

Decreto-Lei n.º 245/2000
de 29 de Setembro

Com a publicação e entrada em vigor do Decreto-Lei n.º 289/94, de 14 Novembro, e da Portaria n.º 488/95, de 22 de Maio, iniciou-se uma nova era no regime jurídico dos medicamentos veterinários imunológicos, regulamentando-se a sua introdução no mercado, fabrico, importação, comercialização e utilização de acordo com as directivas comunitárias vigentes.

Entretanto, face aos novos procedimentos comunitários, impõe-se harmonizar o quadro legislativo nacional com as disposições comunitárias aplicáveis, designadamente as contidas na Directiva n.º 81/851/CEE, de 28 de Setembro, com as alterações que lhe foram introduzidas pelas Directivas n.os 90/676/CEE, de 13 de Dezembro, e 93/40/CEE e 93/41/CEE, ambas de 14 de Junho.

A criação de um quadro normativo claro, específico e inequívoco é condição necessária para a garantia dos critérios de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários imunológicos.

A salvaguarda da saúde pública, da saúde animal e do meio ambiente exigem que seja implementada a nível do aparelho organizativo uma capacidade de resposta totalmente coincidente com o nível de exigência consubstanciada no presente diploma.

Neste sentido, prevê-se que a competência nas áreas da produção, importação, exportação, distribuição, comercialização, utilização, farmacovigilância e aquisição directa de medicamentos veterinários imunológicos seja da Direcção-Geral de Veterinária, com a adequada articulação com o Laboratório Nacional de Investigação Veterinária e direcções regionais de agricultura.

Foram ouvidos os órgãos de governo próprios das Regiões Autónomas.

Assim:

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

CAPÍTULO I

Objecto, definições e âmbito

Artigo 1.º

Objecto

O presente diploma regula a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a importação, a exportação, a distribuição, a cedência a título gratuito, a detenção ou posse e a utilização de medicamentos veterinários imunológicos.

Artigo 2.º

Definições

Para efeitos do disposto no presente diploma, entende-se por:

- a) Medicamento - toda a substância ou composição que possua propriedades curativas ou preventivas das doenças e dos seus sintomas do homem ou do animal com vista a restaurar ou modificar as suas funções orgânicas ou a estabelecer um diagnóstico médico;
- b) Medicamento veterinário - todo o medicamento destinado aos animais;
- c) Medicamento veterinário imunológico - todo o medicamento veterinário administrado aos animais com o 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 antigénicas 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) Representante legal - a pessoa, singular ou colectiva, que representa o titular da autorização de introdução no mercado quando este não esteja sediado em território nacional;

h) Alteração de uma autorização de introdução no mercado - a modificação dos termos em que a autorização foi concedida;

i) Procedimento de reconhecimento mútuo - procedimento comunitário baseado no reconhecimento da autorização de introdução no mercado concedida por outro Estado membro;

j) Estado membro de referência - aquele que emitiu a autorização sobre a qual o procedimento de reconhecimento mútuo se baseia;

l) 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;

m) Práticas de bom fabrico - a parte da garantia de qualidade que assegura que os produtos são produzidos e controlados com padrões de referência adequados, conforme o que foi referido na autorização de introdução no mercado;

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

o) Publicidade - qualquer forma de comunicação alusiva aos medicamentos veterinários imunológicos com o objectivo de promover a sua aquisição ou consumo;

p) Distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos - a actividade comercial que consiste no abastecimento, posse ou fornecimento de medicamentos veterinários imunológicos destinados à revenda, excluindo o fornecimento ao público e a distribuição daqueles por um fabricante, desde que apenas inclua medicamentos por si fabricados;

q) Estabelecimentos de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos - o estabelecimento comercial onde, a título principal ou acessório, é exercida a actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos;

r) Colocação em circulação - a detenção de medicamentos veterinários imunológicos para efeitos da sua venda ou de qualquer outra forma de transmissão para terceiros, a título gratuito ou oneroso, bem como a venda e as outras formas de transmissão.

Artigo 3.º

Âmbito de aplicação

São excluídos do âmbito de aplicação do presente diploma:

a) Os medicamentos constantes do anexo I ao presente diploma, do qual faz parte integrante, cuja autorização de introdução no mercado seja objecto de procedimento centralizado de acordo com o disposto no Regulamento (CE) n.º 2309/93, do Conselho, de 22 de Julho;

b) As vacinas de rebanho e as autovacinas inactivadas.

CAPÍTULO II

Autorização de introdução no mercado

SECÇÃO I

Procedimento nacional

Artigo 4.º

Autorização de introdução no mercado

1 - A introdução de medicamentos veterinários imunológicos no mercado, adiante designada AIM, carece de autorização da Direcção-Geral de Veterinária, adiante designada DGV.

2 - A AIM só pode ser concedida aos requerentes estabelecidos no território do espaço económico europeu.

Artigo 5.º

Pedido de introdução no mercado

1 - O pedido da AIM é dirigido ao director-geral de Veterinária, em requerimento, redigido em língua portuguesa, do qual conste:

- a) Nome ou designação social ou domicílio ou sede social do requerente e, caso sejam diferentes, do ou dos fabricantes com indicação dos respectivos locais de fabrico;
- b) Número atribuído pelo Registo Nacional de Pessoas Colectivas ou número de identificação fiscal, excepto se o requerente tiver domicílio ou sede noutro Estado membro;
- c) Nome proposto para o medicamento veterinário imunológico;
- d) Indicações;
- e) Forma farmacêutica, composição qualitativa e quantitativa no que respeita a princípios activos, dosagem, modo e via de administração, espécies animais alvo, apresentação;
- f) Número de volumes que constituem o processo.

2 - O requerimento referido no número anterior deve ser acompanhado da seguinte informação:

- a) Descrição do processo de fabrico;
- b) Posologia para as diferentes espécies animais alvo, modo e via de administração, esquema de vacinação proposto;
- c) Indicações, contra-indicações, efeitos secundários;
- d) Descrição dos métodos de controlo utilizados pelo fabricante;
- e) Descrição e resultados dos ensaios analíticos (físico-químicos, biológicos e microbiológicos), de segurança e de eficácia efectuados nos termos do anexo II ao presente diploma;
- f) Indicação dos ensaios de estabilidade realizados e seus resultados que permitam estabelecer as condições de conservação e fixar o prazo de validade;
- g) Indicação do intervalo de segurança;
- h) Informação sobre as condições de conservação do medicamento veterinário imunológico, medidas de precaução e de segurança a adoptar na administração aos animais e na eliminação do produto não utilizado ou dos seus desperdícios, caso existam, assim como a indicação dos riscos potenciais que o medicamento veterinário imunológico possa apresentar para o meio ambiente, para a saúde humana e animal;
- i) Relatórios dos peritos e respectiva tradução em língua portuguesa;
- j) Resumo das características do medicamento veterinário imunológico, adiante designado por RCM, nos termos do artigo 6.º do presente diploma;
- l) Projectos de rótulo contendo a informação a fornecer nos recipientes e embalagens exteriores, de acordo com o disposto no artigo 62.º do presente diploma;
- m) Projecto de folheto informativo que acompanha o medicamento veterinário imunológico, de acordo com o disposto no artigo 64.º do presente diploma;
- n) Amostras do medicamento veterinário imunológico sob a forma de apresentação final em quantidade suficiente para permitir eventuais ensaios e verificação pelos métodos de controlo propostos pelo fabricante, quando solicitadas;

o) Documento oficial autêntico ou autenticado, acompanhado de tradução reconhecida em língua portuguesa, que comprove que o fabricante está autorizado a produzir o medicamento veterinário imunológico nesse país, de acordo com os princípios e directrizes das práticas de bom fabrico, ou que apresentou um pedido para esse efeito;

p) Comprovativo do pagamento da respectiva taxa.

3 - Sempre que o medicamento veterinário imunológico tenha sido objecto de autorização anterior num país terceiro, deve ser entregue documento comprovativo da AIM concedida, acompanhado do RCM, projectos de rótulo e de folheto informativo aprovados pela autoridade competente, caso existam, bem como a lista dos países em que foi apresentado um pedido de AIM.

4 - Os detalhes relativos a qualquer decisão de recusa da AIM na União Europeia ou num país terceiro devem ser acompanhados de documentação que fundamente a decisão, devendo esta ser actualizada regularmente durante o período em que decorre a avaliação do processo.

5 - O nome proposto para o medicamento veterinário imunológico pode ser constituído por um nome de fantasia ou marca, pela denominação comum internacional ou nome genérico, seguidos da marca ou do nome do fabricante.

6 - Os nomes de fantasia ou marcas não podem confundir-se com as denominações comuns internacionais nem estabelecer equívocos com as propriedades profilácticas e a natureza do medicamento veterinário imunológico.

7 - A verificação do processo deve ser realizada no momento da sua recepção e, caso se observem deficiências consideráveis, este não é aceite.

Artigo 6.º

Resumo das características do medicamento

O RCM referido na alínea j) do n.º 2 do artigo anterior deve ser apresentado em língua portuguesa e conter as seguintes informações:

a) Nome do medicamento veterinário imunológico;

b) Composição qualitativa e quantitativa em substâncias activas, em constituintes do excipiente ou do adjuvante, se for caso disso, sendo utilizadas as denominações comuns internacionais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde sempre que estas existam ou na sua falta as denominações comuns usuais ou as denominações químicas;

c) Forma farmacêutica;

d) Propriedades imunológicas (farmacocinéticas e dados de segurança pré-clínica);

e) Espécies animais alvo;

f) Indicações terapêuticas;

g) Contra-indicações;

h) Efeitos secundários ou indesejáveis (frequência e gravidade);

i) Precauções especiais de utilização;

j) Utilização durante a gestação e a lactação;

l) Interações medicamentosas e outras formas de interações;

m) Posologia, modo e via de administração, com indicação da dose imunizante e esquema vacinal;

n) Sobredosagem (sintomas, medidas de urgência e antídotos, se for caso disso);

o) Advertências para a espécie animal alvo;

p) Intervalo de segurança;

q) Precauções especiais a adoptar pela pessoa que administra o medicamento veterinário imunológico aos animais;

r) Incompatibilidades;

s) Prazo de validade e prazo de validade após a primeira utilização ou reconstituição, se for caso disso;

t) Precauções particulares de conservação;

- u) Natureza e conteúdo do recipiente;
- v) Nome ou designação social e domicílio ou sede social do titular da AIM, do titular da autorização de fabrico responsável pela libertação do lote, se for diferente, e do distribuidor;
- x) Precauções especiais para a eliminação do produto não utilizado ou dos desperdícios derivados desse produto, caso existam;
- z) Condições particulares da AIM;
- aa) Número da AIM, data da primeira autorização, ou da renovação da AIM;
- bb) Data da última revisão do texto.

Artigo 7.º

Peritos qualificados

1 - Os documentos constantes do processo a que se referem as alíneas d), e) e f) do n.º 2 do artigo 5.º do presente diploma deverão ser assinados por peritos que possuam as necessárias qualificações técnicas e profissionais.

2 - De acordo com a qualificação, os peritos devem proceder aos trabalhos no âmbito da sua especialidade respeitantes à análise farmacêutica, à farmacologia e ciências experimentais análogas e à clínica e descrever objectivamente os resultados obtidos.

3 - Os peritos devem ainda descrever os ensaios que fizeram e mencionar, designadamente:

a) O perito de qualidade, se o produto está conforme com a composição declarada, fornecendo toda a justificação sobre os métodos de controlo que forem utilizados pelo fabricante, indicando, por exemplo, qualquer reserva sobre a qualidade do produto, tal como a consistência dos lotes, ou a necessidade de uma actualização dos agentes estranhos ensaiados face às alterações do quadro sanitário;

b) O perito de segurança, além de comentar todos os ensaios de segurança efectuados, deve indicar nas suas conclusões quais as recomendações do RCM e do projecto folheto informativo que foram efectivamente fundamentadas com ensaios, como, por exemplo, as espécies alvo abrangidas, a idade mínima, as vias de administração recomendadas, as especificações do produto utilizado nos ensaios (potência máxima ou título e o grau de atenuação ou passagem), os avisos que devem ser adicionados ao RCM e ao folheto informativo, reflectindo os efeitos secundários observados, o risco para as espécies não alvo, incluindo o utilizador ou outros humanos, bem como os riscos para o meio ambiente (ecotoxicidade);

c) O perito de eficácia, além de apresentar uma avaliação crítica dos ensaios clínicos pelo fabricante, deve apresentar nas conclusões quais as indicações e as recomendações de utilização referidas no RCM e no folheto informativo que foram fundamentadas com ensaios, como, por exemplo, o grau de protecção conferido e em que espécies alvo, a posologia e vias de administração, as especificações do produto utilizado nos ensaios (potência máxima ou título e o grau de atenuação ou passagem) e a duração da imunidade.

