REGULAMENTO DELEGADO (UE) 2021/805 DA COMISSÃO

de 8 de março de 2021

que altera o anexo II do Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho

(Texto relevante para efeitos do EEE)

A COMISSÃO EUROPEIA,

Tendo em conta o Tratado sobre o Funcionamento da União Europeia,

Tendo em conta o Regulamento (UE) 2019/6 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 11 de dezembro de 2018, relativo aos medicamentos veterinários e que revoga a Diretiva 2001/82/CE ([1]), nomeadamente o artigo 146.º, n.º 2,

Considerando o seguinte:

(1) Afigura-se adequado atualizar substancialmente os requisitos estabelecidos no anexo II do Regulamento (UE) 2019/6, que retomou os requisitos do processo definidos no anexo I da Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([2]), uma vez que o regulamento em causa não atualizou esses requisitos no momento da revogação da referida diretiva. Os requisitos do processo estabelecidos no anexo I da Diretiva 2001/82/CE haviam sido atualizados, pela última vez, em 2009. Por conseguinte, o anexo II deve ser alterado para ter em conta o progresso científico e os desenvolvimentos desde 2009, incluindo as orientações internacionais da International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (Cooperação internacional para a harmonização dos requisitos técnicos para o registo dos medicamentos veterinários) (VICH) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), bem como as normas da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Económicos (OCDE).

(2) É igualmente adequado estabelecer requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários biológicos e aos medicamentos veterinários para terapias inovadoras, que foram introduzidos como novas categorias de medicamentos veterinários pelo Regulamento (UE) 2019/6. Relativamente a esses produtos, devem ser definidos requisitos técnicos específicos a apresentar aquando do pedido de autorização de introdução no mercado.

(3) Reconhecendo que a resistência aos antimicrobianos em medicamentos é um problema de saúde crescente na União e a nível mundial, o Regulamento (UE) 2019/6 introduziu disposições jurídicas específicas, destinadas a limitar o risco de desenvolvimento de resistência aos antimicrobianos em medicamentos. Por conseguinte, é conveniente introduzir requisitos técnicos específicos para os medicamentos veterinários antimicrobianos.

(4) O presente regulamento deve ser aplicável a partir de 28 de janeiro de 2022, em conformidade com o artigo 153.º, n.º 3, do Regulamento (UE) 2019/6.

(5) Por conseguinte, o Regulamento (UE) 2019/6 deve ser alterado em conformidade,

ADOTOU O PRESENTE REGULAMENTO:

Artigo 1.º

O anexo II do Regulamento (UE) 2019/6 é substituído pelo texto do anexo do presente regulamento.

Artigo 2.º

O presente regulamento entra em vigor no vigésimo dia seguinte ao da sua publicação no *Jornal Oficial da União Europeia*.

É aplicável a partir de 28 de janeiro de 2022.

([1]) JO L 4 de 7.1.2019, p. 43.

([2]) Diretiva 2001/82/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, de 6 de novembro de 2001, que estabelece um código comunitário relativo aos medicamentos veterinários (JO L 311 de 28.11.2001, p. 1).

O presente regulamento é obrigatório em todos os seus elementos e diretamente aplicável em todos os Estados-Membros.

Feito em Bruxelas, em 8 de março de 2021.

Pela Comissão
A Presidente
Ursula VON DER LEYEN

ANEXO

«ANEXO II

REQUISITOS TÉCNICOS A QUE SE REFERE O Artigo 8.º, N.º 1, ALÍNEA B)

Índice

SECÇÃO I PRINCÍPIOS GERAIS E REQUISITOS 11

I.1. **Princípios gerais** 11

I.2. **Requisitos relativos à composição do processo** 11

I.2.1. **Parte 1: Resumo do processo** 11

I.2.2. **Parte 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)** 12

I.2.3. **Parte 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)** 13

I.2.4. **Parte 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)** 13

I.2.5. **Requisitos pormenorizados aplicáveis aos diferentes tipos de medicamentos veterinários ou processos de autorização de introdução no mercado** 14

SECÇÃO II REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS 14

II.1. **PARTE 1: Resumo do processo** 14

II.2. **PARTE 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)** 14

II.2A. **Descrição do produto** 14

II.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa** 14

II.2A2. **Desenvolvimento de medicamentos** 16

II.2B. **Descrição do método de fabrico** 16

II.2C. **Produção e controlo dos materiais de base** 16

II.2C1. **Substância(s) ativa(s)** 17

II.2C1.1. **Substâncias ativas constantes das farmacopeias** 18

II.2C1.2. **Substâncias ativas que não constam de qualquer farmacopeia** 18

II.2C1.3. **Características físico-químicas suscetíveis de alterar a biodisponibilidade** 18

II.2C2. **Excipientes** 19

II.2C3. **Embalagens (recipientes e sistemas de fecho)** 19

II.2C3.1. **Substância ativa** 19

II.2C3.2. **Produto acabado** 19

II.2C4. **Substâncias de origem biológica** 20

II.2D. **Testes de controlo efetuados nos produtos intermédios isolados durante o processo de fabrico** 20

II.2E. **Testes de controlo do produto acabado** 20

II.2E1. **Características gerais do produto acabado** 21

II.2E2. **Identificação e doseamento da(s) substância(s) ativa(s)** 21

II.2E3. **Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)** 21

II.2E4. **Controlos microbiológicos** 21

II.2E5. **Uniformidade dos lotes** 21

II.2E6. **Outros controlos** 22

II.2F. **Ensaio de estabilidade** 22
II.2F1. **Substância(s) ativa(s)** 22
II.2F2. **Produto acabado** 22
II.2G. **Outras informações** 23
II.3 **Parte 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)** 23
II.3A. **Ensaios de segurança** 23
II.3A1. **Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s)** 24
II.3A2. **Farmacologia** 24
II.3A2.1. **Farmacodinâmica** 24
II.3A2.2. **Farmacocinética** 25
II.3A3. **Toxicologia** 25
II.3A4. **Outros requisitos** 26
II.3A.4.1. **Estudos especiais** 26
II.3A.4.2. **Observações no ser humano** 26
II.3A.4.3. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para o ser humano** 27
II.3A5. **Segurança do utilizador** 27
II.3A6. **Avaliação do risco ambiental** 27
II.3B. **Ensaios de resíduos** 28
II.3B1. **Identificação do produto** 28
II.3B2. **Depleção de resíduos (metabolismo e cinética dos resíduos)** 28
II.3B3. **Método de análise dos resíduos** 29
II.4. **Parte 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)** 29
II.4A. **Estudos pré-clínicos** 29
II.4A1. **Farmacologia** 29
II.4A.1.1. **Farmacodinâmica** 29
II.4A.1.2. **Farmacocinética** 29
II.4A2. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para os animais** 30
II.4A3. **Determinação e confirmação da dose** 30
II.4A4. **Tolerância nas espécies-alvo** 30
II.4B. **Ensaio(s) clínico(s)** 31
II.4B1. **Princípios gerais** 31
II.4B2. **Documentação** 31
II.4AB2.1. **Resultados dos estudos pré-clínicos** 31
II.4AB2.2. **Resultados dos ensaios clínicos** 32

SECÇÃO III REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS 32

SECÇÃO IIIa REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS 33

IIIa.1. **Parte 1: Resumo do processo** 33

IIIa.2. **Parte 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)** 33

IIIa.2A. **Descrição do produto** 33

IIIa.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa** 33

IIIa.2A2. **Desenvolvimento de medicamentos** 34

IIIa.2A3. **Caracterização** 34

IIIa.2A3.1. **Elucidação da estrutura e outras características** 34

IIIa.2A3.2. **Impurezas** 35

IIIa.2B. **Descrição do método de fabrico** 35

IIIa.2C. **Produção e controlo dos materiais de base** 35

IIIa.2C1. **Materiais de base constantes das farmacopeias** 36

IIIa.2C2. **Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia** 36

IIIa.2C2.1. **Materiais de base de origem biológica** 36

IIIa.2C2.2. **Materiais de base de origem não biológica** 37

IIIa.2D. **Testes de controlo no decurso do processo de fabrico** 37

IIIa.2E. **Testes de controlo do produto acabado** 38

IIIa.2E1 **Especificação do produto acabado** 38

IIIa.2E2 **Descrição dos métodos e validação dos testes de aprovação** 38

IIIa.2E3. **Substâncias ou materiais de referência** 39

IIIa.2F. **Uniformidade dos lotes** 39

IIIa.2F1. **Substância ativa** 39

IIIa.2F2. **Produto acabado** 39

IIIa.2G. **Ensaios de estabilidade** 39

IIIa.2H. **Outras informações** 40

IIIa.3. **PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)** 40

IIIa.3A. **Ensaios de segurança** 41

IIIa.3A1. **Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s):** 41

IIIa.3A2. **Farmacologia** 41

IIIa.3A2.1. **Farmacodinâmica** 42

IIIa.3A2.2. **Farmacocinética** 42

IIIa.3A3. **Toxicologia** 42

IIIa.3A3.1. **Toxicidade por dose única** 42

IIIa.3A3.2. **Toxicidade por dose repetida** 42

IIIa.3A3.3. **Tolerância nas espécies-alvo** 43

IIIa.3A3.4. **Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento** 43

IIIa.3A3.5. **Genotoxicidade** 43

IIIa.3A3.6. **Carcinogenicidade** 43

IIIa.3A3.7. **Exceções** 43

IIIa.3A4. **Outros requisitos** 44

IIIa.3A4.1. **Estudos especiais** 44

IIIa.3A4.2. **Observações no ser humano** 44

IIIa.3A4.3. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para o ser humano** 44

