos imunológicos devem constar, pelo menos as seguintes informações:

- a) Designação comercial;
- b) Nome ou designação social e o domicílio ou sede social da(s) empresa(s) responsável(eis) pelo fabrico e introdução no mercado;
- c) Composição qualitativa e quantitativa dos princípios activos;
- d) Número de autorização de introdução no mercado;
- e) As indicações, contra-indicações, efeitos secundários, intervalo de segurança e precauções particulares de utilização e conservação.

CAPÍTULO IX

Condições de utilização

Artigo 24.º

Prescrição e utilização

Sem prejuízo do disposto no artigo 9.º, os medicamentos imunológicos só podem ser:

- a) Vendidos mediante receita ou requisição emitida pelo médico veterinário;

b) Administrados por médico veterinário ou sob a sua responsabilidade.

Artigo 25.º

Aquisição directa

1 - A aquisição directa de medicamentos imunológicos nos fabricantes, importadores e grossistas pode ser feita por:

a) Médicos veterinários, com vista a serem utilizados por eles próprios ou sob a sua responsabilidade a animais que se encontram sob a sua vigilância médica;

b) Entidades públicas e privadas, incluindo instituições de solidariedade social sem fins lucrativos, que disponham de serviço médico-veterinário, desde que se destinem ao seu próprio consumo e mediante autorização prévia concedida pelo IPPAA;

2 - As cooperativas agrícolas e os agrupamentos de defesa sanitária (ADS) que pretendam adquirir directamente aos importadores e grossistas medicamentos imunológicos para utilização nos respectivos efectivos pecuários devem apresentar o respectivo pedido ao IPPAA, mediante requerimento, do qual conste:

a) Nome ou designação social e domicílio ou sede;

b) Cópia dos estatutos publicados no Diário da República;

c) Nome, morada e número de cédula profissional do médico veterinário responsável;

d) Declaração do técnico referido na alínea anterior comprovando encontrar-se ao serviço do requerente;

3 - Para o efeito pretendido no número anterior, as entidades citadas devem satisfazer os seguintes requisitos:

a) Dispor de condições adequadas para o armazenamento de medicamentos imunológicos;

b) Possuir um registo dos medicamentos imunológicos adquiridos e cedidos, com indicação das respectivas designações, origens e destinos.

CAPÍTULO X

Taxas

Artigo 26.º

Taxas

Para efeitos do presente Regulamento, são cobradas as taxas previstas no artigo 52.º do Decreto-Lei n.º 387/87, de 28 de Dezembro, com as actualizações estabelecidas nos termos do mesmo diploma.

CAPÍTULO XI

Disposições transitórias

Artigo 27.º

Regularização

1 - Os fabricantes, importadores e grossistas que à data da entrada em vigor do presente Regulamento não preencham os requisitos previstos neste Regulamento devem, no prazo de 60 dias, apresentar o pedido para a sua regularização, mediante requerimento dirigido ao presidente do IPPAA, acompanhado dos documentos referidos nos números 2 dos artigos 13.º ou 15.º, consoante o caso.

2 - Em face dos elementos apresentados nos termos do número anterior e após a sua análise e vistoria às instalações, o presidente do IPPAA decidirá sobre o prazo a conceder para a sua regularização.

Artigo 28.º

Revisão dos medicamentos imunológicos antigos

Os medicamentos imunológicos autorizados antes da data da entrada em vigor do presente Regulamento, e que não preencham os requisitos constantes do mesmo, são sujeitos a revisão, de acordo com instruções e calendarização aprovadas pelo presidente do IPPAA.

ANEXO II

Normas a que devem obedecer os ensaios analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos dos medicamentos veterinários imunológicos.

PARTE I

Ensaio analíticos (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos)

A) Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

As informações e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado dos medicamentos veterinários imunológicos, adiante designados «medicamentos imunológicos», devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

1 - Composição qualitativa.