4 - Os peritos devem assinar e anexar ao respectivo relatório um breve curriculum vitae, indicar a relação profissional com o requerente e opinar se o medicamento em causa oferece garantias suficientes quanto à sua qualidade, eficácia e segurança.

Artigo 8.º

Direcção veterinária

1 - As empresas que solicitem a AIM de medicamentos veterinários imunológicos, bem como os seus representantes legais, deverão ter ao seu serviço um médico veterinário como director veterinário, inscrito na Ordem dos Médicos Veterinários.

2 - A direcção veterinária deve ser comunicada à DGV através de notificação, da qual conste a identificação completa da empresa e do médico veterinário, acompanhada de fotocópia do bilhete de identidade e da cédula profissional deste.

3 - Ao director veterinário compete:

- a) Participar na elaboração de programas de lançamento de novos medicamentos veterinários imunológicos;
- b) Colaborar em estudos a efectuar sobre o interesse terapêutico da introdução no mercado de novos medicamentos veterinários imunológicos;
- c) Elaborar e coordenar a informação técnico-científica a dirigir aos médicos veterinários;
- d) Dar cumprimento ao estabelecido no âmbito do sistema nacional de farmacovigilância e toxicologia veterinária.

4 - A interrupção de funções do director veterinário deverá ser comunicada à DGV com a antecedência mínima de 30 dias, findos os quais deve ser feita notificação nos termos do n.º 2. Artigo 9.º

Instrução e avaliação do processo de autorização de introdução no mercado

1 - Os processos relativos aos pedidos de AIM de medicamentos veterinários imunológicos são entregues na DGV acompanhados do respectivo requerimento, devendo o seu conteúdo obedecer às directrizes em vigor, designadamente em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários imunológicos constantes da legislação aplicável ou de instruções aos requerentes que tenham sido ou venham a ser emitidas pela DGV ou pela União Europeia.

2 - Após a verificação e validação do pedido da AIM, a DGV remete-o à Comissão Técnica de Medicamentos Veterinários Imunológicos, prevista no artigo 25.º, abreviadamente designada por CTMVI, para avaliação técnico-científica, elaboração do respectivo relatório de avaliação e emissão do parecer final.

3 - O relatório de avaliação referido no número anterior é baseado em observações produzidas durante a apreciação do pedido, especialmente as respeitantes aos resultados dos ensaios analíticos, de segurança e eficácia do medicamento veterinário imunológico em questão, devendo ser actualizado sempre que nova informação relevante em termos de qualidade, segurança e eficácia seja disponibilizada

4 - Após homologação pelo director-geral de Veterinária do parecer elaborado pela CTMVI, caso seja concedida a AIM, é atribuído pela DGV o respectivo número de registo.

Artigo 10.º

Prazos para a concessão da autorização

1 - A autorização referida no artigo 4.º do presente diploma deve ser concedida no prazo de 210 dias seguidos a contar da data da recepção do respectivo pedido.

2 - O prazo referido no número anterior é suspenso sempre que ao requerente sejam solicitadas informações adicionais ou exigida a correcção de deficiências, mantendo-se a suspensão até que os dados exigidos sejam apresentados e arquivando-se o pedido decorridos que sejam 120 dias seguidos após a ausência de qualquer resposta às questões formuladas.

3 - Caso se constate que um pedido de AIM de um mesmo medicamento veterinário imunológico se encontra em análise noutro Estado membro, pode ser suspensa a análise do pedido, afim de se aguardar a recepção do relatório de avaliação elaborado nesse Estado membro, aplicando-se neste caso as disposições previstas na secção II do presente capítulo.

4 - A DGV comunicará ao outro Estado membro em questão e ao requerente a decisão de suspender a análise pormenorizada do pedido em questão.

Artigo 11.º

Notificação da decisão

1 - A DGV notifica o requerente da decisão sobre o pedido de AIM do medicamento veterinário imunológico, indicando, no caso de indeferimento, os respectivos fundamentos.

2 - No caso de deferimento do pedido de AIM, a DGV envia ao requerente uma cópia da versão final aprovada para o texto do RCM, rótulos e folheto informativo, juntamente com o número da AIM.

3 - A decisão sobre o pedido de AIM deve ser comunicada à Agência Europeia de Avaliação do Medicamento, adiante designada por Agência, bem como ao Laboratório Nacional de Investigação Veterinária, adiante designado por LNIV, acompanhada do texto do RCM aprovado.

4 - Do processo de autorização deve constar, para consulta do requerente, o relatório de avaliação com as observações produzidas na apreciação do pedido, em especial as respeitantes aos resultados dos ensaios analíticos, farmacotoxicológicos e clínicos do medicamento veterinário imunológico.

Artigo 12.º

Fundamentos do indeferimento

O pedido de AIM é indeferido sempre que:

- a) O processo não for instruído de acordo com as disposições do presente diploma;
- b) O medicamento veterinário imunológico for nocivo nas condições de utilização indicadas;
- c) O medicamento veterinário imunológico não induzir o grau de protecção preconizado para o produto;
- d) O medicamento veterinário imunológico não apresentar as composições qualitativa ou quantitativa declaradas;
- e) O medicamento veterinário imunológico apresentar risco para a saúde humana ou animal ou para o meio ambiente.

Artigo 13.º

Responsabilidade

A AIM não isenta de responsabilidade civil e criminal o fabricante e, se for caso disso, o responsável pela AIM do medicamento veterinário imunológico.

Artigo 14.º

Alteração ou restrição das condições de autorização

1 - A DGV pode, por sua iniciativa ou por proposta do LNIV, por razões de saúde pública, saúde animal ou protecção do meio ambiente:

- a) Alterar ou restringir as condições de autorização de um medicamento veterinário imunológico autorizado, podendo exigir que o titular da AIM introduza nos textos da rotulagem ou folheto informativo menções essenciais para a segurança ou protecção do homem, animal ou meio ambiente, incluindo precauções particulares de utilização e quaisquer outras advertências;
- b) Sujeitar a regime específico a autorização, sempre que os medicamentos veterinários imunológicos assim o requeiram pela sua natureza ou características, podendo as restrições impostas incluir a limitação da comercialização, detenção, posse ou utilização, sob controlo oficial ou impondo o cumprimento de determinados requisitos;
- c) Exigir a inclusão de um marcador;
- d) Exigir que a AIM esteja sujeita a obrigações específicas e a uma revisão anual visando a realização de estudos complementares e a comunicação de reacções adversas, no âmbito da farmacovigilância veterinária.

2 - A DGV deve comunicar ao titular da AIM o prazo para proceder às alterações das condições de autorização, bem como a respectiva fundamentação, dando desse facto conhecimento ao LNIV.

Artigo 15.º

Duração da autorização

A AIM tem a validade de cinco anos, renovável por iguais períodos, nos termos previstos no artigo 16.º

Artigo 16.º

Renovação da autorização

1 - O pedido de renovação deve ser apresentado pelo titular da AIM em requerimento dirigido ao director-geral de Veterinária pelo menos 90 dias antes do termo da autorização, sem o que esta caduca.

2 - Do requerimento referido no número anterior devem constar o nome e domicílio ou sede social do titular da AIM, o nome e número da AIM do medicamento veterinário imunológico, as suas indicações e apresentações autorizadas.

3 - O pedido de renovação da AIM deve anexar a documentação exigida nas instruções aos requerentes que tenham sido ou venham a ser emitidas pela DGV ou pela União Europeia.

4 - Os pedidos de renovação da AIM não devem conter quaisquer alterações aos termos desta e, sempre que o requerente pretenda no momento da renovação alterar os termos da AIM, deve apresentar em simultâneo um pedido separado de alteração.

5 - A recusa do pedido de renovação implica sempre a retirada do medicamento veterinário imunológico por parte do titular da AIM, num prazo a fixar pelo director-geral de Veterinária.

6 - Dos pedidos de renovação apresentados e da decisão que recaia sobre os mesmos, dará a DGV conhecimento ao LNIV.

Artigo 17.º

Alteração dos termos da autorização

As normas aplicáveis ao procedimento dos pedidos de alteração da AIM, bem como a sua tipologia, são as constantes do anexo III ao presente diploma, do qual faz parte integrante.

Artigo 18.º

Obrigações do titular da AIM

1 - Após a obtenção da AIM, o titular da mesma deve ter em consideração o progresso técnico e científico e introduzir as alterações consideradas necessárias, de modo a garantir que o fabrico e o controlo do medicamento veterinário imunológico sejam efectuados de acordo com os métodos científicos validados.

2 - As alterações referidas no número anterior devem ser submetidas à apreciação da DGV.

Artigo 19.º

Autorização de utilização especial

1 - A utilização de medicamentos veterinários imunológicos não possuidores da AIM prevista no artigo 4.º do presente diploma carece de autorização da DGV, a qual pode ser concedida quando:

a) Por razões de saúde pública ou animal sejam considerados imprescindíveis ao diagnóstico ou prevenção de determinadas patologias;

b) Se destinem exclusivamente a fins de investigação, análise ou ensaios clínicos.

2 - Para os animais produtores de alimentos, o disposto no presente artigo pode ser aplicado mediante as seguintes condições:

a) O medicamento veterinário imunológico é administrado a um número identificado de animais;

b) O médico veterinário responsável fixa um intervalo de segurança apropriado, a fim de assegurar que os alimentos provenientes dos animais tratados não apresentem resíduos que possam pôr em risco a saúde dos consumidores;

c) O médico veterinário regista e mantém à disposição das autoridades para efeitos de controlo, durante três anos, as seguintes informações: data do exame clínico dos animais, identificação do proprietário/criador, número de animais tratados, motivo do tratamento, medicamentos prescritos, dose administrada, duração do tratamento e intervalo de segurança recomendado.

3 - Em nenhuma das situações previstas no n.º 1 o medicamento veterinário imunológico pode ser objecto de venda ou cedência, devendo ser incluída na cartonagem e no rótulo a expressão «Utilização especial - Proibida a venda».

4 - O disposto no n.º 1 do presente artigo não prejudica a aplicação da legislação existente sobre protecção de animais usados para fins experimentais ou outros fins científicos.

Artigo 20.º

Publicação

Os despachos de AIM, bem como a sua suspensão ou revogação, são objecto de publicação no Diário da República.

SECÇÃO II

Disposições específicas relativas aos procedimentos comunitários de reconhecimento mútuo e centralizado

Artigo 21.º

Reconhecimento mútuo

1 - A instrução do processo de AIM de um medicamento veterinário imunológico já autorizado num Estado membro deve ser efectuada através do procedimento de reconhecimento mútuo.

2 - Os processos relativos aos pedidos de AIM devem cumprir o disposto no n.º 1 do artigo 5.º e no n.º 1 do artigo 9.º, devendo ainda ser instruídos com:

- a) Cópia da autorização inicial concedida pelo Estado membro de referência, adiante designado por EMR, acompanhada de tradução em língua portuguesa, devidamente autenticada pela autoridade competente;
- b) Declaração do requerente certificando a identidade do processo com o aceite pelo EMR e com os dos restantes Estados membros envolvidos no procedimento;
- c) Alterações eventuais que o requerente pretenda introduzir;
- d) Declaração do requerente certificando a identidade do RCM proposto com o RCM autorizado pelo EMR, no caso de este conter aditamentos ou alterações ao original.

3 - Para os efeitos do disposto no n.º 1, o requerente deve:

- a) Informar o EMR do pedido e dos aditamentos ou alterações ao processo original;
- b) Informar a Agência do pedido de reconhecimento, bem como de quais os Estados membros envolvidos e datas de apresentação dos pedidos;
- c) Enviar à Agência cópia da autorização concedida pelo EMR e, sempre que for caso disso, das autorizações concedidas por outros Estados membros;
- d) Solicitar ao EMR a elaboração de um relatório de avaliação sobre o medicamento em causa ou o envio à DGV do relatório actualizado.

4 - Após a recepção do pedido e do relatório de avaliação, a DGV remete o processo à CTMVI.

5 - No prazo de 90 dias a contar da data de recepção de um pedido válido e do relatório de avaliação, a DGV, após parecer da CTMVI homologado pelo director-geral de Veterinária, deve reconhecer a decisão emitida pelo EMR e o RCM por ele aprovado.

6 - A AIM concedida nos termos do presente artigo deve ser comunicada ao EMR, aos demais Estados membros a que o pedido diz respeito, à Agência, ao LNIV e ao requerente.

7 - Sempre que a DGV verifique que o medicamento veterinário imunológico pode constituir um eventual risco para a saúde humana, animal ou meio ambiente, deve disso informar o requerente, o EMR, os demais Estados membros a que o pedido diga respeito, a Agência e o LNIV.