IIIa.3A5. **Segurança do utilizador** 45

IIIa.3A6. **Avaliação do risco ambiental** 45

IIIa.3A6.1. **Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados** 45

IIIa.3A6.2. **Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados** 45

IIIa.3B. **Ensaios de resíduos** 46

IIIa.3B1. **Identificação do produto** 46

IIIa.3B2. **Depleção de resíduos** 46

IIIa.3B3. **Método de análise dos resíduos** 46

IIIa.4. **Parte 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)** 47

IIIa.4A. **Estudos pré-clínicos** 47

IIIa.4A1. **Farmacologia** 47

IIIa.4A1.1. **Farmacodinâmica** 47

IIIa.4A1.2. **Farmacocinética** 47

IIIa.4A2. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para os animais** 48

IIIa.4A3. **Determinação e confirmação da dose** 48

IIIa.4A4. **Tolerância nas espécies-alvo** 48

IIIa.4B. **Ensaios clínicos** 48

IIIa.4B1. **Princípios gerais** 48

IIIa.4B2. **Documentação** 49

IIIa.4B2.1. **Resultados dos estudos pré-clínicos** 49

IIIa.4B2.2. **Resultados dos ensaios clínicos** 49

SECÇÃO IIIb REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS 50

IIIb.1. **Parte 1: Resumo do processo** 50

IIIb.2. **Parte 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas e microbiológicas)** 50

IIIb.2.A. **Descrição do produto** 50

IIIb.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa** 50

IIIb.2A2. **Desenvolvimento de medicamentos** 51

IIIb.2B. **Descrição do método de fabrico** 52

IIIb.2C. **Produção e controlo dos materiais de base** 52

IIIb.2C1. **Materiais de base constantes das farmacopeias** 53

IIIb.2C2. **Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia** 53

IIIb.2C2.1. **Materiais de base de origem biológica** 53

IIIb.2C2.2. **Materiais de base de origem não biológica** 54

IIIb.2D. **Testes de controlo no decurso do processo de fabrico** 54

IIIb.2E. **Testes de controlo do produto acabado** 55

IIIb.2F. **Uniformidade dos lotes** 56

IIIb.2G. **Ensaios de estabilidade** 56

IIIb.2H. **Outras informações** 57

IIIb.3. **PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)** 57

IIIb.3A. **Requisitos gerais** 57

IIIb.3B. **Estudos pré-clínicos** 58

IIIb.3C. **Ensaios clínicos** 60

IIIb.3D. **Avaliação do risco ambiental** 60

IIIb.3E. **Avaliação necessária no caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados** 61

IIIb.3F. **Ensaios de resíduos a incluir nos estudos pré-clínicos** 61

IIIb.4. **PARTE 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)** 61

IIIb.4A. **Requisitos gerais** 61

IIIb.4B. **Estudos pré-clínicos** 62

IIIb.4C. **Ensaios clínicos** 63

SECÇÃO IV REQUISITOS APLICÁVEIS A PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO ESPECÍFICOS 64

IV.1. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários genéricos** 64

IV.2. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários híbridos** 65

IV.3. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias** 66

IV.4. **Pedidos com base num consentimento informado** 66

IV.5. **Pedidos com base em dados bibliográficos** 66

IV.6. **Pedidos relativos a mercados limitados** 68

IV.7. **Pedidos em circunstâncias excecionais** 68

SECÇÃO V REQUISITOS PARA PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS ESPECÍFICOS 68

V.1. **Medicamentos veterinários para terapias inovadoras** 68

V.1.1 **Requisitos gerais** 68

V.1.2. **Requisitos de qualidade** 69

V.1.3. **Requisitos de segurança** 70

V.1.4. **Requisitos de eficácia** 70

V.1.5. **Requisitos de dados específicos aplicáveis a determinados tipos de medicamentos para terapias inovadoras** 70

V.1.5.1. **Princípios** 70

V.1.5.2. **Medicamentos veterinários de terapia genética** 70

V.1.5.3. **Medicamentos veterinários de medicina regenerativa, engenharia de tecidos e terapia celular** 71

V.1.5.4. **Medicamento veterinário especificamente concebido para a fagoterapia** 72

V.1.5.5. **Medicamento veterinário resultante das nanotecnologias** 72

V.1.5.6. **Medicamentos de terapia com ARN antimensageiro e com ARN de interferência** 73

V.2. **Dossiê principal do antigénio da vacina** 74

V.3. **Dossiê multiestirpes** 75

V.4. **Tecnologia de plataformas de vacinas** 75

V.5. **Medicamentos veterinários homeopáticos autorizados** 76

SECÇÃO I

PRINCÍPIOS GERAIS E REQUISITOS

I.1. **Princípios gerais**

I.1.1. A documentação apensa aos pedidos de autorização de introdução no mercado, nos termos dos artigos 8.º e 18.º a 25.º, deve ser apresentada em conformidade com os requisitos constantes do presente anexo e ter em conta os documentos de orientação publicados pela Comissão e os requisitos relativos ao formato eletrónico publicados pela Agência.

I.1.2. Ao constituírem o processo de pedido de autorização de introdução no mercado, os requerentes devem ter igualmente em conta os conhecimentos veterinários mais atualizados e as diretrizes científicas relativas à qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos veterinários, publicadas pela Agência.

I.1.3. No que respeita aos medicamentos veterinários, são aplicáveis às partes relevantes do processo todas as monografias pertinentes da Farmacopeia Europeia, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais.

I.1.4. Os processos de fabrico da(s) substância(s) ativa(s) e do produto acabado devem respeitar as boas práticas de fabrico (BPF).

I.1.5. Dos pedidos devem constar todas as informações relevantes para a avaliação do medicamento veterinário em questão, independentemente de lhe serem ou não favoráveis. Devem nomeadamente ser fornecidos todos os elementos pertinentes respeitantes a qualquer estudo ou ensaio incompleto ou interrompido relativo ao medicamento veterinário.

I.1.6. Os estudos farmacológicos, toxicológicos, de resíduos e pré-clínicos devem ser realizados em conformidade com as disposições relativas às boas práticas de laboratório (BPL) estabelecidas nas Diretivas 2004/10/CE ([1]) e 2004/9/CE ([2]) do Parlamento Europeu e do Conselho.

I.1.7. Todas as experiências com animais devem decorrer em conformidade com os princípios estabelecidos na Diretiva 2010/63/UE, não obstante o local de realização das experiências.

I.1.8. O processo deve conter, num documento separado, a avaliação do risco ambiental associado à libertação de medicamentos veterinários que contenham ou sejam compostos por organismos geneticamente modificados (OGM) na aceção do artigo 2.º da Diretiva 2001/18/CE. A informação deve ser apresentada de acordo com o disposto na Diretiva 2001/18/CE, tendo em conta as orientações publicadas pela Comissão.

I.1.9. O requerente deve confirmar, na parte 1 do processo de pedido de autorização de introdução no mercado, que todos os dados apresentados referentes à qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário, incluindo os dados publicamente disponíveis, não estão sujeitos a proteção da documentação técnica.

I.2. **Requisitos relativos à composição do processo**

Qualquer processo de pedido de autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário deve ser composto pelas seguintes partes:

I.2.1. ***Parte 1: Resumo do processo***

A parte 1 deve incluir as informações administrativas descritas no anexo I, do seguinte modo:

a) Parte 1A: pontos 1 a 4 e 6.1 a 6.4;

b) Parte 1B: ponto 5;

c) Parte 1C: ponto 6.5.

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

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

No que diz respeito à parte 1B, ponto 5.1, em articulação com o artigo 35.º, n.º 1, alínea l), um pedido que proponha a classificação de um medicamento veterinário como "não sujeito a receita médico-veterinária" deve incluir uma análise crítica das características do medicamento, a fim de justificar a adequação dessa classificação tendo em conta a segurança dos animais visados e não visados, a saúde pública e a segurança ambiental, tal como descrito nos critérios estabelecidos no artigo 34.º, n.º 3, alíneas a) a g).