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

- a) Princípio(s) activo(s);
- b) Constituinte(s) do(s) adjuvante(s);
- c) Componente(s) do(s) excipiente(s), qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os conservantes, estabilizantes, emulsionantes, corantes correctivos do paladar, aromatizantes, marcadores, etc.;
- d) Constituintes da forma farmacêutica administrada aos animais.

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

2 - Entende-se por terminologia habitual, a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos imunológicos, o seguinte:

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

3 - Composição quantitativa.

Por forma a especificar a «composição quantitativa» dos princípios activos dos medicamentos imunológicos, importa, sempre que possível, especificar o número de organismos, o teor específico de proteína, a massa, o número de unidades internacionais (UI) ou de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de volume e, no que respeita ao adjuvante ou aos constituintes dos excipientes, a massa e volume de cada um, tomando em devida consideração os elementos constantes da secção B) seguinte.

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

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

4 - Desenvolvimento farmacêutico.

A escolha da composição, constituintes e 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 modo de preparação do produto acabado

A descrição do modo de preparação que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado 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) A menção das diversas fases de fabrico (incluindo os processos de purificação), por forma que possa ser apreciada a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos prejudiciais nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica;
- b) No caso de produção contínua, todas as informações sobre as precauções a adoptar para garantir a homogeneidade e consistência de cada lote do produto acabado;
- c) As substâncias que não possam ser recuperadas no decurso do fabrico;

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

e) A indicação da fase de fabrico em que se procede à colheita de amostras por ensaios de controlo durante o fabrico.

C) Produção e controlo das matérias-primas

Para efeitos da presente secção, entende-se por matérias-primas o conjunto de componentes utilizados na produção dos medicamentos imunológicos. Os meios de cultura usados para a produção do princípio activo são considerados apenas uma só matéria-prima.

Caso se trate de:

a) Um princípio activo não descrito na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um dos Estados membros; ou de

b) Um princípio activo descrito na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia de um dos Estados membros obtido através de um método susceptível de deixar impurezas que não constem da monografia da farmacopeia e, relativamente às quais a monografia se revele inadequada para o controlo adequado da sua qualidade e não fabricado pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de a descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e do processo de validação serem enviados directamente ao IPPAA pelo fabricante do princípio activo. Neste caso, o fabricante deve, porém, fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento. O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará o processo de fabrico nem as especificações sem primeiro informar o requerente. Devem ser fornecidos ao IPPAA documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem abranger os resultados dos ensaios relativos ao controlo de qualidade de todos os componentes utilizados e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

1 - Matérias-primas constantes das farmacopeias.

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

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

Considera-se satisfatório o disposto na alínea d) do n.º 3 do artigo 3.º do anexo I, caso os componentes preencham os requisitos da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um dos Estados membros. Em tal caso, a descrição dos métodos analíticos pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

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

As matérias corantes devem observar sempre os requisitos da legislação em vigor.

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

Caso a especificação ou outras disposições constantes de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia nacional de um Estado membro não permitam garantir a qualidade da substância, o IPPAA pode requerer especificações mais adequadas ao responsável pela introdução no mercado do produto em causa.

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

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

traduções. No que respeita aos princípios activos, dever-se-á comprovar a adequação da monografia ao controlo da respectiva qualidade.

2 - Matérias-primas que não constam de qualquer farmacopeia.

2.1 - Matérias-primas de origem biológica.

A descrição deve assumir a forma de monografia.

Sempre que possível, a produção de vacinas deve assentar em sistemas de lote semente e em bancos de células de linha. No que respeita à produção de medicamentos imunológicos que sejam soros, dever-se-á indicar a origem, estado de saúde e estado imunológico dos animais de que provêm; utilizar-se-ão conjuntos bem definidos de matérias de origem.

Deve-se descrever e documentar a origem e a história das matérias-primas. No que respeita às matérias-primas geneticamente modificadas, esta informação deve incluir determinados elementos, como a descrição das células ou estirpes de origem, a construção do vector de expressão (nome, origem, função do replicão, promotor e de activação de 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, por 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 produção. 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, dever-se-á comprovar a estabilidade das características de atenuação do material de semente.