8 - A comunicação às entidades referidas no número anterior deve ser acompanhada de exposição pormenorizada dos fundamentos da suposição, indicando as medidas que entenda necessárias para suprir as deficiências do pedido.

Artigo 22.º

Arbitragem

Sempre que não houver consenso relativamente à decisão a adoptar pelas autoridades dos Estados membros, por motivos de saúde humana, animal ou de ambiente, aplicam-se os

procedimentos comunitariamente previstos, nomeadamente na Directiva n.º 81/851/CEE, do Conselho, de 28 de Setembro.

Artigo 23.º

Suspensão da autorização

Em casos excepcionais e sempre que seja indispensável tomar uma acção urgente por razões de saúde humana, saúde animal ou ambiente, e até que seja adoptada uma decisão final, a DGV pode suspender a comercialização ou a utilização em território nacional de um medicamento veterinário imunológico autorizado no âmbito do procedimento previsto na presente secção, informando desse facto no prazo de vinte e quatro horas a Agência, a Comissão, restantes Estados membros e o titular da AIM, especificando os motivos de tal medida e dando conhecimento desse facto ao LNIV.

Artigo 24.º

Procedimento centralizado

Aos medicamentos veterinários imunológicos cuja AIM tenha sido concedida nos termos do Regulamento (CE) n.º 2309/93, do Conselho, de 22 de Julho, será atribuído pela DGV, mediante requerimento do titular da autorização, um código nacional.

CAPÍTULO III

Artigo 25.º

Comissão Técnica de Medicamentos Veterinários Imunológicos

1 - É criada a Comissão Técnica de Medicamentos Veterinários Imunológicos, abreviadamente designada por CTMVI.

2 - A CTMVI é um órgão de natureza consultiva, ao qual compete proceder à avaliação técnico-científica dos pedidos da AIM de medicamentos veterinários imunológicos, suas renovações e suas alterações, avaliar sobre o seu interesse profiláctico e inocuidade, bem como das vantagens da sua introdução no mercado nacional, emitir os respectivos relatórios de avaliação e parecer final, podendo ainda, sempre que solicitado pela DGV, emitir pareceres relativos à temática dos medicamentos veterinários imunológicos.

3 - A CTMVI funciona na DGV, que assegura os seus serviços de secretaria e expediente.

4 - Os membros da CTMVI são nomeados por despacho do Ministro da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, por um prazo de três anos, renovável por igual período, devendo ser especialistas de reconhecido mérito no âmbito das ciências veterinárias e integrar:

a) Quatro técnicos, um dos quais exclusivamente para assegurar o secretariado técnico, propostos pela DGV;

b) Três técnicos propostos pelo LNIV.

5 - A CTMVI poderá solicitar a colaboração eventual de técnicos cujo concurso julgue conveniente para a resolução de problemas específicos.

6 - O presidente da CTMVI será eleito entre os seus vogais e terá voto de qualidade.

7 - A CTMVI deverá elaborar o seu regulamento interno no prazo de um mês após a sua constituição.

8 - A compensação pela prestação de serviços inerentes a membros da CTMVI será fixada por despacho conjunto dos Ministros das Finanças e da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas.

CAPÍTULO IV

Fabrico, exportação, importação e contraste

SECÇÃO I

Artigo 26.º

Fabrico de medicamentos veterinários imunológicos

1 - O fabrico de medicamentos veterinários imunológicos está sujeito a autorização da DGV, ouvido o LNIV e outras entidades no âmbito das respectivas competências no que se refere às disposições aplicáveis ao fabrico total ou parcial e às operações de divisão, embalagem ou apresentação.

2 - Para o fabrico deve o requerente dispor de direcção técnica, instalações e equipamento adequado com as características estabelecidas na presente secção.

3 - O pedido de autorização a que se refere o n.º 1 do presente artigo é dirigido ao director-geral de Veterinária em requerimento, do qual conste:

- a) Nome e domicílio ou sede social 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;
- d) Planta do local de implantação, bem como das instalações, acompanhada de memória descritiva, da qual conste informação relacionada com os seguintes aspectos:
 - i) Pessoal (qualificações e experiência, organização e relações hierárquicas, programas de reciclagem);
 - ii) Circuito nas instalações das matérias-primas, do pessoal e do produto acabado;
 - iii) Biotério;
 - iv) Sistema de ar, água, vapor e energia eléctrica;
 - v) Sistema de esgotos e efluentes;
 - vi) Localização das várias operações;
 - vii) Listagem do equipamento pesado;
- e) Indicação do director técnico;
- f) Listagem dos medicamentos veterinários imunológicos a fabricar e respectivas tecnologias de produção.

4 - A autorização apenas é concedida após confirmação dos requisitos previstos no número anterior através de vistoria às instalações a realizar pela DGV e pelo LNIV.

Artigo 27.º

Obrigações do titular da autorização

O titular da autorização de fabrico fica obrigado a:

- a) Cumprir com os princípios e as normas das práticas de bom fabrico, tendo sempre em conta as especificidades próprias dos medicamentos veterinários imunológicos de acordo com o conteúdo da linha-directriz sobre fabrico de medicamentos veterinários imunológicos publicada no volume IV das Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na Comunidade Europeia - Guia da Boa Prática de Fabrico de Produtos Farmacêuticos;
- b) Dispor de pessoal qualificado, tanto no que se refere ao fabrico como ao controlo de qualidade, e instituir e manter um sistema eficaz de garantia de qualidade;
- c) Proceder à análise periódica dos respectivos métodos de fabrico à luz dos progressos técnicos e científicos;
- d) Comercializar apenas os medicamentos veterinários imunológicos para os quais possua autorização de fabrico;
- e) Facultar o acesso aos representantes dos organismos oficiais competentes;
- f) Facultar ao director técnico todos os meios necessários à prossecução das suas competências previstas no artigo 28.º do presente diploma;
- g) Instituir e manter um sistema eficaz de garantia de qualidade.

Artigo 28.º

Direcção técnica

1 - O titular da autorização de fabrico deve dispor de forma permanente e contínua de uma direcção técnica.

2 - A direcção técnica referida no número anterior é assegurada por um licenciado numa das seguintes áreas: Medicina Veterinária, Medicina, Biologia, Farmácia, Química ou Química Farmacêutica.

3 - O director técnico é responsável por todo o processo de fabrico, competindo-lhe, nomeadamente:

a) Garantir que cada lote de medicamentos tenha sido fabricado e controlado de acordo com as normas das práticas de bom fabrico, seguindo os métodos e técnicas constantes dos respectivos processos de autorização;

b) Responsabilizar-se pela realização dos ensaios de todos os lotes dos medicamentos veterinários imunológicos exportados e importados de países terceiros;

c) Proceder ao registo de cada lote de fabrico e à elaboração dos relatórios de controlo de qualidade, colocando-os à disposição dos agentes de inspecção durante pelo menos um ano após a caducidade do lote;

d) Diligenciar para que as substâncias activas e outras matérias-primas sujeitas a operações de divisão sejam analisadas, de modo a garantir a sua qualidade e pureza;

e) Zelar pelo armazenamento e acondicionamento dos medicamentos veterinários imunológicos e matérias-primas, activas ou não.

4 - A interrupção de funções do director técnico não pode ultrapassar 30 dias, findos os quais deve ser comunicado à DGV o nome do novo director técnico.

Artigo 29.º

Prazos

1 - O prazo para a concessão da autorização de fabrico é de 90 dias a contar da data da entrada do pedido.

2 - Sempre que sejam solicitadas informações adicionais, o prazo suspende-se até ao seu envio.

Artigo 30.º

Fabrico por terceiros

1 - O fabricante pode encomendar a terceiros a realização da totalidade ou de certas fases do fabrico ou de determinados controlos previstos neste diploma, se para isso estiverem autorizados.

2 - Qualquer operação relacionada com o fabrico executada por terceiros deve ser objecto de contrato escrito entre as partes envolvidas.

3 - O contrato deve precisar as responsabilidades de cada parte e, em particular, o respeito pelas linhas directrizes do bom fabrico por parte do executante e o modo como a pessoa qualificada responsável pela aprovação de cada lote assume a sua plena responsabilidade, submetendo-se às inspecções oficiais correspondentes.

4 - O executante não pode subcontratar ninguém para a realização de trabalhos que lhe tenham sido confiados em virtude de contrato, sem autorização prévia do contratante.

Artigo 31.º

Matérias-primas

1 - As matérias-primas especificamente destinadas ao fabrico de medicamentos veterinários imunológicos apenas podem ser vendidas a entidades devidamente autorizadas para o seu fabrico ou preparação, nos termos do disposto na presente secção.

2 - Os fabricantes e distribuidores autorizados a possuir as substâncias referidas no número anterior devem manter registos detalhados de todas as transacções relativas a estas durante um período mínimo de três anos e colocá-los à disposição das entidades oficiais para efeitos de controlo, sempre que solicitados para tal.

SECÇÃO II

Importação e exportação

Artigo 32.º

Autorização de importação

1 - Os importadores de medicamentos veterinários imunológicos provenientes de países terceiros devem dispor de instalações autorizadas pela DGV, bem como de um director veterinário inscrito na Ordem dos Médicos Veterinários.

2 - Só é autorizada a importação de medicamentos veterinários imunológicos aos possuidores de uma AIM atribuída pela DGV, salvo o disposto no artigo 19.º

3 - Para efeitos do disposto no número anterior, deve ser apresentado o respectivo pedido ao director-geral de Veterinária através de requerimento, do qual conste:

a) Nome e domicílio ou sede social do requerente;

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

4 - O requerimento referido no número anterior deve ser acompanhado dos documentos constantes das alíneas b), c), d) e e) do n.º 2 do artigo 39.º, com as necessárias adaptações, e deve conter as seguintes informações:

a) Nome ou designação social e sede social do fabricante e do titular da AIM;

b) Nome e número da AIM do medicamento veterinário imunológico a importar, bem como o número total de doses e apresentação.

5 - Aplica-se às instalações referidas no n.º 1 do presente artigo o disposto no presente diploma para as instalações dos estabelecimentos destinados ao comércio por grosso de medicamentos veterinários imunológicos.

Artigo 33.º

Exportação

1 - À exportação de medicamentos veterinários imunológicos para países terceiros aplicam-se as disposições do presente diploma.

2 - É proibida a exportação de medicamentos veterinários imunológicos que tenham sido suspensos ou revogados por razões de saúde pública, animal ou de defesa do meio ambiente.

SECÇÃO III

Contraste

Artigo 34.º

Âmbito

1 - Os medicamentos veterinários imunológicos fabricados e importados directamente de um país terceiro carecem de contraste para serem comercializados e utilizados.

2 - Exceptuam-se do disposto no número anterior os medicamentos veterinários imunológicos importados de um país terceiro quando existam acordos adequados entre a União Europeia e o país exportador que garantam que o fabricante do medicamento veterinário imunológico cumpre com as práticas de bom fabrico.

3 - O pedido de contraste é apresentado ao director do LNIV pelo titular da AIM ou pelo seu representante legal devidamente licenciado, conforme o caso, através de requerimento, do qual conste:

a) Nome ou designação social e domicílio ou sede social do titular da AIM;

b) Nome ou designação social e domicílio ou sede social do fabricante;

c) Nome do medicamento veterinário imunológico e respectivo número da AIM;

d) Indicações;

e) Apresentações;

f) Quantidade a contrastar, respectivo número de lote e prazo de validade.

4 - Os métodos adoptados nas provas de contraste são os constantes da farmacopeia europeia ou os descritos no processo de AIM.

5 - Os medicamentos veterinários imunológicos fabricados na União Europeia são dispensados das provas de contraste, devendo o titular da AIM ou o seu representante legal apresentar no LNIV os seguintes documentos:

a) Certificado oficial de aprovação do medicamento veterinário imunológico emitido pela autoridade competente de um Estado membro;

b) Certificado analítico com os resultados do controlo efectuado por um laboratório oficial de referência de um Estado membro ou pelo responsável pelo controlo de qualidade do fabricante que declare o lote conforme as especificações aprovadas.

6 - A DGV, por sua iniciativa ou por proposta do LNIV, sempre que justificado, pode solicitar ao titular da AIM ou ao seu representante legal o envio de amostras do lote dispensado das provas de contraste para análise no laboratório oficial ou num laboratório de referência antes da sua comercialização.

7 - Nos lotes aprovados ou dispensados nas provas de contraste, nos termos do presente artigo, o requerente deve apor as marcas sanitárias de contraste, sendo estas colocadas no recipiente ou, quando este o não permita, na embalagem.

8 - O LNIV deve remeter semestralmente à DGV a relação dos contrastes efectuados.