Os relatórios críticos de peritos devem ser elaborados tomando em conta o estado dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido. Devem conter uma avaliação dos vários testes e ensaios que constituem o processo de autorização de introdução no mercado e abordar todos os aspetos pertinentes para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia do medicamento veterinário. Devem igualmente expor circunstanciadamente os resultados dos testes e ensaios apresentados, bem como referências bibliográficas precisas. Devem ser fornecidas cópias das referências bibliográficas citadas.

Os relatórios críticos de peritos devem ser assinados e datados pelo respetivo autor e conter em anexo informação sobre as habilitações, formação e experiência profissional do autor. Deve ser declarada a relação profissional entre o autor e o requerente.

Os relatórios críticos de peritos e os respetivos apêndices devem conter referências claras à informação incluída na documentação técnica.

Se a parte 2 for apresentada sob a forma de Documento Técnico Comum (DTC), deve utilizar-se o resumo geral da qualidade para o relatório crítico de peritos sobre a qualidade.

No que respeita às partes 3 e 4, o relatório crítico de peritos deve incluir igualmente um resumo, em forma tabelar, de toda a documentação técnica e dos dados pertinentes apresentados.

I.2.2. ***Parte 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)***

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

(2) São aplicáveis todas as monografias, incluindo as monografias específicas, as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia. No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos, são aplicáveis todas as monografias, incluindo as monografias específicas, as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia, salvo justificação em contrário. Caso não exista na Farmacopeia Europeia uma monografia, pode aplicar-se a monografia da farmacopeia de um Estado-Membro. Caso uma substância não se encontre descrita nem na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um Estado-Membro, poderá ser aceite a observância da monografia constante da farmacopeia de um país terceiro, se a respetiva conformidade for demonstrada; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia, bem como, se adequado, a respetiva tradução. Devem ser apresentados dados que comprovem a adequação da monografia no que respeita ao controlo da qualidade da substância.

(3) Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, a utilização desses testes deve ser justificada mediante a demonstração de que os materiais, caso fossem testados em conformidade com a farmacopeia, cumpririam os requisitos de qualidade da monografia da farmacopeia pertinente.

(4) Os procedimentos de ensaio para a análise e o controlo da qualidade devem ter em conta as diretrizes e os requisitos estabelecidos. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação. Todos os procedimentos de ensaio devem ser descritos com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em testes de controlo efetuados a pedido da autoridade competente e para que possam ser devidamente avaliados pela autoridade competente. Quaisquer instrumentos ou equipamentos especiais suscetíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo esta descrição ser acompanhada por diagramas, se relevante. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respetivo método de preparação. No que respeita aos procedimentos de ensaio constantes da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um Estado-Membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

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

(6) Os dados (físico-químicos, biológicos ou microbiológicos) referentes à qualidade farmacêutica da substância ativa e/ou do produto acabado podem ser incluídos no processo sob a forma de Documento Técnico Comum (DTC).

(7) No que respeita aos medicamentos veterinários biológicos, incluindo os imunológicos, devem ser incluídas no processo informações sobre os solventes necessários para a preparação do produto final. Um medicamento veterinário biológico é considerado um só produto mesmo quando seja necessário mais de um solvente a fim de obter preparações diferentes do produto final, que podem destinar-se a vias ou modos de administração diferentes. Os solventes fornecidos com medicamentos veterinários biológicos podem ser embalados juntamente com o recipiente da substância ativa ou separadamente.

(8) Em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE e a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou Outros Fins Científicos, os ensaios devem ser realizados de modo a utilizarem o menor número possível de animais e causarem o mínimo de dor, sofrimento, angústia ou lesões permanentes. Se disponível, deve ser utilizado um teste *in vitro* alternativo se tal conduzir à substituição ou redução da utilização de animais ou à redução do sofrimento.

I.2.3. ***Parte 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)***

(1) O processo relativo aos estudos de segurança deve incluir:

a) Uma síntese dos ensaios realizados em conformidade com a presente parte, bem como referências bibliográficas pormenorizadas que contenham uma análise objetiva de todos os resultados obtidos. Deve ser indicada e justificada a eventual omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados, bem como a eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo;

b) Uma declaração de conformidade com as boas práticas de laboratório para os estudos pré-clínicos, se aplicável, juntamente com uma análise do possível contributo que qualquer estudo não BPL possa oferecer no âmbito da avaliação global dos riscos, bem como uma justificação do estatuto "não BPL".

(2) O processo deve incluir os seguintes elementos:

a) Um índice de todos os estudos e ensaios incluídos no processo;

b) A justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo e ensaio;

c) A fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo ou ensaio alternativo;

d) Uma análise do possível contributo que eventuais estudos ou ensaios não BPL possam oferecer no âmbito da avaliação global dos riscos, bem como a justificação do estatuto "não BPL".

I.2.4. ***Parte 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)***

(1) O processo relativo à eficácia deve incluir toda a documentação pré-clínica e clínica, independentemente de ser ou não favorável ao medicamento veterinário, para permitir uma avaliação global objetiva da relação benefício/risco do produto.

(2) O processo relativo aos estudos de eficácia deve incluir:

a) Uma síntese dos ensaios realizados em conformidade com a presente parte, bem como referências bibliográficas pormenorizadas que contenham uma análise objetiva de todos os resultados obtidos. Deve ser indicada e justificada a eventual omissão de quaisquer dos testes ou ensaios enumerados, bem como a eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo;

b) Uma declaração de conformidade com as boas práticas de laboratório para os estudos pré-clínicos, se aplicável, juntamente com uma análise do possível contributo que qualquer estudo não BPL possa oferecer no âmbito da avaliação global dos riscos, bem como uma justificação do estatuto "não BPL".

(3) O processo deve incluir os seguintes elementos:

a) Um índice de todos os estudos incluídos no processo;

b) A justificação da eventual omissão de qualquer tipo de estudo;

c) A fundamentação da eventual inclusão de um tipo de estudo alternativo.

(4) O objetivo dos ensaios descritos na presente parte é demonstrar a eficácia do medicamento veterinário. Todas as afirmações do requerente respeitantes às propriedades, aos efeitos e à utilização do medicamento devem ser integralmente fundamentadas através dos resultados de ensaios específicos incluídos no pedido de autorização de introdução no mercado.

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

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

(7) Antes do início de um ensaio de campo, é necessário obter e documentar o consentimento informado do proprietário dos animais. Em especial, este deve ser informado por escrito sobre as consequências da participação no ensaio no que respeita ao destino subsequente dos animais tratados, ou à obtenção de géneros alimentícios a partir desses animais.

I.2.5. ***Requisitos pormenorizados aplicáveis aos diferentes tipos de medicamentos veterinários ou processos de autorização de introdução no mercado***

(1) As secções seguintes do presente anexo descrevem os requisitos pormenorizados aplicáveis aos diferentes tipos de medicamentos veterinários ou a tipos específicos de processos de autorização de introdução no mercado:

a) A secção II descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários que não constituam medicamentos biológicos;

b) A secção III descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários biológicos:

i) a secção IIIa descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários biológicos que não constituam medicamentos veterinários imunológicos,

ii) a secção IIIb descreve os requisitos normalizados aplicáveis aos pedidos relativos a medicamentos veterinários imunológicos;

c) A secção IV descreve os requisitos aplicáveis a tipos específicos de processos de autorização de introdução no mercado;

d) A secção V descreve os requisitos aplicáveis a determinados tipos de medicamentos veterinários.

SECÇÃO II

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS

Os requisitos pormenorizados na presente secção são aplicáveis aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos veterinários biológicos, salvo disposição em contrário na secção IV.

II.1. ***PARTE 1: Resumo do processo***

Consultar a secção I.

II.2. ***PARTE 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)***

II.2A. **Descrição do produto**

II.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa**

(1) Entende-se por "composição qualitativa", no que respeita aos componentes do medicamento, a designação ou descrição de:

a) Substância(s) ativa(s);

b) Excipientes, componentes dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, corretivos do paladar e aromatizantes;

c) Outros componentes destinados a ser ingeridos ou administrados ao animal que fazem parte do revestimento externo dos medicamentos veterinários, como cápsulas, cápsulas de gelatina e dispositivos intrarruminais, por exemplo;

d) Quaisquer dados pertinentes relativos ao acondicionamento primário, ao acondicionamento secundário (se for o caso) e ao respetivo modo de fecho, caso aplicável, bem como elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento veterinário será utilizado ou administrado e que serão fornecidos com o medicamento.