Se necessário, devem ser fornecidas amostras das matérias-primas ou reagentes biológicos utilizados nos procedimentos de ensaio, a fim de que o IPPAA possa 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) A denominação da matéria-prima, em conformidade com o n.º 2 da secção A) e eventuais sinónimos comerciais ou científicos;
- b) A descrição da matéria-prima, em forma análoga à utilizada no elemento descritivo da Farmacopeia Europeia;
- c) A função das matérias-primas;
- d) Métodos de identificação;
- e) A pureza será descrita em termos do somatório global de impurezas previsíveis, especialmente as que possam ter efeitos nocivos, e se necessário as que, dada a associação de substâncias a que o pedido se refere, podem afectar negativamente a estabilidade do medicamento imunológico ou distorcer os resultados analíticos. Deve ser apresentada uma breve descrição dos testes efectuados para comprovar a pureza de cada lote de matérias-primas;
- f) Devem-se especificar quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento das matérias-primas, bem como, se necessário, o prazo de validade.

D) Testes de controlo no decurso da produção

1 - Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização 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. Caso existam monografias adequadas e se recorra a procedimentos de ensaio e limites não referidos nas monografias da Farmacopeia Europeia, ou, caso não constem da farmacopeia nacional de um Estado membro, deve-se comprovar que o produto acabado, caso fosse testado em conformidade com as referidas monografias, satisfaria os requisitos de qualidade daquelas farmacopeias 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 ser referidos os limites para a aprovação.

1 - Características gerais do produto acabado.

Os testes do produto acabado devem incluir sempre alguns testes das características gerais de um produto, mesmo que tenham sido efectuados no decurso do processo de produção.

Estes testes devem, caso aplicável, incluir 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, etc. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância adequados.

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

Em todos os testes devem ser descritas, de modo suficientemente pormenorizado, as técnicas de análise do produto acabado, por forma que possam ser prontamente reproduzidas.

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

Se necessário, é efectuado igualmente um teste específico de identificação.

Em casos excepcionais, em que o doseamento de princípios activos muito numerosos ou presentes em quantidades muito diminutas impliquem uma investigação complexa e difícil de cada lote de produção, poder-se-á omitir o doseamento de um ou mais princípios activos no produto acabado, com a condição de que os referidos doseamentos se efectuem nas fases intermédias mais tardias de processo de fabrico. Esta omissão não é aplicável à caracterização das substâncias em questão. Esta técnica simplificada é complementada por um método de avaliação quantitativo que permita ao IPPAA verificar que o medicamento imunológico se encontra em conformidade com a respectiva fórmula após a sua introdução no mercado.

3 - Identificação e doseamento do(s) adjuvante(s).

Caso existam procedimentos de ensaio, deve ser verificado no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus constituintes.

4 - Identificação e doseamento dos constituintes do excipiente.

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

O método analítico proposto para a identificação de matérias corantes deve permitir verificar que estas constam da legislação em vigor sobre a matéria.

Devem ser obrigatoriamente determinados os limites máximo e mínimo dos agentes conservantes; é obrigatório verificar o limite máximo de qualquer componente de excipiente susceptível de provocar efeitos secundários.

5 - Ensaio de segurança.

Para além dos resultados apresentados em conformidade com a parte II do presente anexo, devem ser apresentados detalhes sobre os ensaios de segurança. Estes devem constituir preferencialmente estudos de sobredosagem executados em, pelo menos, uma das espécies-alvo mais sensíveis e utilizar, pelo menos, a via de administração recomendada que represente o maior risco.

6 - Esterilidade e teste de pureza.

Devem ser efectuados testes adequados para demonstrar a ausência de contaminação por agentes estranhos, consoante a natureza do medicamento imunológico, o método e as condições de preparação.

7 - Inactivação.

Quando aplicável, deve efectuar-se um teste de verificação de inactivação no produto contido no recipiente final.