Artigo 35.º

Realização do contraste

1 - Após recepção do pedido de contraste, o director do LNIV manda proceder à colheita das amostras necessárias à realização das provas de contraste, bem como à identificação e selagem do lote em causa, do qual o titular da AIM ou o seu representante legal é constituído fiel depositário.

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

3 - Relativamente ao lote dispensado das provas de contraste nos termos do n.º 5 do artigo anterior, o titular da AIM, ou o seu representante legal, deve apresentar ao director-geral de Veterinária declaração de responsabilidade que garanta a recolha imediata do mercado do lote relacionada com qualquer notificação de reacção adversa ou reacção adversa grave.

4 - Os encargos resultantes do contraste são suportados pelo requerente de acordo com a tabela em vigor.

Artigo 36.º

Improcedência

1 - O contraste é improcedente sempre que se verifique:

a) Falta de homogeneidade no lote;

b) Falta de observância das condições de conservação imputável ao requerente;

c) Violação da selagem referida no n.º 1 do artigo anterior.

2 - A improcedência e respectivo motivo são de imediato comunicados pelo LNIV ao titular da AIM ou ao seu representante legal, cabendo de tal decisão recurso hierárquico para o Ministro da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, entregue no LNIV, no prazo de cinco dias.

3 - O recurso tem efeito suspensivo e dá lugar à repetição das provas de contraste, sendo os encargos suportados pelo requerente nos termos do n.º 4 do artigo anterior.

4 - O lote reprovado ou improcedente é inutilizado nas condições que o LNIV determinar, sendo lavrado auto de inutilização em duplicado, devendo o original de cada auto permanecer no LNIV e o duplicado ser entregue ao requerente.

5 - Em alternativa à inutilização referida no número anterior, o lote reprovado pode ser devolvido à origem, devendo o requerente apresentar ao director do LNIV, com conhecimento ao director-geral de Veterinária, o respectivo pedido e obrigar-se a apresentar prova documental da referida devolução.

6 - O LNIV deve enviar semestralmente à DGV relação dos contrastes improcedentes.

CAPÍTULO V

Distribuição de medicamentos veterinários imunológicos

SECÇÃO I

Distribuição por grosso e venda a retalho

Artigo 37.º

Distribuição por grosso

1 - Os fabricantes, importadores, representantes legais grossistas e outros distribuidores de medicamentos veterinários imunológicos possuidores de AIM apenas podem cedê-los aos estabelecimentos destinados ao comércio por grosso, a médicos veterinários ou a sociedades das quais estes sejam sócios e às restantes entidades legalmente autorizadas.

2 - Os estabelecimentos destinados ao comércio por grosso só podem possuir medicamentos veterinários imunológicos cuja introdução no mercado esteja autorizada, adquiridos aos fabricantes, importadores, representantes legais grossistas e outros distribuidores por grosso.

Artigo 38.º

Autorização

O exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos está sujeito a autorização da DGV, a qual é comunicada ao LNIV.

Artigo 39.º

Pedido de autorização

1 - A autorização prevista no artigo anterior do presente diploma é concedida mediante requerimento do interessado dirigido ao director-geral de Veterinária, do qual conste:

- a) A denominação social ou nome e demais elementos identificativos;
- b) A indicação da sede;
- c) O número fiscal de contribuinte;
- d) A identificação do médico veterinário responsável pela actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos com indicação do número da respectiva cédula profissional;
- e) A localização do estabelecimento onde será exercida a actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos.

2 - O requerimento é acompanhado pelos seguintes elementos:

- a) Documento comprovativo das habilitações e do título profissional do médico veterinário;
- b) Termo de responsabilidade do director veterinário;
- c) Planta e memória descritiva das instalações onde irá ser exercida a actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos;
- d) Cópia do alvará da licença de utilização do estabelecimento, emitida pelo órgão competente do município respectivo;
- e) Cópia da licença de utilização emitida pelo serviço de bombeiros.

Artigo 40.º

Requisitos

O exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos apenas é autorizado no caso de o interessado dispor, nomeadamente, de:

- a) Direcção técnica que assegure a qualidade das actividades desenvolvidas;
- b) Instalações e equipamentos adequados e com capacidade para assegurar uma boa conservação e distribuição dos medicamentos veterinários imunológicos, devendo a sala exclusivamente destinada a estes estar devidamente identificada e possuir os seguintes requisitos:
 - i) Câmara frigorífica com dimensões adequadas ao volume de medicamentos veterinários imunológicos a armazenar com controlo permanente da temperatura através de termógrafo;
 - ii) Paredes revestidas até à altura de 1,5 m com material facilmente lavável ou chamejável;
 - iii) Pavimento revestido de material susceptível de ser submetido às acções atrás citadas;
 - iv) Mesa com revestimento impermeável;
 - v) Protecção adequada de lâmpadas, interruptores e tomadas;

vi) Sistema alternativo de fornecimento de energia eléctrica.

Artigo 41.º

Instrução do processo

1 - Compete à DGV a instrução do processo de autorização do exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos.

2 - Na instrução do processo deve verificar-se a observância dos requisitos mencionados no artigo anterior, solicitando ao interessado, se for caso disso, que forneça os elementos e os esclarecimentos adicionais considerados necessários.

Artigo 42.º

Vistoria

1 - Para verificação dos requisitos previstos na alínea b) do artigo 40.º do presente diploma, a DGV realiza vistoria conjunta com o LNIV às instalações onde o requerente pretende exercer a actividade.

2 - No caso de as instalações não cumprirem os requisitos previstos no artigo 40.º do presente diploma, é concedido ao interessado um prazo não inferior a 30 dias para correcção das deficiências verificadas.

Artigo 43.º

Prazo para a decisão

1 - O prazo para a decisão sobre o pedido de autorização é de 30 dias a contar da data da realização da vistoria, não devendo exceder 90 dias a contar da data de recepção do pedido que reúna as condições previstas na presente secção.

2 - O prazo referido no número anterior suspende-se sempre que ao requerente sejam solicitados elementos ou esclarecimentos adicionais ou exigida a correcção de deficiências.

Artigo 44.º

Fundamentos para indeferimento

O pedido de autorização de exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos é indeferido sempre que se verifique que o requerente não satisfaz os requisitos exigidos no presente diploma, devendo os motivos de indeferimento ser notificados ao requerente.

Artigo 45.º

Notificação

A DGV notifica o requerente da decisão sobre o pedido de autorização do exercício da actividade de distribuição por grosso, indicando, no caso de indeferimento, os respectivos fundamentos.

Artigo 46.º

Início da actividade

1 - A autorização do exercício da actividade de distribuição por grosso caduca no caso de o interessado:

a) Não iniciar a actividade no prazo de 12 meses a contar da data da autorização;

b) Suspender a actividade por prazo superior a 12 meses.

2 - Os prazos previstos no número anterior podem ser prorrogados por iguais períodos, quando devidamente justificado.

Artigo 47.º

Obrigações do titular da autorização

1 - O titular da autorização do exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos fica obrigado a:

a) Cumprir os princípios e as normas das boas práticas de distribuição;

b) Possuir os documentos relativos a todas as transacções efectuadas ao abrigo do disposto no presente diploma durante um período mínimo de cinco anos;

- c) Distribuir exclusivamente os medicamentos veterinários imunológicos possuidores de AIM ou que dela estejam isentos, nos termos da legislação em vigor;
- d) Distribuir os medicamentos veterinários imunológicos exclusivamente ao médico veterinário, a outros estabelecimentos de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos devidamente autorizados e às restantes entidades legalmente autorizadas nos termos do presente diploma;
- e) Distribuir apenas medicamentos veterinários imunológicos em embalagens intactas e não violadas;
- f) Não distribuir os medicamentos veterinários imunológicos cuja retirada do mercado ou suspensão tenha sido ordenada pelas autoridades competentes ou decidida pelos responsáveis legais pela sua introdução, nem sem que as embalagens originais se encontrem intactas;
- g) Facultar o acesso dos agentes de fiscalização às instalações onde exercem a actividade.

2 - Os documentos a que se refere a alínea b) do número anterior devem conter, pelo menos, as seguintes indicações:

- a) Data da transacção;
- b) Nome, forma farmacêutica e apresentação do medicamento veterinário imunológico;
- c) Número do lote de fabrico e respectivo prazo de validade;
- d) Número da AIM;
- e) Quantidade recebida e fornecida;
- f) Denominação social ou nome e identificação da sede social ou residência do fornecedor e do destinatário.

3 - É efectuada, pelo menos uma vez por ano, uma verificação pormenorizada, em que as entradas e saídas são confrontadas com as existências, devendo ser registadas quaisquer discrepâncias e ficarem os registos disponíveis para efeitos de inspecção.

4 - Para os efeitos previstos na alínea g) do n.º 1 do presente artigo, os estabelecimentos de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos devem dispor de um plano de emergência que permita a imediata e efectiva retirada do mercado de um determinado medicamento veterinário imunológico.

Artigo 48.º

Suspensão, revogação e interdição

1 - A DGV pode suspender a autorização do exercício da actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos sempre que não sejam cumpridas as normas exigidas no presente diploma.

2 - Quando o exercício da actividade for suspenso nos termos do número anterior, será concedido ao interessado um prazo não inferior a 30 dias para corrigir as deficiências que lhe deram origem.

3 - Sempre que seja determinada a suspensão da autorização do exercício da actividade, a DGV deve comunicar a sua decisão ao LNIV.

Artigo 49.º

Regime transitório

Os responsáveis pela actividade de distribuição por grosso de medicamentos veterinários imunológicos em estabelecimentos que se encontrem em funcionamento à data da entrada em vigor do presente diploma devem, no prazo de 180 dias seguidos, requerer a autorização prevista no artigo 38.º do presente diploma.

Artigo 50.º

Venda a retalho

1 - No estágio a retalho, o comércio de medicamentos veterinários imunológicos é efectuado pelas entidades oficialmente autorizadas.

2 - Na venda a retalho de medicamentos veterinários imunológicos destinados a animais produtores de alimentos deve ser registada, por cada transacção, a seguinte informação:

- a) Data da transacção;
- b) Identificação do medicamento veterinário imunológico, incluindo a forma farmacêutica e a apresentação;
- c) Número do lote de fabrico e respectivo prazo de validade;
- d) Quantidade recebida ou fornecida;
- e) Nome e morada do fornecedor ou destinatário;
- f) Cópia da receita médica veterinária.

3 - É efectuada pelo menos uma vez por ano uma verificação pormenorizada, em que as entradas e saídas são confrontadas com as existências, devendo ser registadas quaisquer discrepância, estando estes registos disponíveis para efeitos de inspecção durante o período mínimo de três anos.

SECÇÃO II

Aquisição directa

Artigo 51.º

Sujeitos abrangidos

1 - A aquisição directa de medicamentos veterinários imunológicos aos fabricantes, importadores, representantes legais e outros distribuidores por grosso de medicamentos veterinários imunológicos pode ser efectuada por médicos veterinários ou por sociedades das quais estes sejam sócios, quando aqueles se destinem a ser aplicados por eles próprios a animais a que prestem pessoalmente cuidados médicos veterinários.

2 - O disposto no número anterior pode igualmente aplicar-se a empresários e a empresas agro-pecuárias, independentemente da sua natureza jurídica, desde que os medicamentos veterinários imunológicos se destinem aos seus próprios animais, ou, no caso das cooperativas agrícolas e das organizações de produtores de pecuária, constituídos nos termos da legislação em vigor, quando se destinem a animais dos seus membros e satisfaçam os requisitos do artigo 53.º do presente diploma.

Artigo 52.º

Autorização

As entidades referidas no n.º 2 do artigo anterior que pretendam adquirir medicamentos veterinários imunológicos directamente aos fabricantes, importadores, representantes legais dos titulares de AIM ou grossistas carecem de autorização da DGV, devendo para o efeito apresentar o respectivo requerimento ao director-geral de Veterinária, que decide sobre o pedido e dá conhecimento do mesmo ao LNIV.

Artigo 53.º

Requisitos para aquisição directa

1 - Com excepção dos médicos veterinários e das sociedades referidas no n.º 1 do artigo 51.º do presente diploma, só podem adquirir medicamentos veterinários imunológicos directamente aos fabricantes, importadores e grossistas aqueles que satisfaçam, cumulativamente, os seguintes requisitos:

- a) Tenham ao seu serviço um médico veterinário;
- b) Disponham de condições adequadas para o armazenamento de medicamentos veterinários imunológicos, conforme previsto no artigo 40.º do presente diploma;
- c) Possuam um registo dos medicamentos veterinários imunológicos adquiridos e cedidos, com indicação, nomeadamente, da data da transacção, respectivo nome, número da AIM, forma farmacêutica e apresentação, número do lote de fabrico e respectivo prazo de validade, identificação expressa do fornecedor e do destinatário e cópia da receita médica veterinária.