(2) Entende-se por "terminologia habitual", a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos veterinários, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do artigo 8.º:

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 do título da respetiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;

b) No que respeita a outras substâncias, a denominação comum internacional (DCI) recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum, ou, caso não exista, a denominação científica exata;

c) Os componentes que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exata devem ser descritos através de uma menção da origem e do modo como foram preparados, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

d) No que respeita às matérias corantes, a designação através do código "E" que lhes foi atribuído pela Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho.

(3) A fim de especificar a "composição quantitativa" de todas as substâncias ativas e excipientes dos medicamentos veterinários, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de atividade biológica de cada substância ativa e excipiente por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume.

(4) Especificar-se-ão unidades de atividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso se encontre definida, deve ser utilizada a unidade internacional de atividade biológica. Caso não esteja definida uma unidade internacional, as unidades de atividade biológica devem ser expressas por forma que veiculem informação inequívoca sobre a atividade das substâncias, utilizando, se aplicável, unidades da Farmacopeia Europeia.

(5) Há que acrescentar à composição quantitativa:

a) No que respeita às preparações de dose única: a massa ou unidades de atividade biológica de cada substância ativa contidas no recipiente unitário, atendendo ao volume utilizável do medicamento, se aplicável após reconstituição;

b) No que respeita aos medicamentos veterinários administrados em gotas: a massa ou unidades de atividade biológica de cada substância ativa contidas em cada gota ou no número de gotas correspondente a um mililitro ou a um grama da preparação;

c) No que respeita às formas farmacêuticas que envolvam medidas: a massa ou unidades de atividade biológica de cada substância ativa por medida.

(6) As substâncias ativas presentes sob a forma de compostos ou derivados devem ser descritas quantitativamente através da respetiva massa total e, se necessário ou pertinente, através da massa das frações ativas da molécula.

(7) No caso dos medicamentos veterinários com uma substância ativa que é objeto de um pedido de autorização de introdução no mercado na União pela primeira vez, a declaração quantitativa de uma substância ativa que seja um sal ou um hidrato deve ser sistematicamente expressa em termos da massa da fração ou frações ativas da molécula. A composição quantitativa de todos os medicamentos veterinários autorizados subsequentemente nos Estados-Membros deve ser declarada da mesma forma para a mesma substância ativa.

II.2A2. **Desenvolvimento de medicamentos**

(1) Deve ser apresentada uma justificação no que respeita à escolha da composição, dos componentes e da embalagem, bem como à função prevista dos excipientes no produto acabado e ao método de fabrico do produto acabado, incluindo justificação da seleção do método e pormenores dos processos de esterilização e/ou de assepsia utilizados. Esta justificação deve ser apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos. Deve ser indicada e justificada qualquer hiperdosagem no fabrico. Deve demonstrar-se que as características microbiológicas (pureza microbiológica e atividade antimicrobiana) e as instruções de utilização são adequadas para a utilização prevista do medicamento veterinário, tal como especificada no processo de pedido de autorização de introdução no mercado.

(2) Deve ser apresentado um estudo da interação entre o produto acabado e o acondicionamento primário, caso se considere possível uma tal interação, especialmente no que respeita às preparações injetáveis.

(3) As dimensões das embalagens propostas devem ser justificadas em função da via de administração proposta, da posologia e das espécies-alvo, em especial no caso das substâncias (ativas) antimicrobianas.

(4) Se for fornecido um dispositivo de medição de doses com o produto acabado, deve ser demonstrada a exatidão da(s) dose(s).

(5) Quando se recomenda a utilização de um teste complementar com o produto acabado (por exemplo, um teste de diagnóstico), devem ser fornecidas informações relevantes sobre o teste.

(6) No que respeita aos medicamentos veterinários destinados a ser incorporados em alimentos para animais, devem ser fornecidas informações sobre taxas de inclusão, instruções de incorporação, homogeneidade nos alimentos para animais e compatibilidade/alimentos adequados.

II.2B. **Descrição do método de fabrico**

(1) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do artigo 8.º, deve oferecer uma sinopse adequada da natureza das operações efetuadas.

(2) Para esse efeito deve incluir, no mínimo:

a) A fórmula real de fabrico para a(s) dimensão(ões) comercial(ais) proposta(s) do lote e os elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas. Devem ser indicadas as substâncias suscetíveis de desaparecer durante o fabrico; deve ser indicada qualquer eventual hiperdosagem;

b) Descrição das várias fases de fabrico com informações sobre as condições de funcionamento do processo, acompanhada de um fluxograma do processo;

c) No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adotadas para garantir a homogeneidade do produto acabado. Devem ser fornecidas informações sobre a forma como um lote é definido (por exemplo, expresso em termos de período de tempo ou quantidade de produto, ou eventualmente sob a forma de intervalos entre dois valores);

d) Uma lista dos controlos durante o fabrico, incluindo a fase de fabrico em que são realizados e os critérios de aceitabilidade;

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

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

II.2C. **Produção e controlo dos materiais de base**

(1) Para efeitos do presente ponto, entende-se por "materiais de base" as substâncias ativas, os excipientes e as embalagens (acondicionamento primário com o seu sistema de fecho e, se aplicável, acondicionamento secundário e qualquer dispositivo de medição de doses fornecido com o medicamento veterinário).

(2) O processo deve incluir as especificações e informações sobre os testes a efetuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes de materiais de base.

(3) Os testes de rotina dos materiais de base devem ser efetuados do mesmo modo que o indicado no processo.

(4) Caso a Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde tenha emitido um certificado de conformidade para um material de base, substância ativa ou excipiente, esse certificado constituirá a referência à monografia pertinente da Farmacopeia Europeia.

(5) Se for feita referência a um certificado de conformidade, o fabricante garantirá por escrito ao requerente que o processo de fabrico não foi modificado desde a concessão do certificado de conformidade pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde. Se o campo "*box of access*" (caixa de acesso) do certificado estiver preenchido e assinado, o requisito é considerado preenchido sem necessidade de garantias adicionais.

(6) Devem ser apresentados certificados de análise dos materiais de base, a fim de demonstrar o cumprimento da especificação definida.

II.2C1. **Substância(s) ativa(s)**

(1) Os dados exigidos devem ser apresentados de uma das três formas descritas nos n.os 2 a 4.

(2) Devem ser apresentadas as seguintes informações:

a) Informações sobre a identidade, a estrutura e uma lista das propriedades físico-químicas e outras propriedades relevantes da substância ativa, em especial as propriedades físico-químicas suscetíveis de afetar a segurança e a eficácia da substância ativa. Quando pertinente, os dados relativos à estrutura molecular devem incluir a sequência esquemática de aminoácidos e a massa molecular relativa;

b) Informações sobre o processo de fabrico, com uma descrição do processo de fabrico da substância ativa que representa o compromisso do requerente em fabricar a substância ativa. Devem indicar-se todas as matérias necessárias para fabricar a(s) substância(s) ativa(s), identificando em que fase do processo é utilizada cada matéria. Devem ser fornecidas informações sobre a qualidade e o controlo dessas matérias, bem como informações que demonstrem que as matérias satisfazem os padrões adequados para o uso a que se destinam;

c) Informações sobre o controlo da qualidade, com indicação dos testes (incluindo critérios de aceitabilidade) realizados em cada fase crítica, informação sobre a qualidade e o controlo dos produtos intermédios e indicação dos estudos de validação e/ou avaliação do processo, conforme adequado. Estas informações devem conter também dados de validação dos métodos analíticos aplicados à substância ativa, se for o caso;

d) Informações sobre impurezas, com indicação das impurezas previsíveis, bem como dos níveis e da natureza das impurezas observadas. Estas informações devem também conter informação sobre a segurança das impurezas, se pertinente.

(3) Dossiê principal da substância ativa

No caso de uma substância ativa não biológica, o requerente pode tomar medidas para que as informações relativas à substância ativa no n.º 2 sejam enviadas diretamente às autoridades competentes pelo fabricante dessa mesma substância, sob a forma de um "dossiê principal da substância ativa" (*Active Substance Master File*). Neste caso, o fabricante da substância ativa deve fornecer ao requerente todos os dados (parte do dossiê principal da substância ativa a cargo do requerente) eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento veterinário. O processo do medicamento deve incluir uma cópia dos dados fornecidos pelo fabricante da substância ativa ao requerente. O fabricante da substância ativa deve confirmar por escrito ao requerente que assegurará a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as especificações sem o informar.

(4) Certificado de conformidade emitido pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde

Deve ser fornecido o certificado de conformidade e quaisquer dados adicionais relevantes para a forma farmacêutica não abrangidos pelo certificado de conformidade.