8 - Humidade residual.

É determinada a humidade residual em cada lote de produto liofilizado.

9 - Consistência entre os lotes.

Por forma a garantir a reprodutibilidade da eficácia do produto nos vários lotes e a demonstrar a conformidade com as especificações, devem efectuar-se no lote a granel ou lote de produto acabado testes de potência baseados em métodos in vitro ou in vivo, que incluam substâncias de referência adequadas, caso se encontrem disponíveis; em circunstâncias excepcionais, os testes de potência podem efectuar-se na fase intermédia mais tardia do processo de produção.

F) Ensaio de estabilidade

As informações detalhadas e os documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Devem ser descritos os estudos com base nos quais o requerente determinou o prazo de validade. Estes estudos devem ser sempre em tempo real; devem efectuar-se num número suficiente de lotes produzidos 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 armazenamento recomendadas.

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

Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da administração, deve especificar-se o prazo de validade proposto para o produto reconstituído tal como recomendado. Devem ser apresentados dados que fundamentem o prazo de validade proposto para o produto reconstituído.

PARTE II

Ensaio de segurança

A) Introdução

1 - Os estudos de segurança devem pôr em evidência os riscos potenciais do medicamento imunológico susceptíveis de ocorrerem nos animais nas condições de utilização propostas; os riscos devem ser confrontados com as vantagens potenciais do medicamento imunológico.

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

2 - As informações detalhadas e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados em conformidade com os requisitos da secção B) seguinte.

3 - O IPPAA deve assegurar que os ensaios laboratoriais se efectuem em conformidade com os princípios das boas práticas de laboratório.

B) Requisitos de carácter geral

1 - Os ensaios de segurança devem ser efectuados na(s) espécie(s)-alvo.

2 - A dose a utilizar deve ser a quantidade de produto recomendada para uso e contendo o título ou potência máximos.

3 - As amostras utilizadas nos ensaios de segurança devem ser recolhidas de um ou mais lotes produzidos em conformidade com o processo de produção descrito no pedido de autorização de introdução no mercado.

C) Ensaio laboratorial

1 - Segurança da administração de uma dose.

O medicamento imunológico deve ser administrado na dose recomendada por cada uma das vias de administração e para todas categorias de animais da(s) espécie(s)-alvo a que se destina, incluindo animais com a idade mínima para a administração. Os animais devem ser observados e analisados no que respeita a reacções sistémicas e locais. Se adequado, estes estudos devem incluir exames necrópsicos macroscópicos e microscópicos pormenorizados do local de injeção.

Devem registar dados relativos a outros critérios objectivos, como medições de 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 deverá ser inferior a 14 dias após a administração.

2 - Segurança da administração única de uma sobredosagem.

Deve ser administrada uma sobredosagem do medicamento imunológico aos animais das categorias mais sensíveis da(s) espécie(s)-alvo por cada uma das vias de administração recomendadas. Os animais devem ser observados e examinados no que respeita a reacções sistémicas e locais. Devem registar-se dados relativos a outros critérios objectivos, como medições da temperatura rectal e do rendimento zootécnico.

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

3 - Segurança da administração repetida de uma dose.

A administração repetida de uma dose pode ser necessária para revelar quaisquer efeitos nocivos induzidos pela referida administração. Estes ensaios devem efectuar-se nas categorias mais sensíveis da(s) espécie(s)-alvo, através da via de administração recomendada.

Os animais devem ser observados e examinados no mínimo durante 14 dias após a última administração no que respeita a reacções sistémicas e locais. Devem registar-se 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 deve ser investigada com o recurso à dose e a cada uma das vias de administração recomendadas. Além disso, devem ser investigados os efeitos nocivos na descendência, bem como os efeitos teratogénicos e abortivos.

Estes estudos podem ser parte integrante dos estudos de segurança descritos no n.º 1 anterior;

5 - Exame de funções imunológicas.