2 - O pedido de aquisição directa deve indicar a denominação e localização da sede e nome, morada e número da cédula profissional do técnico a que se refere a alínea a) do n.º 1 do presente artigo, juntar documento em que o mesmo declare que se encontra ao serviço do requerente e cópia dos estatutos da entidade requerente.

3 - No caso de cessação de funções do técnico referido na alínea a) do n.º 1 do presente artigo, a entidade abrangida deve proceder à sua substituição e fornecer à DGV, no prazo máximo de 90 dias, os elementos exigidos relativamente a este no número anterior.

4 - A DGV comunica ao LNIV o nome e morada do técnico responsável e a sua eventual substituição.

Artigo 54.º

Revogação ou suspensão

1 - A autorização concedida nos termos do artigo 52.º do presente diploma é revogada caso deixem de ser observadas as disposições estabelecidas no artigo 53.º do presente diploma.

2 - A DGV comunica ao LNIV as suspensões e revogações por si determinadas.

3 - A DGV organiza a lista das entidades autorizadas para a aquisição directa de medicamentos veterinários imunológicos nos termos do presente diploma, devendo a mesma ser publicada, anualmente, no Diário da República.

Artigo 55.º

Competência dos técnicos

1 - É da competência do médico veterinário assumir a responsabilidade pelas condições técnicas de conservação, transporte, garantia da legitimidade de origem e cedência dos medicamentos veterinários imunológicos e manter actualizado o registo a que se refere a alínea c) do n.º 1 do artigo 53.º do presente diploma.

2 - Compete ao médico veterinário zelar pela utilização correcta dos medicamentos veterinários imunológicos adquiridos e pelo respeito das suas condições de aprovação.

3 - Sem prejuízo do disposto no n.º 3 do artigo 53.º do presente diploma, o técnico referido deve comunicar à DGV a cessação das suas funções, que do facto dará conhecimento ao LNIV.

Artigo 56.º

Fornecimento de medicamentos veterinários imunológicos

1 - O fornecimento de medicamentos veterinários imunológicos pelo fabricante, importador e grossistas às entidades referidas no n.º 2 do artigo 51.º do presente diploma só pode ser efectuado mediante requisição assinada pelo respectivo médico veterinário responsável.

2 - O fornecimento de medicamentos veterinários imunológicos pela cooperativa agrícola e pela organização de produtores de pecuária deve ser exclusivamente efectuado aos seus associados e só mediante requisição do médico veterinário responsável.

Artigo 57.º

Fiscalização das vendas

1 - Os fabricantes, importadores e grossistas de medicamentos veterinários imunológicos devem facultar aos agentes fiscalizadores, sempre que lhes forem exigidos, os duplicados dos documentos referentes aos produtos vendidos ao abrigo das disposições deste capítulo.

2 - O registo a que se refere a alínea c) do n.º 1 do artigo 53.º do presente diploma deve ser também apresentado aos agentes fiscalizadores sempre que por estes solicitado, devendo estar disponível por um período de três anos.

SECÇÃO III

Prescrição e utilização

Artigo 58.º

Obrigatoriedade de prescrição e utilização pelo médico veterinário

1 - Os medicamentos veterinários imunológicos apenas podem ser transaccionados com receita passada pelo médico veterinário.

2 - Os medicamentos veterinários imunológicos apenas podem ser administrados pelo médico veterinário ou, em condições excepcionais devidamente justificadas, sob a sua responsabilidade directa, aos animais a quem presta os seus cuidados.

CAPÍTULO VI

Aviso prévio e comunicações relativas ao fabrico, trocas intracomunitárias e às importações de medicamentos veterinários imunológicos.

Artigo 59.º

Aviso prévio no âmbito do comércio intracomunitário e das importações de países terceiros

1 - No âmbito do comércio intracomunitário, os titulares de AIM ou os seus representantes que coloquem em circulação medicamentos veterinários imunológicos devem comunicar à DGV, através de aviso prévio, com a antecedência mínima de quarenta e oito horas, em impresso próprio, devidamente preenchido, a chegada dos referidos medicamentos.

2 - Os agentes económicos importadores devem comunicar, através de aviso prévio, com a antecedência mínima de quarenta e oito horas, à Direcção-Geral das Alfândegas e Impostos Especiais sobre o Consumo a chegada dos medicamentos veterinários imunológicos, de modo à obtenção da livre prática.

Artigo 60.º

Comunicações obrigatórias relativas ao fabrico nacional

Para efeitos de informação, coordenação e controlo, os fabricantes de medicamentos veterinários imunológicos comunicam à DGV, até 15 de Fevereiro de cada ano, em impresso próprio, a fornecer por aquele organismo, devidamente preenchido, os dados relativos ao fabrico do ano anterior.

Artigo 61.º

Comunicações obrigatórias relativas às trocas intracomunitárias

Para efeitos de informação, coordenação e controlo, os titulares de AIM ou os seus representantes que coloquem em circulação medicamentos veterinários imunológicos comunicam à DGV, até 15 de Fevereiro de cada ano, em impresso próprio, a fornecer por aquele organismo, devidamente preenchido, os dados relativos às trocas intracomunitárias do ano anterior.

Artigo 62.º

Comunicações obrigatórias relativas às importações de países terceiros

Para efeitos de informação, coordenação e controlo, os agentes económicos importadores de medicamentos veterinários imunológicos comunicam à DGV, até 15 de Fevereiro de cada ano, em impresso próprio a fornecer por aquele organismo, devidamente preenchido, os dados relativos às importações provenientes de países terceiros do ano anterior.

CAPÍTULO VII

Administração e utilização de medicamentos veterinários imunológicos

Artigo 63.º

Campanhas de sanidade animal

A DGV, sempre que, por razões de saúde animal, realize campanhas de profilaxia sanitária, pode distribuir medicamentos veterinários imunológicos, de acordo com normas estabelecidas ou a estabelecer para o efeito.

CAPÍTULO VIII

Rotulagem e folheto informativo

Artigo 64.º

Rotulagem de recipientes e embalagens exteriores

1 - Os recipientes e as embalagens exteriores dos medicamentos veterinários imunológicos devem conter obrigatoriamente, em língua portuguesa e em caracteres legíveis, as seguintes menções:

a) A denominação do medicamento veterinário imunológico, que pode ser um nome de fantasia ou uma denominação comum, seguida ou não de uma marca ou do nome do

fabricante, ou uma denominação científica ou uma fórmula, seguida ou não de uma marca ou do nome do fabricante;

b) A composição qualitativa e quantitativa em princípios activos por unidade de dose, de volume ou em percentagem, segundo a forma farmacêutica, utilizando as designações genéricas, ou as denominações comuns internacionais recomendadas pela Organização Mundial de Saúde, sempre que existam;

c) A forma farmacêutica;

d) Dimensão das embalagens (conteúdo expresso em termos de peso, volume ou número de doses do medicamento veterinário imunológico);

e) As espécies animais alvo;

f) As indicações;

g) A posologia e esquema de vacinação;

h) O modo e a via de administração;

i) O intervalo de segurança por espécie para o medicamento veterinário imunológico a administrar aos animais produtores de alimentos destinados ao consumo humano, mesmo que este seja nulo;

j) Advertências especiais, se necessário (inclui informação essencial para a protecção da saúde e da segurança, precauções especiais relativas à utilização e quaisquer outras advertências resultantes de ensaios clínicos e farmacológicos ou da experiência obtida durante a utilização do medicamento veterinário imunológico desde a sua introdução no mercado);

l) Prazo de validade (mês/ano) e prazo de validade após a primeira utilização ou reconstituição, se for caso disso;

m) Número do lote de fabrico;

n) Condições especiais de conservação;

o) Precauções especiais quanto à eliminação do medicamento veterinário imunológico não utilizado ou dos seus desperdícios, se for caso disso;

p) Nome e morada do titular da AIM e do seu representante legal, bem como do titular da autorização de fabrico responsável pela libertação do lote, se for diferente;

q) A menção «Uso veterinário», impressa em fundo verde;

r) A menção «Só pode ser vendido mediante receita médica veterinária»;

s) A menção «Só pode ser administrado pelo médico veterinário»;

t) A menção «Manter fora do alcance das crianças»;

u) Número da AIM.

2 - Quando se trate de ampolas, ou de pequenos recipientes que contenham uma única dose, as indicações referidas no número anterior devem ser apostas na embalagem exterior, sendo apenas necessário colocar naquelas as indicações a que se referem as alíneas a), b), d), l), m) e n) do número anterior.

Artigo 65.º

Ausência de folheto informativo e de embalagem exterior

1 - Sempre que os medicamentos veterinários imunológicos sejam fornecidos sem folheto informativo a informação que dele deve constar nos termos do artigo 65.º do presente diploma deve ser mencionada no recipiente ou na embalagem exterior.

2 - Na falta de embalagem exterior, todas as indicações que dela deviam constar devem ser apostas no recipiente.

Artigo 66.º

Folheto informativo

O folheto informativo deve conter obrigatoriamente, além das indicações referidas nas alíneas a), b), e), f), g), h), i), j), p), q), r) e s) do n.º 1 do artigo 65.º do presente diploma, o seguinte:

a) Contra-indicações;

b) Efeitos secundários;

- c) Indicações para uma administração correcta, se for caso disso;
- d) Interações medicamentosas e outras formas de interações;
- e) Incompatibilidades;
- f) Utilização durante a gestação e a lactação;
- g) Denominação da espécie animal de origem no caso dos soros;
- h) Data da última revisão do folheto informativo.

Artigo 67.º

Proibição de referência a outras marcas comerciais

No recipiente, na embalagem exterior ou no folheto informativo que acompanha o medicamento veterinário imunológico não podem figurar referências a marcas comerciais de outros medicamentos veterinários imunológicos.

CAPÍTULO IX

Publicidade

Artigo 68.º

Definição

Considera-se publicidade de medicamentos veterinários imunológicos, para efeitos do presente diploma, qualquer forma de comunicação, de informação, de prospecção ou de incentivo que directa ou indirectamente promova a sua prescrição, dispensa, venda, aquisição ou consumo.

Artigo 69.º

Princípios gerais

1 - É proibida a publicidade de medicamentos veterinários imunológicos aos quais não tenha sido concedida autorização de introdução no mercado.

2 - A publicidade dos medicamentos veterinários imunológicos:

- a) Deve promover a sua utilização racional, fazendo-o de forma verdadeira, correcta e objectiva, sem exagerar as suas propriedades;
- b) Deve ser concebida de maneira que a mensagem publicitária apareça claramente expressa, indicando tratar-se de um medicamento veterinário imunológico;
- c) Não pode divergir das informações constantes do RCM, tal como foi autorizado;
- d) Não pode ser enganosa;
- e) Só pode ser realizada em publicações científicas de natureza médica veterinária ou suportes de informação audiovisual destinados exclusivamente a médicos veterinários.

3 - Do texto publicitário devem constar, pelo menos, as seguintes indicações constantes do folheto informativo:

- a) O nome do medicamento veterinário imunológico;
- b) O nome e morada do responsável pela introdução no mercado ou do fabricante, se for caso disso;
- c) A composição qualitativa e quantitativa do medicamento em princípios activos;
- d) O número da AIM;
- e) As espécies animais alvo, indicações, posologia, modo e via de administração, esquema de vacinação, contra-indicações, efeitos secundários, advertências e intervalo de segurança, caso existam, condições de conservação, precauções especiais de eliminação do produto não utilizado ou dos seus desperdícios, se for caso disso.

4 - As citações e o material ilustrativo retirados de publicações médicas veterinárias ou trabalhos científicos que se destinem a ser usados na documentação prevista no número anterior devem ser correctamente reproduzidos e indicada a respectiva fonte.

5 - A publicidade comparativa só é autorizada desde que fundamentada em trabalhos de índole científica de reconhecida idoneidade desde que mencionadas as respectivas referências bibliográficas e correctamente reproduzidas.

Artigo 70.º

Publicidade junto do médico veterinário

1 - A publicidade de medicamentos veterinários imunológicos junto dos médicos veterinários deve incluir um RCM.

2 - Quando a publicidade se destine exclusivamente a uma chamada de atenção para o nome do medicamento veterinário imunológico, são dispensadas as indicações previstas no n.º 1 do presente artigo.

Artigo 71.º

Responsabilidade pela informação

O titular da AIM do medicamento veterinário imunológico deve dispor de toda a informação científica relativa a este e ainda sobre toda a publicidade realizada pela sua empresa, em fichas que mencionem os destinatários, o modo de difusão e a data da primeira difusão.