II.2C1.1. **Substâncias ativas constantes das farmacopeias**

(1) Considera-se satisfeito o artigo 8.º caso as substâncias ativas preencham os requisitos da Farmacopeia Europeia ou, na ausência de uma monografia da Farmacopeia Europeia, da farmacopeia de um dos Estados-Membros. Neste caso, a descrição dos métodos e procedimentos de análise pode ser substituída em cada secção relevante por uma referência adequada à farmacopeia em questão.

(2) Caso a especificação constante de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou de uma farmacopeia nacional de um Estado-Membro não seja suficiente para garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes podem pedir especificações mais adequadas ao requerente, incluindo critérios de aceitabilidade aplicáveis a impurezas específicas, com procedimentos de ensaio validados.

(3) As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa. O titular da autorização de introdução no mercado deve fornecer às autoridades responsáveis por essa farmacopeia os elementos sobre a alegada insuficiência e as especificações adicionais aplicadas.

II.2C1.2. **Substâncias ativas que não constam de qualquer farmacopeia**

(1) As substâncias ativas que não constem de qualquer farmacopeia devem ser descritas numa monografia que abranja os seguintes pontos:

a) Denominação do componente, em conformidade com o disposto na parte II.2A1, ponto 2, a que há que acrescentar outras designações comerciais ou científicas;

b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na Farmacopeia Europeia, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente os relativos à estrutura molecular. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respetivo método de fabrico, a descrição deve ser suficientemente pormenorizada para que caracterize uma substância constante em termos quer da sua composição quer dos seus efeitos;

c) Métodos de identificação, descritos através quer de todas as técnicas utilizadas na produção da substância quer dos testes que se devem efetuar por rotina;

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

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

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

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

II.2C1.3. **Características físico-químicas suscetíveis de alterar a biodisponibilidade**

A descrição geral das substâncias ativas deve abranger os dados que se seguem, relativos às substâncias ativas, caso determinem a biodisponibilidade do medicamento veterinário:

a) Forma cristalina e solubilidade;

b) Dimensão das partículas;

c) Estado de hidratação;

d) Coeficiente de partição óleo/água;

e) Valores pK/pH.

As alíneas a) a c) não se aplicam às substâncias utilizadas unicamente em solução.

II.2C2. **Excipientes**

(1) Considera-se satisfeito o artigo 8.º caso os excipientes preencham os requisitos da Farmacopeia Europeia ou, na ausência de uma monografia da Farmacopeia Europeia, da farmacopeia de um dos Estados-Membros. Nesse caso, a descrição dos métodos e procedimentos de análise pode ser substituída em cada secção relevante por uma referência adequada à farmacopeia em questão. Os requisitos da monografia podem ser completados, se for o caso, por testes adicionais destinados a controlar parâmetros como a dimensão das partículas, a esterilidade e/ou os solventes residuais.

(2) Quando não exista uma monografia de uma farmacopeia, deve ser proposta e fundamentada uma especificação. Devem cumprir-se os requisitos aplicáveis às especificações das substâncias ativas indicados na parte II.2C1.2, n.º 1, alíneas a) a e). É necessário descrever os métodos propostos e apresentar a respetiva validação.

(3) Deve ser apresentada uma declaração para confirmar que as matérias corantes destinadas a medicamentos veterinários cumprem os requisitos da Diretiva 2009/35/CE do Parlamento Europeu e do Conselho ([3]), exceto quando o pedido de autorização de introdução no mercado diga respeito a determinados medicamentos veterinários para aplicação tópica, tais como coleiras medicamentosas e marcas auriculares.

(4) Deve ser apresentada uma declaração para confirmar que as matérias corantes utilizadas obedecem aos critérios de pureza estabelecidos no Regulamento (UE) n.º 231/2012 da Comissão ([4]).

(5) Para excipientes novos, ou seja, excipientes utilizados pela primeira vez na União num medicamento veterinário ou através de uma nova via de administração, devem ser fornecidos dados pormenorizados sobre o fabrico, a caracterização e os controlos, com referências a dados de segurança que os apoiem, tanto clínicos como não clínicos. No que respeita às matérias corantes, as declarações de conformidade referidas nos n.ºs 3 e 4 devem ser consideradas suficientes.

II.2C3. **Embalagens (recipientes e sistemas de fecho)**

II.2C3.1. **Substância ativa**

(1) Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente da substância ativa e o seu sistema de fecho, nomeadamente a identificação de cada material de acondicionamento primário e as respetivas especificações. O nível de informação necessário é função do estado físico (líquido, sólido) da substância ativa.

(2) Caso seja apresentado um certificado de conformidade para a substância ativa proveniente da fonte proposta que especifique o recipiente e sistema de fecho, as informações pormenorizadas sobre o recipiente e sistema de fecho da substância ativa proveniente dessa fonte podem ser substituídas por uma referência ao certificado de conformidade válido.

(3) Caso seja apresentado um dossiê principal da substância ativa proveniente da fonte proposta que especifique o recipiente e sistema de fecho, as informações pormenorizadas sobre o recipiente e sistema de fecho da substância ativa proveniente dessa fonte podem ser substituídas por uma referência ao dossiê principal da substância ativa.

II.2C3.2. **Produto acabado**

(1) Devem ser fornecidas informações sobre o recipiente do produto acabado e o seu sistema de fecho e qualquer dispositivo, incluindo a identificação de cada material de acondicionamento primário e as respetivas especificações. O nível de informação necessário é determinado pela via de administração do medicamento veterinário e pelo estado físico (líquido, sólido) da posologia.

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

([4]) Regulamento (UE) n.º 231/2012 da Comissão, de 9 de março de 2012, que estabelece especificações para os aditivos alimentares enumerados nos anexos II e III do Regulamento (CE) n.º 1333/2008 do Parlamento Europeu e do Conselho (JO L 83 de 22.3.2012, p. 1).

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

(3) No que respeita aos materiais de acondicionamento utilizados pela primeira vez na União e que entrem em contacto com o medicamento, é necessário fornecer informações sobre a sua composição, fabrico e segurança.

II.2C4. **Substâncias de origem biológica**

(1) Devem ser fornecidas informações sobre a fonte, o processamento, a caracterização e o controlo de todas as matérias de origem biológica (humanas, animais, à base de plantas ou de microrganismos) utilizadas no fabrico dos medicamentos veterinários, incluindo dados de segurança viral, em conformidade com as diretrizes pertinentes.

(2) Deve ser fornecida documentação que demonstre que as matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) cumprem o disposto na Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como na monografia correspondente da Farmacopeia Europeia. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.

II.2D. **Testes de controlo efetuados nos produtos intermédios isolados durante o processo de fabrico**

(1) Para efeitos da presente secção, entende-se por "produto intermédio isolado" o material parcialmente transformado que pode ser armazenado durante um período de tempo definido e que será submetido a outras fases de transformação antes de se tornar no produto acabado.

(2) Deve ser estabelecida uma especificação para cada produto intermédio e os métodos analíticos devem ser descritos e validados, se aplicável.

(3) Devem ser fornecidas informações sobre o acondicionamento primário do produto intermédio, se forem diferentes das do produto acabado.

(4) Há que definir um prazo de validade e as condições de conservação do produto intermédio com base nos dados resultantes de estudos de estabilidade.

II.2E. **Testes de controlo do produto acabado**

(1) Para efeitos do controlo do produto acabado, entende-se por lote de um produto acabado o conjunto de todas as unidades de uma dada forma farmacêutica preparadas a partir de uma mesma quantidade inicial de material e submetidas à mesma série de operações de fabrico e/ou esterilização. Caso se trate de um processo de fabrico contínuo, a dimensão do lote pode ser expressa em termos de período de tempo ou quantidade de produto, podendo ser expressa em intervalos.

(2) Devem indicar-se os testes efetuados no produto acabado. A especificação proposta deve ser fundamentada. Deve indicar-se a frequência dos testes não efetuados por rotina, com a respetiva justificação. Há que indicar os critérios de aceitabilidade para a aprovação.

(3) O processo deve incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado efetuados quando da aprovação e respetiva validação. Os testes devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

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

II.2E1. **Características gerais do produto acabado**

(1) Os testes do produto acabado devem incluir sempre determinados testes das características gerais de um produto. Estes testes, caso aplicável, abrangem a verificação das massas/volumes médios e dos desvios máximos, testes mecânicos e físicos, o aspeto visual e as características físicas, como o pH ou a dimensão das partículas. O requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e critérios de aceitabilidade.

(2) Caso não figurem na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um Estado-Membro, as condições dos testes, o equipamento/aparelhagem e as normas utilizadas devem ser descritos pormenorizadamente; deve proceder-se do mesmo modo caso não sejam aplicáveis os métodos prescritos nas referidas farmacopeias.