Caso o medicamento imunológico possa afectar a resposta imunológica do animal vacinado ou da sua descendência, devem ser efectuados testes adequados das funções imunológicas.

6 - Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas.

6.1 - Disseminação da estirpe da vacina.

Deve investigar-se a transmissão da estirpe da vacina dos animais 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 outras espécies potencialmente muito sensíveis à estirpe da vacina viva.

6.2 - Disseminação no animal vacinado.

Deve verificar-se a presença do microrganismo nas fezes, urina, leite, ovos e secreções orais, nasais ou outras. Além disso, poderão requerer-se estudos sobre a disseminação no corpo do animal da estirpe utilizada na vacina, com especial destaque para os locais de eleição de replicação do microrganismo.

6.3 - Reversão da virulência nas vacinas atenuadas.

A reversão da virulência deve ser investigada em materiais provenientes do nível de passagem menos atenuado entre a semente mãe e o produto acabado. A primeira vacinação deve ser efectuada pela via de administração recomendada que mais provavelmente conduza à reversão da virulência.

Devem efectuar-se, pelo menos, cinco passagens em série em animais da(s) espécie(s)-alvo. Caso tal não seja tecnicamente possível em virtude de o microrganismo não se replicar de modo adequado, devem efectuar-se na(s) espécie(s)-alvo tantas passagens quanto possível. Se necessário, pode proceder-se à propagação do microrganismo in vitro entre as passagens in vivo. As passagens devem efectuar-se através da via de administração que mais provavelmente conduz à reversão da virulência.

6.4 - Propriedades biológicas da estirpe utilizada na vacina.

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

6.5 - Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes.

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

7 - Estudos de resíduos.

No que respeita aos medicamentos imunológicos, é geralmente desnecessário proceder a estudos de resíduos.

Todavia, caso o fabrico destes medicamentos 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. Além disso, no que respeita às vacinas vivas contra zoonoses, para além dos estudos constantes do n.º 6.2 anterior, pode ser necessário proceder à determinação de resíduos no local de injeção.

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

8 - Interações.

Devem ser especificadas quaisquer interações conhecidas com outros produtos.

D) Estudos de campo

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

E) Ecotoxicidade

O estudo de toxicidade dos medicamentos veterinários imunológicos destina-se a avaliar os potenciais efeitos lesivos para o ambiente resultantes da utilização do produto e a identificar quaisquer medidas preventivas eventualmente necessárias para diminuir os referidos riscos.

A avaliação da ecotoxicidade é obrigatória para todos os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos imunológicos.

Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases.

A primeira fase de avaliação é sempre efectuada. O investigador avalia o possível grau de exposição no ambiente do produto e dos seus princípios activos ou metabolitos relevantes no ambiente, tomando em consideração:

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

Caso as conclusões da primeira fase sugiram a possível exposição do produto no ambiente, o requerente deve passar à segunda fase e avaliar a possível ecotoxicidade do produto. Para este efeito, deve ponderar o grau e duração da penetração da exposição no ambiente do produto e a informação relativa às propriedades físico-químicas, farmacológicas e ou toxicológicas do composto determinadas quando da execução dos restantes testes e ensaios requeridos pelas presentes normas. Se necessário, são efectuadas investigações adicionais sobre o impacto do produto (solo, água, ar, sistemas aquáticos e organismos não alvo).

As referidas investigações devem incidir no medicamento imunológico e ou nas substâncias activas e ou nos metabolitos excretados e deve efectuar-se em conformidade com os protocolos constantes da legislação em vigor ou, caso uma determinada finalidade não esteja adequadamente coberta por estes, a investigação deve processar-se conforme outros protocolos internacionalmente reconhecidos. O número e tipos de testes e os critérios para a sua avaliação irão depender dos conhecimentos científicos no momento da apresentação do pedido de autorização de introdução no mercado.

PARTE III

Ensaio de eficácia

A) Introdução

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

2 - As informações detalhadas e os documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

3 - Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado devidamente analisado e redigido antes do início do ensaio. O bem-estar dos

animais submetidos ao ensaio será objecto de controlo veterinário e inteiramente analisado aquando da elaboração do protocolo de ensaio e durante todo o período de duração do ensaio.