Artigo 72.º

Amostras gratuitas

As amostras gratuitas destinadas à promoção dos medicamentos veterinários imunológicos só podem ser cedidas, a título excepcional, aos médicos veterinários e nas seguintes condições:

- a) Um número limitado de amostras de cada medicamento veterinário imunológico por ano e por técnico habilitado a prescrever, a definir na autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário imunológico;
- b) Serem objecto de pedido escrito, datado e assinado, feito pelo destinatário;
- c) Não serem superiores à apresentação mais pequena que for comercializada;
- d) Conter a menção «Amostra gratuita - Proibida a venda»;
- e) Serem acompanhadas de uma cópia do RCM.

Artigo 73.º

Fiscalização

A fiscalização do cumprimento das normas do presente capítulo compete à DGV.

CAPÍTULO X

Ensaaios clínicos

Artigo 74.º

Âmbito dos ensaios

1 - Para efeitos do presente diploma, e sem prejuízo do disposto na Portaria n.º 124/99, de 17 de Fevereiro, entende-se por ensaio clínico todo o estudo sistemático com medicamentos veterinários imunológicos a realizar em animais para experiências, saudáveis ou doentes, com o objectivo de:

- a) Investigar ou verificar os efeitos e ou identificar qualquer efeito secundário dos medicamentos veterinários imunológicos;
- b) Estabelecer a sua eficácia para uma indicação profiláctica determinada;
- c) Conhecer o perfil das suas reacções adversas para estabelecer a segurança e tolerância em condições normais de utilização.

2 - A realização de ensaios clínicos carece de autorização prévia da DGV.

3 - O pedido de autorização é instruído com o protocolo e demais documentação de natureza técnico-científica que fundamente os objectivos do ensaio clínico e que identifique o medicamento veterinário imunológico objecto da experimentação e deve ser dirigido ao director-geral de Veterinária.

4 - Não pode ser concedida autorização quando do protocolo não constem os elementos a que se refere o artigo 76.º do presente diploma.

Artigo 75.º

Protocolo experimental

1 - O pedido para a realização de um ensaio clínico com um medicamento veterinário imunológico deve ser acompanhado das referências bibliográficas com ele relacionadas, bem como do protocolo respectivo, o qual deve conter as seguintes informações:

- a) Os objectivos do ensaio;
- b) A identificação da pessoa e da entidade responsável pelo ensaio, bem como dos tratadores;
- c) A indicação da espécie ou espécies animais e do número de animais a utilizar, bem como as condições de alojamento e manutenção destes;
- d) A origem dos animais, o período de duração do ensaio e o destino final destes;
- e) As reacções adversas, os efeitos secundários esperados e as medidas a tomar, se for caso disso;
- f) A especificação do grau de sofrimento previsível no decurso do ensaio e ainda se há necessidade de aplicação/administração de qualquer outro produto ou substância;
- g) As medidas destinadas a garantir que qualquer sofrimento ou deficiência seja eliminada o mais rapidamente possível;
- h) A indicação de que não há outro método científico satisfatório alternativo ao ensaio em causa;
- i) A referência a quaisquer outros pormenores considerados relevantes.

2 - Pode ainda ser solicitada informação adicional, nomeadamente:

- a) Calendário;
- b) Análise de informação - datas previstas;
- c) Impacte ao nível dos indicadores de produção ou na qualidade dos produtos provenientes dos animais tratados, se for o caso;
- d) Método estatístico utilizado;
- e) Relatório final conclusivo relativo ao ensaio clínico efectuado.

CAPÍTULO XI

Taxas

Artigo 76.º

Taxas

1 - Pelos actos relativos aos procedimentos previstos no presente diploma é devida uma taxa, nos termos da tabela constante do anexo IV, do qual faz parte integrante.

2 - O produto das taxas relativas à autorização de introdução no mercado, suas alterações e renovações, cuja cobrança compete à DGV, destina-se ao pagamento das despesas inerentes ao funcionamento da CTMVI.

3 - O produto das taxas relativas à autorização de fabrico, importação, exportação, distribuição por grosso e aquisição directa constituem receitas que se destinam a ser distribuídas, em partes iguais, pela DGV e pelo LNIV.

CAPÍTULO XII

Controlo, fiscalização e penalidades

Artigo 77.º

Controlo e fiscalização

Compete à DGV e às direcções regionais de agricultura, adiante designadas por DRA, dentro do âmbito das respectivas competências, assegurar o controlo e a fiscalização da observância das normas constantes do presente diploma e da respectiva regulamentação, sem prejuízo das competências atribuídas por lei a outras entidades.

Artigo 78.º

Contra-ordenações

1 - As infracções ao disposto no n.º 1 do artigo 4.º, n.os 1, 2 e 4 do artigo 8.º, n.os 1, 2 e 3 do artigo 19.º, n.os 1 e 2 do artigo 26.º, artigo 27.º, n.os 1 e 4 do artigo 28.º, artigo 31.º, n.º 1 do

artigo 32.º, n.º 2 do artigo 33.º, n.os 1 e 7 do artigo 34.º, artigo 37.º, artigo 38.º, n.os 1, 2 e 4 do artigo 47.º, artigo 49.º, n.os 1 e 2 do artigo 50.º, artigo 52.º, n.os 1 e 3 do artigo 53.º, artigo 56.º, artigo 57.º, artigo 58.º, artigo 59.º, artigo 60.º, artigo 61.º, artigo 62.º, artigo 63.º, artigo 65.º, artigo 66.º, artigo 67.º, artigo 70.º, n.º 1 do artigo 71.º e artigo 72.º do presente diploma constituem contra-ordenações puníveis com coima, cujo montante mínimo é de 100 000\$00 e o máximo de 750 000\$00 ou 9 000 000\$00, consoante o agente seja pessoa singular ou colectiva.

2 - A negligência e a tentativa são puníveis.

Artigo 79.º

Sanções acessórias

Consoante a gravidade da contra-ordenação e a culpa do agente, podem ser aplicadas, simultaneamente com a coima e nos termos do disposto no regime geral das contra-ordenações, as seguintes sanções acessórias:

- a) Perda de objectos pertencentes ao agente;
- b) Interdição do exercício de uma profissão ou actividade cujo exercício dependa de título público ou de autorização ou homologação de autoridade pública;
- c) Privação do direito a subsídio ou benefício outorgado por entidades ou serviços públicos;
- d) Privação do direito de participar em feiras ou mercados;
- e) Privação do direito de participação em arrematações ou concursos públicos que tenham por objecto a empreitada ou a concessão de obras públicas, o fornecimento de bens e serviços, a concessão de serviços públicos e a atribuição de licenças ou alvarás;
- f) Encerramento de estabelecimento cujo funcionamento esteja sujeito à autorização ou licença de autoridade administrativa;
- g) Suspensão de autorizações, licenças e alvarás.

Artigo 80.º

Instrução dos processos e aplicação de coimas

1 - A aplicação das coimas e sanções acessórias compete ao director-geral de Veterinária.

2 - A entidade que levantar o auto de notícia remete-lo-á à DRA da área em que foi praticada a infracção, para instrução do competente processo.

Artigo 81.º

Afectação do produto das coimas

A afectação do produto das coimas cobradas em aplicação do artigo 79.º do presente diploma far-se-á da seguinte forma:

- a) 10% para a entidade que levantou o auto;
- b) 10% para a entidade que instruiu o processo;
- c) 20% para a entidade que aplicou a coima;
- d) 60% para os cofres do Estado.

Artigo 82.º

Regiões Autónomas

Nas Regiões Autónomas dos Açores e da Madeira, as competências cometidas à DGV pelos artigos 78.º, 79.º e 80.º são exercidas pelos correspondentes serviços e organismos regionais com idênticas funções e competências, constituindo receita das Regiões Autónomas o produto das coimas aí cobradas.

CAPÍTULO XIII

Disposições finais e transitórias

Artigo 83.º

Suspensão e revogação

1 - A DGV pode, por sua iniciativa ou mediante proposta do LNIV ou da CTMVI, suspender, bem como revogar a autorização de introdução no mercado, de fabrico ou de importação de

um medicamento veterinário imunológico sempre que o mesmo seja desconforme com as normas legais e regulamentares aplicáveis ou com as condições da respectiva autorização, nomeadamente quando se verifique uma das seguintes condições:

- a) As circunstâncias previstas nas alíneas b), c), d) e e) do n.º 1 do artigo 12.º do presente diploma;
- b) Não seja efectuado o controlo de qualidade sobre o produto acabado ou sobre os componentes e os produtos intermédios de fabrico;
- c) Alterações aos termos da AIM não decorrentes do previsto no anexo III do presente diploma;
- d) O incumprimento das práticas de bom fabrico;
- e) Exista interferência com o funcionamento de um programa nacional ou comunitário de diagnóstico, controlo ou erradicação de uma determinada doença;
- f) Seja necessário tomar medidas no âmbito do sistema nacional da farmacovigilância e toxicologia veterinária.

2 - No caso de incumprimento do disposto no número anterior, há lugar à revogação da respectiva AIM.

3 - A DGV deve notificar o titular da AIM da suspensão e da revogação e seus fundamentos.

4 - A revogação e a suspensão implicam sempre a retirada do medicamento veterinário imunológico do mercado, em prazo a fixar pela DGV.

5 - A retirada do mercado a que se refere o número anterior do presente artigo é da responsabilidade do titular da AIM e pode incidir apenas sobre os lotes que forem objecto de contestação.

6 - A DGV deve comunicar à Agência e às autoridades competentes dos restantes Estados membros a decisão de suspensão ou revogação da AIM do medicamento veterinário imunológico.

7 - Sem prejuízo do disposto nos números anteriores do presente artigo, a DGV pode propor a submissão à Agência da decisão de suspensão ou revogação da AIM do medicamento veterinário imunológico sempre que considere que se encontra envolvido o interesse de outro Estado membro.

8 - A DGV deve informar a Organização Mundial de Saúde e a Organização Internacional das Epizootias sempre que as decisões de suspender ou revogar a AIM do medicamento veterinário imunológico sejam susceptíveis de ter efeitos sobre a protecção da saúde pública ou da saúde animal em países terceiros.

Artigo 84.º

Proibição

1 - A DGV pode proibir o fabrico, a importação, a detenção, a venda, o fornecimento e a utilização de medicamentos veterinários imunológicos, caso se verifique que:

- a) A administração do medicamento interfere com o funcionamento de um programa nacional ou comunitário de diagnóstico, controlo ou erradicação de uma determinada doença;
- b) A doença em relação à qual o medicamento é suposto conferir imunidade é praticamente inexistente em território nacional.

2 - A DGV deve comunicar à Comissão sempre que se verifique a aplicação das disposições do presente artigo.

Artigo 85.º

Controlo laboratorial

A DGV ou o LNV, no âmbito das respectivas competências, podem exigir que o titular da AIM submeta a controlo de um laboratório, público ou privado, de reconhecida idoneidade amostras dos produtos em diferentes fases do fabrico ou do produto acabado.

Artigo 86.º

Medicamentos veterinários imunológicos já autorizados

As disposições do presente diploma aplicam-se aos medicamentos veterinários imunológicos autorizados ao abrigo da Portaria n.º 488/95, de 22 de Maio, devendo os titulares das AIM apresentar os respectivos pedidos de renovação, nos termos do disposto no artigo 16.º do presente diploma, no prazo de cinco anos a contar da data da sua concessão.

Artigo 87.º

Regulamentação complementar

Por portaria do Ministro da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, sob proposta do director-geral de Veterinária, são regulamentadas as matérias relativas:

- a) Às práticas de bom fabrico de medicamentos veterinários imunológicos;
- b) Aos princípios e normas das boas práticas de distribuição;
- c) À adopção dos impressos ou ao suporte informático que visa uniformizar as notificações de aviso prévio e as comunicações para cumprimento do disposto nos artigos 59.º, 60.º, 61.º e 62.º do presente diploma.

Artigo 88.º

Norma revogatória

São revogados o Decreto-Lei n.º 289/94, de 14 de Novembro, e a Portaria n.º 488/95, de 22 de Maio.

Artigo 89.º

Entrada em vigor

O presente diploma entra em vigor no prazo de 30 dias após a sua publicação.

Visto e aprovado em Conselho de Ministros de 27 de Julho de 2000. - Jaime José Matos da Gama - Joaquim Augusto Nunes Pina Moura - Joaquim Augusto Nunes Pina Moura - Diogo Campos Barradas de Lacerda Machado - Luís Manuel Capoulas Santos - Maria Manuela de Brito Arcanjo Marques da Costa.

Promulgado em 6 de Setembro de 2000.

Publique-se.

O Presidente da República, JORGE SAMPAIO.

Referendado em 14 de Setembro de 2000.

O Primeiro-Ministro, António Manuel de Oliveira Guterres.