II.2E2. **Identificação e doseamento da(s) substância(s) ativa(s)**

(1) A identificação e o doseamento da(s) substância(s) ativa(s) devem efetuar-se quer numa amostra representativa do lote de produção, quer num dado número de unidades de dose analisadas separadamente.

(2) Salvo justificação adequada, o desvio máximo aceitável para o teor de substância ativa no produto acabado não deve exceder ± 5 % aquando do fabrico.

(3) Em determinados casos que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de substâncias ativas presentes em grande número ou em quantidades extremamente reduzidas careça de análises delicadas e dificilmente executáveis em cada lote de produção, pode omitir-se o doseamento de uma ou mais substâncias ativas no produto acabado, sob condição expressa de tais doseamentos se efetuarem nas fases intermédias do processo de produção. Essa técnica simplificada não se aplica à caracterização das substâncias em causa. Deve ser suplementada por um método de avaliação quantitativa que permita a verificação por parte da autoridade competente da conformidade do medicamento com a respetiva especificação após a sua introdução no mercado.

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

(5) Devem ser especificados os níveis máximos aceitáveis de produtos de degradação individuais e totais imediatamente após o fabrico. Deve ser apresentada a fundamentação para a inclusão ou exclusão de produtos de degradação no caderno de especificações.

II.2E3. **Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)**

Deve obrigatoriamente efetuar-se um teste de identificação e um teste dos limites superior e inferior de cada conservante que iniba o crescimento de microorganismos e de qualquer excipiente que possa afetar a biodisponibilidade da substância ativa, a menos que a biodisponibilidade seja comprovada através de outros testes adequados. Deve obrigatoriamente efetuar-se um teste de identificação e um teste do limite superior de qualquer antioxidante e excipiente suscetíveis de prejudicar funções fisiológicas, bem como um teste dos limites mínimos dos antioxidantes quando da aprovação.

II.2E4. **Controlos microbiológicos**

Os dados analíticos devem incluir informações relativas aos testes microbiológicos, como os de esterilidade e endotoxinas bacterianas, caso tais testes devam ser efetuados por rotina, a fim de verificar a qualidade do produto.

II.2E5. **Uniformidade dos lotes**

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade e para demonstrar a conformidade com as especificações, devem ser fornecidos dados dos lotes com os resultados de todos os testes realizados em geral em [3] lotes fabricados nos locais de fabrico propostos, de acordo com o processo de produção descrito.

II.2E6. **Outros controlos**

É necessário controlar quaisquer outros testes considerados necessários para confirmar a qualidade do medicamento.

II.2F. **Ensaio de estabilidade**

II.2F1. **Substância(s) ativa(s)**

(1) É necessário definir um período de reensaio e as condições de conservação da substância ativa, exceto se o fabricante do produto acabado proceder a um reensaio completo dessa substância imediatamente antes da sua utilização no fabrico do produto acabado.

(2) Devem ser apresentados dados de estabilidade que fundamentem o modo como a qualidade de uma substância ativa varia ao longo do tempo, sob a influência de uma variedade de fatores ambientais, e que fundamentem o período de reensaio definido e as condições de conservação especificadas, se aplicável. Devem indicar-se os tipos de estudos de estabilidade efetuados, os protocolos utilizados, os procedimentos analíticos empregues e a respetiva validação, acompanhados dos resultados detalhados.

(3) Se estiver disponível para a substância ativa proveniente da fonte proposta um certificado de conformidade, que especifique um período de reensaio e as condições de conservação, os dados de estabilidade relativos à substância ativa proveniente dessa fonte podem ser substituídos por uma referência ao certificado de conformidade válido.

(4) Caso seja apresentado um dossiê principal da substância ativa proveniente da fonte proposta que especifique os dados de estabilidade, as informações pormenorizadas sobre a estabilidade da substância ativa proveniente dessa fonte podem ser substituídas por uma referência ao dossiê principal da substância ativa.

II.2F2. **Produto acabado**

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

(2) Devem indicar-se os tipos de estudos de estabilidade efetuados, os protocolos utilizados, os procedimentos analíticos empregues e a respetiva validação, acompanhados dos resultados detalhados.

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

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

(5) Caso um produto acabado possa originar produtos de degradação, o requerente deve declarar esses produtos e especificar os métodos de identificação e de ensaio utilizados.

(6) Caso os dados de estabilidade indiquem que o doseamento da substância ativa diminui durante a conservação, a descrição dos testes de controlo do produto acabado deve abranger, caso aplicável, o estudo químico e, se necessário, tóxico-farmacológico das alterações sofridas pela referida substância e eventualmente a caracterização e/ou o doseamento dos produtos de degradação.

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

(8) Com base nos resultados dos ensaios de estabilidade, devem indicar-se e justificar-se os ensaios efetuados no produto acabado durante o prazo de validade e os respetivos critérios de aceitabilidade.

(9) As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto e, se adequado, o prazo de validade após a abertura, nas condições de conservação recomendadas.

(10) Além disso, no que respeita aos medicamentos veterinários destinados a ser incorporados em alimentos para animais, devem ser fornecidas informações sobre a estabilidade e o prazo de validade proposto após a sua incorporação em alimentos para animais. Deve igualmente apresentar-se uma especificação para os alimentos medicamentosos para animais fabricados com estes medicamentos veterinários de acordo com as instruções de utilização recomendadas.

II.2G. **Outras informações**

Podem ser incluídas neste ponto do processo informações relacionadas com a qualidade do medicamento veterinário não abrangidas noutras secções da presente parte.

II.3 ***PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)***

(1) O relatório de cada estudo deve incluir:

a) Uma cópia do plano de estudo (protocolo);

b) Uma declaração de conformidade com as boas práticas de laboratório, se aplicável;

c) Uma descrição dos métodos, aparelhos e materiais utilizados;

d) Uma descrição e fundamentação do sistema de ensaio;

e) Uma descrição dos resultados obtidos, com o pormenor suficiente para que os mesmos possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor;

f) Se aplicável, a análise estatística dos resultados;

g) Uma análise dos resultados, incluindo comentários sobre os níveis com efeitos observados e sem efeitos observados, bem como sobre quaisquer constatações anormais;

h) O nome do laboratório;

i) O nome do diretor do estudo;

j) Assinatura e data;

k) O local e o período de tempo durante o qual o estudo decorreu;

l) Uma legenda para abreviaturas e códigos, independentemente de serem ou não aceites internacionalmente;

m) Uma descrição dos métodos matemáticos e estatísticos.

(2) Podem ser aceites estudos publicados se contiverem uma quantidade suficiente de dados e pormenores suficientes para permitir uma avaliação independente. As técnicas experimentais devem ser descritas com o pormenor necessário para permitir a sua reprodução e o investigador deve estabelecer a respetiva validade. Não podem ser aceites como documentação válida os resumos dos estudos para os quais não existam relatórios pormenorizados. Caso a substância tenha sido previamente avaliada para o estabelecimento do limite máximo de resíduos (LMR), a fim de cumprir determinados requisitos de segurança, pode ser feita referência aos relatórios públicos europeus de avaliação (EPAR) do LMR. Caso seja feita referência ao EPAR do LMR, não é necessário apresentar estudos já avaliados no âmbito da avaliação do LMR; apenas devem ser apresentados novos estudos não disponíveis para a avaliação do LMR. Se a via de exposição (por exemplo, do utilizador) não for idêntica à via utilizada em conformidade com o Regulamento (UE) 2018/782 da Comissão ([5]), poderão ser necessários novos estudos.

II.3A. **Ensaios de segurança**

(1) A documentação relativa à segurança deve ser adequada para avaliar:

a) A toxicidade potencial do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis nas espécies-alvo suscetíveis de serem observados nas condições de utilização propostas;

([5]) Regulamento (UE) 2018/782 da Comissão, de 29 de maio de 2018, que estabelece os princípios metodológicos para a avaliação dos riscos e para as recomendações de gestão dos riscos referidas no Regulamento (CE) n.º 470/2009 (JO L 132 de 30.5.2018, p. 5).

b) Os riscos potenciais decorrentes da exposição de seres humanos ao medicamento veterinário, por exemplo, aquando da sua administração a animais;

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

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

(3) Os excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento veterinário ou através de uma nova via de administração devem merecer tratamento idêntico ao das substâncias ativas.

II.3A1. **Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s)**

a) Denominação comum internacional (DCI);

b) Denominação IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*);

c) Número CAS (*Chemical Abstract Service*);

d) Classificação terapêutica, farmacológica e química;

e) Sinónimos e abreviaturas;

f) Fórmula estrutural;

g) Fórmula molecular;

h) Peso molecular;

i) Grau de pureza;

j) Composição qualitativa e quantitativa das impurezas;

k) Descrição das propriedades físicas:

i) ponto de fusão,

ii) ponto de ebulição,

iii) pressão de vapor,

iv) solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura,

v) densidade,

vi) refração da luz, rotação ótica, etc.;

l) Formulação do produto.