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

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

5 - A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto no artigo 20.º do Regulamento constante do anexo I aplica-se por analogia à rotulagem de formulações utilizadas em ensaios clínicos veterinários. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários», bem visível e indelével.

B) Requisitos de carácter geral

1 - A escolha 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.

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

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

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

3 - Deve demonstrar-se a eficácia do medicamento imunológico em cada categoria de cada espécie-alvo e para cada uma das vias de administração recomendadas com o esquema nacional proposto. Deve avaliar-se adequadamente a influência de anticorpos adquiridos passivamente ou através da mãe na eficácia da vacina. Quaisquer indicações relativas ao início e duração da protecção devem ser apoiadas por dados obtidos em ensaios.

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

5 - Sempre que um produto se integre num esquema de vacinação recomendado pelo requerente, deve comprovar-se o efeito da primovacinação ou do rappel ou o contributo do produto para a eficácia do esquema global.

6 - A dose a utilizar será a quantidade de produto recomendada para utilização contendo o título ou potência mínima a que o pedido se refere.

7 - As amostras utilizadas nos ensaios de eficácia devem provir de um ou mais lotes produzidos em conformidade com o processo de produção descrito no pedido de autorização de introdução no mercado.

8 - No que respeita aos medicamentos imunológicos utilizados para fins de diagnóstico, o requerente deve especificar o modo como são interpretadas as reacções ao produto.

C) Ensaio laboratoriais

1 - Em princípio, a demonstração da eficácia deve envolver um ensaio de contraprova em condições laboratoriais bem controladas através da administração do medicamento imunológico ao animal a que se destina nas condições de utilização recomendadas. As condições em que a contraprova decorrerá devem ser tanto quanto possível idênticas às condições naturais de infecção, por exemplo no que respeita à quantidade de microrganismos utilizados e à via de administração utilizada no ensaio.

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

D) Ensaio de campo

1 - Salvo justificação em contrário, os ensaios laboratoriais devem ser complementados por dados provenientes de ensaios de campo.

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

PARTE IV

Elementos e documentos relativos aos testes de segurança e aos ensaios de eficácia dos medicamentos imunológicos.

A) Introdução

Como em qualquer trabalho científico, o processo respeitante aos estudos de segurança e eficácia deve conter uma introdução que defina o assunto e especifique os testes efectuados nos termos do disposto nas partes II e III, bem como um resumo e referências bibliográficas. Deve ser indicada e analisada a omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados nas partes II e III.

B) Estudos laboratoriais

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

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

C) Estudos de campo

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

- 1) Resumo;
- 2) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
- 3) Local e data de administração, nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);
- 4) Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados e informações, como a via e o 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 submetidos a tratamento;
- 6) Identificação dos animais tratados e de controlo (colectiva ou individual, conforme adequado), como as espécies, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;
- 7) Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;

8) Todos os elementos relativos às observações, rendimentos zootécnicos 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 produto; devem ser justificadas as técnicas utilizadas e a significância de eventuais variações nos resultados;

10) Efeitos no rendimento zootécnico dos animais (por exemplo, postura de ovos, produção de leite, função reprodutora);

11) Número de animais retirados prematuramente dos estudos e sua fundamentação;

12) Natureza, frequência e duração dos efeitos secundários observados;

13) Ocorrência e evolução de eventuais doenças intercorrentes;

14) Informações integrais sobre os medicamentos (excepto o objecto de estudo) administrados prévia ou concomitantemente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interacções observadas;

15) Discussão objectiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento imunológico.

D) Conclusões gerais

Devem ser apontadas as conclusões gerais sobre todos os resultados dos testes e ensaios efectuados em conformidade com as partes II e III. Devem incluir uma discussão objectiva sobre todos os resultados obtidos e conduzir a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento imunológico em questão.

E) Referências bibliográficas

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