ANEXO I

[a que se refere a alínea a) do artigo 3.º]

Medicamentos obtidos por um dos seguintes processos biotecnológicos:

- a) Tecnologia de ADN recombinante;
- b) Expressão controlada de genes que codificam proteínas biologicamente activas em procariotas e eucariotas, incluindo células transformadas de mamíferos, métodos com hibridomas e anticorpos monoclonais;
- c) Medicamentos veterinários imunológicos obtidos por outros processos bacteriológicos ou com um novo modo de administração que, no parecer da Agência, constituam inovações significativas;
- d) Medicamentos veterinários imunológicos com uma indicação inteiramente nova que, no parecer da Agência, constitua uma inovação significativa do ponto de vista profiláctico;
- e) Medicamento veterinário imunológico cujo fabrico envolva processos que, no parecer da Agência, constituam inovações significativas.

ANEXO II

[a que se refere o artigo 5.º, n.º 2, alínea e)]

Normas a que devem obedecer os ensaios analíticos, de segurança e de eficácia dos medicamentos veterinários imunológicos.

PARTE I

Ensaio analítico (físico-químico, biológico ou microbiológico)

A) Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

As informações e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado dos medicamentos veterinários 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 veterinário 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, designadamente, os conservantes, estabilizantes, emulsionantes, corantes correctivos do paladar, aromatizantes e marcadores;
- 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 veterinário 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 veterinários imunológicos a 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 veterinários 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 haja 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 veterinários 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 à DGV pelo fabricante do princípio activo, devendo, neste caso, o fabricante fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento;
- c) 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, devendo ser fornecidos à DGV documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração;
- d) 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 e) do n.º 2 do artigo 5.º do capítulo I do presente diploma 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, a DGV pode requerer especificações mais adequadas ao responsável pela introdução no mercado do produto em causa.

A DGV 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 replicação, 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 a DGV 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 alínea 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 final

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto final. 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 final, 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 final e indicar a frequência dos testes não efectuados em cada lote.

Devem ser referidos os limites para a aprovação.

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

2 - Identificação 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 final, 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 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 à DGV 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 final 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 momento 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 final 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 alínea B) seguinte.

3 - A DGV 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) Ensaios laboratoriais

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 as 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 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 final. 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 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) 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 62.º do presente diploma 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 da DGV. 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 primo-vacinação 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) Ensaios laboratoriais

1 - Em princípio, a demonstração da eficácia deve envolver o 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 no ensaio.

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

D) Ensaios 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 III e IV do presente anexo, bem como um resumo e referências bibliográficas. Deve ser indicada e analisada a omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados nas partes III e IV do presente anexo.

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, nomeadamente, acompanhados de reproduções de registos, fotomicrografias;
- 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 III e IV do presente diploma. 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 alínea A) da parte IV do presente anexo devem ser pormenorizadamente indicadas.

ANEXO III

(a que se refere o artigo 17.º)

Alteração dos termos da autorização da AIM

1 - As alterações classificam-se em:

- a) Alterações do tipo I ou alterações menores - todas as alterações descritas na parte A do presente anexo;
- b) Alterações do tipo II ou alterações maiores - quaisquer alterações não incluídas no âmbito das partes A ou B do presente anexo;
- c) Alterações de valor equivalente a uma nova autorização as alterações descritas na parte B do presente anexo que, por modificarem de modo substancial os termos da autorização, importam a apresentação de um novo pedido de autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário imunológico em questão.

2 - O pedido de alteração é dirigido, em requerimento, ao director-geral de Veterinária e deve ser acompanhado dos seguintes documentos:

a) Alteração do tipo I - documentos comprovativos da observância das condições estabelecidas na parte A do presente anexo para a alteração solicitada, bem como de todos os documentos alterados em virtude do pedido;

b) Alteração do tipo II - documentos iniciais relevantes para a alteração solicitada, dados confirmativos no que respeita à alteração pedida, todos os documentos alterados no âmbito do pedido e uma adenda ou actualização dos relatórios de peritos existentes que interessem à alteração solicitada.

3 - Aos pedidos de alteração constantes da parte B do presente anexo são aplicáveis as disposições deste diploma relativas aos pedidos de introdução no mercado de medicamentos veterinários imunológicos.

4 - A cada alteração de uma autorização de introdução no mercado corresponde um pedido, excepto quando dessa alteração resultem outras, caso em que as alterações consequentes poderão ser incluídas no mesmo pedido, devendo este descrever a relação entre a alteração principal e as consequentes.

5 - Sem prejuízo do disposto no número anterior, quando forem requeridas simultaneamente, e para a mesma autorização de introdução no mercado, várias alterações, cada pedido deverá fazer referência aos outros requerimentos.

6 - Se uma alteração requerer a actualização da informação relativa ao medicamento, designadamente ao resumo das características do medicamento, à rotulagem ou ao folheto informativo, esta considera-se parte integrante da alteração e o prazo para a concretização da referida actualização deverá ser fixado aquando da aprovação da alteração.

7 - As alterações previstas no presente diploma carecem de autorização a conceder pela DGV.

7.1 - As autorizações são concedidas no prazo de 60 dias quando se trate de alterações do tipo I, no prazo de 90 dias quando se trate de alterações do tipo II, e no prazo de 210 dias no caso das autorizações previstas na parte B do presente anexo.

7.2 - Os prazos referidos no número anterior suspendem-se sempre que ao requerente sejam solicitadas informações adicionais ou exigida a correcção de deficiências e até que os dados referidos sejam apresentados, arquivando-se o pedido 30 dias seguidos após a ausência de qualquer resposta às questões formuladas.

7.3 - As decisões relativas aos pedidos de alteração são comunicadas pela DGV ao LNIV.

8 - Sem prejuízo do disposto no n.º 2 do presente anexo os responsáveis pela introdução no mercado de medicamentos veterinários imunológicos podem, em caso de risco para a saúde pública ou animal, adoptar medidas urgentes de segurança, considerando-se estas, as modificações transitórias de informação sobre o medicamento veterinário imunológico, por eles efectuadas que:

a) Restrinjam a(s) indicações e ou dosagem e ou espécie animal a que o medicamento veterinário imunológico se destina;

b) Introduzam uma contra-indicação ou advertência em virtude de novos dados relacionados com a segurança da utilização do medicamento veterinário imunológico.

8.1 - A adopção de medidas urgentes de segurança deve ser previamente comunicada à DGV, podendo ser aplicadas se, sobre elas, a DGV, ouvido o LNIV, não se pronunciar no prazo de quarenta e oito horas sobre a comunicação.

8.2 - A comunicação a que se refere o número anterior, deve fazer-se acompanhar do relatório justificativo da medida.

8.3 - No prazo de cinco dias a contar do termo do prazo a que se refere o n.º 8.1 do presente anexo, o responsável pela introdução no mercado deve entregar na DGV o correspondente pedido de alteração da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário imunológico em causa, nos termos previstos no presente diploma.

9 - Entende-se por transferência de uma AIM o procedimento que consiste na alteração da titularidade daquela para um novo titular, desde que não resulte apenas da mudança de nome do titular precedente, caso em que se aplicará o n.º 3 da parte A do presente anexo.

9.1 - A alteração prevista no número anterior carece de autorização da DGV, a conceder no prazo de 60 dias a contar da recepção do requerimento elaborado nos termos previstos na parte C e do presente anexo, acompanhado da taxa a que se refere a alínea s) do anexo IV do presente diploma, e produz efeitos a partir da data fixada por aquele organismo em comum acordo com o titular da autorização de introdução no mercado e com o titular a favor do qual a transferência é efectuada.

9.2 - O requerimento apenas pode abranger uma única transferência de AIM, e deve ser indeferido quando se verifique que:

a) A documentação apresentada em apoio do pedido é incompleta;

b) O titular a favor do qual a transferência é efectuada não está estabelecido na União Europeia.

10 - A transferência de uma AIM não prejudica o disposto nos artigos 16.º e 17.º do presente diploma.

11 - Dos pedidos de transferência de uma AIM, bem como das autorizações concedidas, dará a DGV conhecimento ao LNIV.

12 - A DGV dará conhecimento ao Estado membro de referência da transferência de titular de um medicamento veterinário imunológico aprovado por procedimento de reconhecimento mútuo.

PARTE A

Alterações de tipo I

[referidas na alínea a) do n.º 1]

Aplica-se às alterações menores n.os 10, 11, 12, 14, 15, 16, 23 e 24 adiante indicadas, o procedimento previsto para as alterações, maiores, bem como a qualquer alteração menor sempre que necessária a realização de uma inspecção específica a um local de fabrico:

1 - Alteração da(s) seguinte(s) modificação(ões) da(s) autorização(ões) de fabrico;

Condições gerais: a autorização modificada deve ser apresentada à autoridade competente:

Alteração do nome de um fabricante do medicamento veterinário imunológico;

Condições a observar: o local de fabrico mantém-se inalterado;

Alteração do(s) local(is) de fabrico em relação a uma parte ou à totalidade do processo de fabrico do medicamento veterinário imunológico;

Condições a observar: inalteração quer do processo de fabrico quer das especificações incluindo métodos de ensaio;

Retirada da alteração de fabrico a um local de fabrico.

2 - Alteração da denominação do medicamento veterinário imunológico, quer da denominação de fantasia, quer da denominação comum:

Condições a observar: deve evitar-se a confusão com as denominações de outros medicamentos veterinários imunológicos já existentes; se se tratar de uma denominação comum, a alteração deverá efectuar-se respeitando a seguinte ordem de preferência: denominação comum internacional, denominação na farmacopeia ou denominação comum.

3 - Alteração do nome e ou morada do responsável pela autorização de introdução no mercado:

Condições a observar: o responsável pela autorização de introdução no mercado deve continuar a ser a mesma entidade.

4 - Substituição de um excipiente por outro excipiente comparável, excluindo os adjuvantes e os excipientes de origem biológica:

Condições a observar: mesmas características funcionais e perfil de dissolução inalterado no que respeita às formas sólidas.

5 - Alteração do sistema de colocação do produto mediante adição, supressão ou substituição de um corante:

Condições a observar: as mesmas características funcionais, sem alteração do perfil de dissolução em formas farmacêuticas sólidas; qualquer ajustamento menor da fórmula, para manter o peso total, deve ser obtido mediante um excipiente maioritário na fórmula.

6 - Alteração do sistema de aromatização do produto mediante adição, supressão ou substituição de um aromatizante:

Condições a observar: o aromatizante proposto deve ser em conformidade com a Directiva n.º 88/388/CEE; qualquer ajustamento menor da fórmula, para manter o peso total, deve ser obtido mediante um excipiente maioritário na fórmula.

7 - Adição, supressão ou substituição de um adjuvante.

8 - Adição, supressão ou substituição de um conservante.

9 - Alteração na composição qualitativa do material de acondicionamento primário:

Condições a observar: o material de acondicionamento proposto deve ser pelo menos equivalente ao material aprovado no que respeita às propriedades relevantes; a alteração não diz respeito a produtos estéreis.

10 - Supressão de uma indicação:

Condições a observar: os dados de farmacovigilância, segurança pré-clínica ou qualidade não põem em causa a segurança da utilização do medicamento. Deve ser apresentada uma justificação.

11 - Supressão de uma via de administração:

Condições a observar: os dados de farmacovigilância, segurança pré-clínica ou qualidade não põem em causa a segurança da utilização do medicamento. Deve ser apresentada uma justificação.

12 - Mudança do(s) fabricante(s) da(s) substância(s) activa(s):

Condições a observar: as especificações, a via de síntese e os procedimentos de controlo da qualidade são os já aprovados, ou é apresentado um certificado da Farmacopeia Europeia respeitante à substância activa.

12 - a) Mudança do nome de um fabricante da substância activa:

Condições a observar: mantém-se o fabricante da substância activa.

12 - b) Mudança do fornecedor de um produto intermédio utilizado no fabrico da substância activa:

Condições a observar: as especificações, a via de síntese e os procedimentos de controlo da qualidade devem ser iguais aos já aprovados;

13 - Alteração menor do processo de fabrico da substância activa:

Condições a observar: as especificações não são modificadas no sentido negativo; as propriedades físico-químicas não são alteradas e não há novas impurezas nem alteração do nível de impurezas que exijam novos estudos de segurança;

Condição alternativa: ou é apresentado um certificado de adequação pela Farmacopeia Europeia.

13 - a) Alteração da especificação relativa ao material de base ou intermédio utilizado no fabrico da substância activa.

14 - Alteração da dimensão dos lotes da substância activa:

Condições a observar: os dados de cada lote devem demonstrar que a alteração não afecta a consistência da produção nem as propriedades físicas.

15 - Alteração das especificações da substância activa:

Condições a observar: especificações mais estritas ou introdução de ensaios e limites adicionais.