II.3A2. **Farmacologia**

(1) Os estudos farmacológicos revestem-se de importância fundamental para a clarificação dos mecanismos através dos quais o medicamento veterinário produz efeitos terapêuticos, pelo que devem ser incluídos estudos farmacológicos efetuados em espécies de experimentação e nas espécies animais a que o medicamento se destina. Pode ser feita referência, se for caso disso, aos estudos apresentados na parte 4 do processo.

(2) Caso um medicamento veterinário produza efeitos farmacológicos sem resposta tóxica ou com uma dose inferior à necessária para que se verifique toxicidade, deve atender-se a esses efeitos farmacológicos aquando da avaliação da segurança para o utilizador do medicamento veterinário.

(3) A documentação da segurança deve ser sempre precedida por elementos relativos aos estudos farmacológicos efetuados em animais de laboratório e por toda a informação relevante respeitante aos estudos clínicos no animal-alvo.

II.3A2.1 **Farmacodinâmica**

Devem ser fornecidas informações sobre o mecanismo de ação da(s) substância(s) ativa(s), bem como sobre os efeitos farmacodinâmicos primários e secundários, de modo a contribuir para a compreensão de eventuais reações adversas no âmbito dos estudos em animais. Na parte 4A do processo deve ser comunicado um relatório pormenorizado das propriedades farmacodinâmicas relacionadas com o efeito terapêutico.

II.3A2.2 **Farmacocinética**

Devem ser apresentados dados sobre o destino da substância ativa e dos seus metabolitos nos animais de laboratório, abrangendo a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção (ADME) dessa substância. Estes dados devem ser confrontados com as conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos sobre a relação dose/efeito, a fim de determinar a exposição adequada.

II.3A3. **Toxicologia**

(1) A documentação em matéria de toxicologia deve atender às diretrizes publicadas pela Agência relativas à abordagem geral em matéria de ensaios e às diretrizes sobre estudos específicos. Em geral, os estudos de toxicidade devem ser efetuados na(s) substância(s) ativa(s) e não no produto formulado, salvo exigência específica em contrário.

(2) Os estudos em animais devem ser realizados em estirpes estabelecidas de animais de laboratório para os quais estão disponíveis (preferencialmente) dados históricos.

(3) Toxicidade por dose única

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

a) os eventuais efeitos da sobredosagem aguda na espécie-alvo,

b) Os eventuais efeitos de uma administração acidental em seres humanos;

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

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

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

(4) Toxicidade por dose repetida

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

Considerar-se-á por via de regra suficiente um estudo de toxicidade por dose repetida numa espécie animal de experimentação. Este estudo pode ser substituído por um estudo efetuado no animal-alvo. A frequência e via de administração, bem como a duração do estudo, devem ser selecionadas tendo em conta as condições propostas para a utilização clínica e/ou a exposição do utilizador. O requerente deve fundamentar o âmbito e a duração dos estudos, bem como as dosagens escolhidas.

(5) Tolerância nas espécies-alvo

Deve fornecer-se um resumo de quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efetuados nas espécies-alvo, por via de regra com a formulação final, em conformidade com os requisitos previstos na parte II.4A4 (Tolerância nas espécies-alvo). Devem especificar-se os estudos envolvidos, as doses em que a intolerância se verificou e as espécies e raças envolvidas. Devem igualmente especificar-se quaisquer alterações fisiológicas imprevistas. Os relatórios completos desses estudos devem ser inseridos na parte 4 do processo.

(6) Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento

Estudo dos efeitos na reprodução

No que respeita aos medicamentos destinados a animais reprodutores, devem ser fornecidos estudos de segurança reprodutiva em conformidade com a VICH GL43. Não são esperados estudos de toxicidade reprodutiva em animais de laboratório para a avaliação dos efeitos no utilizador.

(7) Estudo da toxicidade para o desenvolvimento

Para a avaliação dos efeitos nas espécies-alvo, não são exigidos estudos de toxicidade para o desenvolvimento para os medicamentos destinados apenas a animais não reprodutores. No que respeita aos outros medicamentos, deve realizar-se um estudo da toxicidade para o desenvolvimento em pelo menos uma espécie, que pode ser a espécie-alvo. Se o estudo for conduzido na espécie-alvo, deve ser fornecido um resumo aqui e o relatório completo desse estudo deve ser inserido na parte 4 do processo.

Para a avaliação da segurança dos utilizadores, devem ser efetuados ensaios normalizados de toxicidade para o desenvolvimento em conformidade com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo os ensaios da VICH GL32 e da OCDE) em todos os casos em que se possa esperar uma exposição significativa dos utilizadores.

(8) Genotoxicidade

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

A(s) substância(s) ativa(s) deve(m) ser submetida(s) a um conjunto padronizado de testes de genotoxicidade, em conformidade com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo ensaios da VICH GL23 e da OCDE).

(9) Carcinogenicidade

Para decidir da necessidade de realizar testes de carcinogenicidade, importa ter em conta os resultados dos testes de genotoxicidade, as relações estrutura-atividade e os resultados dos testes de toxicidade por dose repetida que possam demonstrar o potencial para alterações hiperplásicas/neoplásicas.

Deve tomar-se em consideração qualquer especificidade de espécie do mecanismo de toxicidade que seja conhecida, bem como quaisquer diferenças de metabolismo entre as espécies de ensaio, as espécies-alvo e o ser humano.

Os testes de carcinogenicidade devem ser efetuados de acordo com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo os ensaios da VICH GL28 e da OCDE).

(10) Exceções

Caso um medicamento veterinário se destine a uso tópico, deve estudar-se a respetiva absorção sistémica nas espécies-alvo. Caso se comprove que a referida absorção é insignificante, podem omitir-se os testes de toxicidade por dose repetida, os testes de toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

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

b) Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a exposição oral do utilizador do medicamento veterinário.

II.3A4. **Outros requisitos**

II.3A.4.1 **Estudos especiais**

Para grupos específicos de substâncias, ou se os efeitos observados em estudos com dose repetida no animal incluírem alterações indicativas de, por exemplo, imunotoxicidade, neurotoxicidade ou disfunção endócrina, devem realizar-se outros testes, como, por exemplo, estudos de sensibilização ou de neurotoxicidade retardada. Dependendo da natureza do medicamento, pode ser necessário efetuar estudos adicionais a fim de avaliar o mecanismo que está na base do efeito tóxico ou do potencial efeito irritante.

No que respeita aos medicamentos para os quais pode haver exposição cutânea ou ocular, devem ser fornecidos estudos de irritação e sensibilização. Tais estudos devem ser levados a cabo com a formulação final.

Na conceção dos referidos estudos e na avaliação dos respetivos resultados atender-se-á ao estado dos conhecimentos científicos mais recentes e às diretrizes estabelecidas.

II.3A.4.2. **Observações no ser humano**

Deve especificar-se se as substâncias farmacologicamente ativas do medicamento veterinário são utilizadas em medicamentos para uso humano. Caso tal se verifique, devem compilar-se todos os efeitos (incluindo reações adversas) observados em seres humanos e a respetiva causa, na medida em que possam ser importantes para a avaliação da segurança do medicamento veterinário, integrando, se for o caso, os resultados de estudos publicados; caso os componentes dos medicamentos veterinários não sejam ou já não sejam utilizados em medicamentos para uso humano, devem apontar-se os motivos, se estiverem publicamente disponíveis.

II.3A.4.3. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para o ser humano**

Os requisitos de dados descritos no presente ponto estão relacionados com as substâncias antibacterianas e podem não ser plenamente aplicáveis a outros tipos de antimicrobianos (nomeadamente antivirais, antifúngicos e antiprotozoários), embora, em princípio, os requisitos possam ser cumpridos, se aplicável.

Para esses medicamentos, são necessários dados sobre a possibilidade de aparecimento de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência relevantes para a saúde humana e que estejam associados à utilização de medicamentos veterinários. O mecanismo de desenvolvimento e de seleção dessa resistência é particularmente importante neste contexto. Quando necessário, o requerente deve propor medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência associado à utilização prevista do medicamento veterinário.

Os dados sobre a resistência relevantes para a utilização clínica nos animais-alvo devem ser abordados em conformidade com a parte II.4A2. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte II.4A2.