16 - Alterações no fabrico do medicamento veterinário imunológico:

Condições a observar: as especificações do medicamento veterinário imunológico não são modificadas no sentido negativo; o novo processo deve conduzir a um produto idêntico em termos de qualidade, segurança e eficácia.

16 - a) Alteração dos controlos de processo aplicados durante o fabrico do produto:

Condições a observar: especificações mais estritas ou introdução de ensaios e limites adicionais.

17 - Alteração da dimensão dos lotes do produto acabado:

Condições a observar: a alteração não afecta a consistência da produção.

18 - Alteração das especificações do medicamento veterinário imunológico:

Condições a observar: especificações mais estritas ou introdução de ensaios e limites adicionais.

19 - Alterações na via de síntese ou no rendimento de fabrico de excipientes que não constam da farmacopeia e não foram descritas no dossier original:

Condições a observar: as especificações não são modificadas no sentido negativo; não há novas impurezas nem alteração do nível de impurezas que exijam novos estudos de segurança; as propriedades físico-químicas não são alteradas.

20 - Alteração nas especificações dos excipientes do medicamento veterinário imunológico:

Condições a observar: especificações mais estritas ou introdução de ensaios ou limites adicionais.

21 - Alargamento do prazo de validade previsto aquando da autorização:

Condições a observar: foram efectuados estudos de estabilidade em conformidade com o protocolo aprovado aquando da concessão da autorização de introdução no mercado; os estudos devem comprovar que as especificações aprovadas em relação ao fim do prazo de validade continuam a ser observadas; o prazo de validade não deve exceder cinco anos.

21 - a) Alargamento do prazo de validade ou de reensaio da substância activa:

Condições a observar: foram efectuados estudos de estabilidade em conformidade com o protocolo aprovado aquando da concessão da AIM; os estudos devem comprovar que as especificações aprovadas em relação ao fim do prazo de validade continuam a ser observadas.

22 - Alteração do prazo de validade após a abertura inicial:

Condições a observar: os estudos devem comprovar que as especificações estabelecidas para o fim do prazo de validade continuam a ser observadas.

23 - Alteração do prazo de validade após a reconstituição:

Condições a observar: os estudos devem comprovar que o produto reconstituído deve continuar a observar as especificações estabelecidas para o fim do prazo de validade acordado.

24 - Alteração das condições de armazenamento:

Condições a observar: foram efectuados estudos de estabilidade em conformidade com o protocolo aprovado aquando da concessão da autorização de introdução no mercado; os estudos devem comprovar que as especificações estabelecidas para o fim do prazo de validade acordado continuam a ser observadas.

25 - Alteração dos procedimentos analíticos da substância activa:

Condições a observar: os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.

25 - a) Alteração do procedimento de ensaio de um material de base ou intermédio utilizado no fabrico da substância activa:

Condições a observar: os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é pelo menos equivalente ao anterior. Especificação não prejudicada.

26 - Alteração dos procedimentos analíticos do medicamento veterinário imunológico:

Condições a observar: as especificações do medicamento não são modificadas no sentido negativo: os resultados da validação do método comprovam que o novo procedimento analítico é, pelo menos, equivalente ao anterior.

27 - Alterações destinadas a cumprir o disposto nos suplementos às farmacopeias:

Condições a observar: alterações exclusivamente destinadas a implementar as novas disposições do suplemento.

Se o titular da AIM se referir à versão actual da farmacopeia, não há que apresentar qualquer pedido, desde que a alteração seja efectuada no prazo de seis meses após a adopção da monografia revista.

28 - Alteração dos procedimentos analíticos de excipientes não referidos em farmacopeias:

Condições a observar: os resultados da validação do método comprovam que o novo processo de ensaio é, pelo menos, equivalente ao anterior.

29 - Alteração do procedimento analítico do acondicionamento primário:

Condições a observar: os resultados de validação do método comprovam que o novo processo de ensaio é, pelo menos, equivalente ao anterior.

30 - Alteração do procedimento analítico do dispositivo de administração:

Condições a observar: os resultados dos métodos de validação comprovam que o novo processo de ensaio é, pelo menos, equivalente ao anterior.

31 - Alteração da dimensão da embalagem:

Condições a observar: as especificações do medicamento não são afectadas; a nova dimensão é compatível com a posologia e a duração de utilização aprovadas no resumo das características do medicamento; a alteração não se refere a preparações parentéricas; mantém-se o material de embalagem.

32 - Alteração da forma do recipiente:

Condições a observar: inexistência de alterações da qualidade e da estabilidade do medicamento no recipiente, bem como de interacções recipiente-produto; a alteração não se refere a um componente fundamental do material de embalagem que afecte o fornecimento ou a utilização do produto.

33 - Alteração do processo de fabrico de um componente não proteico, na sequência de um passo biotecnológico.

Notas gerais

Esta alteração específica não prejudica outras alterações do presente anexo que podem ser aplicadas neste contexto particular. A legislação comunitária aplicável a grupos específicos de produtos (*) deve ser cumprida.

Os medicamentos com componentes proteicos obtidos mediante um processo biotecnológico caem no âmbito da parte A do Regulamento (CEE) n.º 2309/93, do Conselho.

Alterações no processo de fabrico de componentes que observem o disposto numa monografia da Farmacopeia Europeia e sejam verificados por meio de um certificado de conformidade emitido pela Farmacopeia Europeia:

Condições a observar: mantêm-se as especificações, as propriedades físico-químicas e todas as características do componente.

Alterações no processo de fabrico de componentes que careçam de um novo ensaio de análise de impurezas:

Condições a observar: mantêm-se as especificações, as propriedades físico-químicas e todas as características do componente. Se o método de fabrico é susceptível de deixar impurezas não descritas na monografia da Farmacopeia, estas devem ser declaradas com descrição de um procedimento de ensaio adequado. Este ensaio complementar deve ser especificado num certificado de adequação da Farmacopeia Europeia.

PARTE B

Alterações de valor equivalente a uma nova autorização de introdução no mercado

[referidas na alínea c) n.º 1]

Algumas alterações das AIM modificam de modo substancial os termos destas autorizações e não podem, portanto, ser consideradas alterações na acepção da alínea g) do artigo 2.º do presente diploma, pelo que se exclui autorizá-las mediante os procedimentos previstos neste anexo. Consoante os casos, a DGV emite uma nova AIM ou modifica a AIM existente.

1 - Alterações da(s) substância(s) activa(s):

1.1 - Introdução de uma ou mais substâncias activas;

1.2 - Supressão de uma ou mais substâncias activas;

1.3 - Alteração quantitativa das substâncias activas.

2 - Alterações das indicações:

2.1 - Nova indicação para uma área diferente, nos domínios do diagnóstico ou profilaxia;

2.2 - Alteração da indicação para uma área diferente, nos domínios do diagnóstico ou profilaxia.

3 - Alterações da dosagem, da forma farmacêutica e da via de administração:

3.1 - Alteração da biodisponibilidade;

3.2 - Alteração da farmacocinética, como a alteração da taxa de libertação;

3.3 - Introdução de uma nova dose;

3.4 - Alteração ou introdução de uma nova forma farmacêutica;

3.5 - Introdução de uma nova via de administração, no que respeita à administração parentérica, importa distinguir entre as vias intra-arterial, endovenosa, intramuscular, subcutânea e outras.

4 - Adição ou alteração das espécies a que se destinam.

5 - Redução do intervalo de segurança de um medicamento veterinário imunológico se a alteração não estiver associada ao estabelecimento ou à modificação de um limite máximo de resíduos em conformidade com o Regulamento n.º 2377/90.

PARTE C

Transferência de titular da autorização de introdução no mercado

[referidas no n.º 9]

A transferência do titular da AIM no mercado é solicitada mediante requerimento deste, no qual conste:

a) Nome do medicamento veterinário imunológico a que a transferência da autorização se refere, número(s) da autorização e data(s) em que a autorização foi concedida;

b) Identificação (nome e morada) do titular da AIM a transferir e identificação (nome e morada) do titular a favor do qual a transferência é efectuada.

2 - O requerimento a que se refere o número anterior deve ser acompanhado dos documentos seguintes:

a) Documento comprovativo de que o processo completo e actualizado relativo ao medicamento veterinário imunológico em questão foi ou será colocado à disposição do titular a favor de quem a transferência é efectuada ou para ela foi transferido;

b) Documento a propor a data prevista para a transferência e a partir da qual, sem prejuízo da decisão final, o titular a favor de quem a transferência é efectuada pode assumir materialmente todas as responsabilidades do titular da AIM em questão em substituição do titular precedente;

c) Resumo das características do produto, projecto de embalagem exterior de rótulo e folheto informativo contendo o nome do titular a favor de quem a transferência é efectuada.

3 - Os documentos referidos nas alíneas do número anterior devem ser assinados pelo titular da AIM e pelo titular a favor de quem a transferência é efectuada.

4 - O pedido de transferência de titular da AIM deve ainda ser acompanhado dos documentos necessários, fornecidos e assinados pelo titular a favor de quem a transferência é efectuada, para demonstrar a sua competência para assumir as responsabilidades regularmente atribuídas

ao titular da AIM em conformidade com a legislação farmacêutica comunitária, nomeadamente:

- a) Documento que identifique o técnico responsável pela farmacovigilância, acompanhado de curriculum vitae, indicando a morada e os números de telefone e fax;
- b) Documento identificando o departamento científico responsável pela informação relativa aos medicamentos veterinários imunológicos que coloca no mercado, a morada e os números de telefone e fax.

ANEXO IV

(a que se refere o artigo 76.º)

Taxas

1 - São fixadas as seguintes taxas, devidas pelos actos relativos aos procedimentos previstos no presente diploma:

- a) Pedido de AIM de um medicamento veterinário imunológico, pelo procedimento nacional, ao abrigo do artigo 4.º do presente diploma, incluindo uma nova dosagem ou uma nova forma farmacêutica - 400 000\$00;
- b) Por cada espécie animal alvo complementar do medicamento veterinário imunológico referido na alínea anterior, apresentadas simultaneamente com o pedido de autorização inicial - 70 000\$00, até ao limite máximo de 700 000\$00;
- c) Pedido de actualização do relatório de avaliação, ao abrigo do artigo 21.º, relativo ao procedimento de reconhecimento mútuo, quando Portugal é Estado membro de referência:
 - i) Para medicamentos veterinários imunológicos possuidores de autorização de introdução no mercado nacional há mais de seis meses - 300 000\$00;
 - ii) Para medicamentos veterinários imunológicos possuidores de AIM nacional há menos de seis meses - 150 000\$00;
- d) Pedido de AIM de um medicamento veterinário imunológico, ao abrigo do artigo 21.º relativo ao procedimento de reconhecimento mútuo, quando Portugal não é Estado membro de referência - 250 000\$00;
- e) Por cada espécie animal alvo ou forma farmacêutica complementar do medicamento veterinário imunológico referido na alínea anterior, apresentadas simultaneamente com o pedido de autorização inicial - 40 000\$00, até ao limite máximo de 400 000\$00;
- f) Pedido de alteração menor ou tipo I [alínea a) do n.º 1 do anexo III do presente diploma] - 60 000\$00;
- g) Pedido de alteração menor ou tipo I [Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março] quando Portugal não é EMR - 60 000\$00;
- h) Pedido de alteração menor ou tipo I [Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março], quando Portugal é EMR - 80 000\$00;
- i) Pedido de alteração maior ou de tipo II [alínea c) do n.º 1 do anexo III do presente diploma] - 100 000\$00;
- j) Pedido de alteração maior ou de tipo II [Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março], quando Portugal não é EMR - 100 000\$00;
- l) Pedido de alteração maior ou de tipo II [Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março], quando Portugal é EMR - 120 000\$00;
- m) Pedido de alteração de valor equivalente a uma nova autorização [alínea d) do n.º 1 do anexo III do presente diploma] - 200 000\$00;
- n) Pedido de alteração constante do anexo II do Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março, quando Portugal não é EMR - 300 000\$00;
- o) Pedido de alteração constante do anexo II do Regulamento (CE) n.º 541/95, da Comissão, de 10 de Março, quando Portugal é EMR - 400 000\$00;
- p) Pedido de renovação quinquenal - 150 000\$00;

- q) Pedido de autorização de fabrico - 150 000\$00;
- r) Pedido de autorização de importação - 50 000\$00;
- s) Pedido de transferência de responsável da autorização de introdução no mercado 65 000\$00;
- t) Pedido de autorização de exportação - 25 000\$00;
- u) Pedido de autorização para distribuição por grosso - 120 000\$00;
- v) Pedido de autorização para aquisição directa - 120 000\$00;

2 - O pagamento das taxas previstas no número anterior será efectuado aquando do pedido de acto respectivo.

3 - Cabe à DGV fazer a entrega ao LNIV, até 60 dias após o pagamento das taxas, do montante estipulado no artigo 76.º do presente diploma.