(1) Para os animais produtores de géneros alimentícios, a avaliação dos riscos deve incidir sobre:

a) A identificação de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência suscetíveis de estar associados a doenças humanas (bactérias zoonóticas e/ou comensais) e que sejam selecionados pela utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais-alvo (identificação de perigos);

b) A probabilidade de libertação do(s) perigo(s) identificado(s) pelas espécies-alvo em resultado da utilização do medicamento veterinário em causa;

c) A probabilidade de exposição humana subsequente ao(s) perigo(s) identificado(s) por via alimentar ou por contacto direto, e as consequências daí resultantes para a saúde humana (efeitos adversos para a saúde). Há diretrizes disponíveis na VICH GL27 e nas orientações (GL) da UE.

(2) Para os animais de companhia, a consideração do risco para a saúde humana ou pública deve incidir sobre:

a) A identificação de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência suscetíveis de estar associados a doenças humanas e que sejam selecionados pela utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais-alvo;

b) Uma estimativa da exposição das bactérias zoonóticas e comensais nas espécies-alvo, com base nas condições de utilização do medicamento veterinário em causa;

c) Consideração da exposição humana subsequente à resistência antimicrobiana (RAM) e das consequências daí resultantes para a saúde humana.

(3) Importa abordar a resistência no ambiente.

II.3A5. **Segurança do utilizador**

Esta secção deve incluir uma avaliação dos efeitos apontados nas partes II.3A a II.3A4, estabelecendo uma correlação entre esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao produto, tendo em vista a formulação de advertências adequadas ao utilizador e outras medidas de gestão dos riscos.

A segurança do utilizador deve ser abordada em conformidade com as orientações do Comité dos Medicamentos para Uso Veterinário (CMV).

II.3A6. **Avaliação do risco ambiental**

(1) Deve ser efetuado um estudo do risco ambiental, a fim de avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário e determinar os riscos associados a tais efeitos. A avaliação deve identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

(2) Esta avaliação envolve duas fases. A primeira fase da avaliação é sempre efetuada. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Devem indicar, nomeadamente, a possível exposição do ambiente ao produto e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em conta, em especial, os seguintes aspetos:

a) As espécies visadas e o padrão de utilização proposto;

b) O modo de administração, nomeadamente o grau provável de penetração direta do medicamento nos sistemas ambientais;

c) A possível excreção para o ambiente do medicamento e das suas substâncias ativas ou metabolitos relevantes por animais tratados; a persistência em tais excreções;

d) A eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou de outros resíduos.

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

(4) No caso dos medicamentos destinados a espécies produtoras de géneros alimentícios, as substâncias persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT) ou muito persistentes e muito bioacumuláveis (mPmB) devem ser classificadas de acordo com os critérios constantes do anexo XIII do Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho ([6]) (Regulamento REACH) e avaliadas de acordo com as diretrizes para a avaliação PBT e mPmB das substâncias em medicamentos veterinários publicadas pela Agência.

II.3B. **Ensaios de resíduos**

(1) Para efeitos do disposto no presente ponto, são aplicáveis as definições do Regulamento (CE) n.º 470/2009.

(2) O estudo da depleção de resíduos dos tecidos comestíveis ou de ovos, leite e mel (cera, se for o caso) derivados de animais tratados destina-se a determinar se, e em que condições e em que medida, os resíduos persistem nos géneros alimentícios provenientes desses animais. Os estudos devem também permitir determinar os intervalos de segurança.

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

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

b) Que, por forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor de géneros alimentícios provenientes de animais tratados, é possível estabelecer intervalos de segurança realistas suscetíveis de serem observados em condições práticas de produção animal;

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

II.3B1. **Identificação do produto**

Deve ser fornecida uma identificação do medicamento veterinário utilizado nos ensaios, incluindo:

a) A composição;

b) Os resultados dos ensaios físicos e químicos (potência e pureza) do(s) lote(s) relevante(s);

c) A identificação do lote.

II.3B2. **Depleção de resíduos (metabolismo e cinética dos resíduos)**

(1) O objetivo destes estudos, que determinam a velocidade de depleção dos resíduos no animal-alvo após a última administração do medicamento veterinário, consiste em permitir a determinação dos intervalos de segurança necessários para assegurar a inexistência, nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, de resíduos suscetíveis de constituir um risco para o consumidor.

([6]) Regulamento (CE) n.º 1907/2006 do Parlamento Europeu e do Conselho, de 18 de dezembro de 2006, relativo ao registo, avaliação, autorização e restrição dos produtos químicos (REACH), que cria a Agência Europeia dos Produtos Químicos, que altera a Diretiva 1999/45/CE e revoga o Regulamento (CEE) n.º 793/93 do Conselho e o Regulamento (CE) n.º 1488/94 da Comissão, bem como a Diretiva 76/769/CEE do Conselho e as Diretivas 91/155/CEE, 93/67/CEE, 93/105/CE e 2000/21/CE da Comissão (JO L 396 de 30.12.2006, p. 1).

(2) Deve ser indicado o estado atual do LMR dos componentes do medicamento veterinário nas espécies-alvo relevantes.

(3) Os níveis de resíduos presentes devem ser determinados num número suficiente de pontos temporais após os animais submetidos ao ensaio terem recebido a dose final do medicamento veterinário. Os estudos em mamíferos e aves devem ser realizados em conformidade com a VICH GL48 e outras orientações pertinentes. Os estudos de resíduos no mel devem ser realizados em conformidade com a VICH GL56 e os estudos de depleção em espécies aquáticas em conformidade com a VICH GL57.

(4) Com base na avaliação, deve ser abordada a lógica subjacente ao intervalo de segurança proposto.

II.3B3. **Método de análise dos resíduos**

O(s) estudo(s) de depleção de resíduos, o(s) método(s) analítico(s) e a respetiva validação devem ser realizados em conformidade com a VICH GL49.

O método de análise deve ter em conta os conhecimentos científicos e técnicos do momento em que o pedido for submetido.

II.4. ***PARTE 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)***

II.4A. **Estudos pré-clínicos**

Os estudos pré-clínicos visam investigar a segurança e eficácia do medicamento para os animais-alvo e são necessários para determinar a atividade farmacológica, as propriedades farmacocinéticas, a dose e o intervalo de dose, a resistência (se aplicável) e a tolerância do produto nos animais-alvo.

II.4A1. **Farmacologia**

II.4A.1.1. **Farmacodinâmica**

(1) Devem caracterizar-se os efeitos farmacodinâmicos da(s) substância(s) ativa(s) contida(s) no medicamento veterinário.

(2) Deve descrever-se adequadamente o modo de ação e os efeitos farmacológicos que estão na base da aplicação prática recomendada, incluindo eventuais efeitos secundários. De um modo geral, devem investigar-se os efeitos nas principais funções fisiológicas. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos (por exemplo, através do recurso a curvas dose-efeito e/ou tempo-efeito) e, sempre que possível, em comparação com uma substância com atividade bem definida (caso se invoque que a atividade é maior em comparação com a substância cuja atividade se encontra bem definida, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa).

(3) Devem investigar-se quaisquer efeitos das outras características dos produtos (via de administração ou formulação, por exemplo) na atividade farmacológica da substância ativa.

(4) A menos que constituam procedimentos normalizados, as técnicas experimentais devem ser especificadas por forma que possam ser reproduzidas e que a respetiva validade possa ser comprovada. Os resultados experimentais devem ser apresentados claramente, bem como o resultado de quaisquer comparações estatísticas.

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

II.4A.1.2. **Farmacocinética**

(1) No contexto da avaliação da segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies-alvo, em especial se se tratar de uma nova substância ou formulação, é necessário dispor de dados farmacocinéticos básicos sobre a substância ativa.

(2) Os objetivos dos estudos farmacocinéticos nas espécies-alvo podem subdividir-se em quatro grandes áreas:

a) Descrição das características farmacocinéticas básicas (nomeadamente a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção) da substância ativa na formulação;

b) Utilização destas características farmacocinéticas básicas na investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidular ao longo do tempo e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos;

c) Se for o caso, comparação dos parâmetros farmacocinéticos entre diferentes espécies-alvo e exploração de possíveis diferenças de espécie que tenham impacto na segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies-alvo;

d) Se for o caso, comparação da biodisponibilidade para apoiar a ligação de informações de segurança e eficácia entre diferentes produtos, formas farmacêuticas, dosagens ou vias de administração, ou comparação do impacto das alterações no fabrico ou na composição.

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

(4) Se tiverem sido apresentados estudos farmacocinéticos no âmbito da parte 3 do processo, pode ser feita referência a esses estudos. Relativamente às associações fixas, consultar a secção IV.

II.4A2. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para os animais**

(1) Para os medicamentos veterinários relevantes (por exemplo, antimicrobianos, antiparasitários), devem ser fornecidas informações sobre a resistência atual (se aplicável) e sobre a possibilidade de aparecimento de resistência relevante em termos clínicos para a indicação invocada nas espécies-alvo. Sempre que possível, devem ser apresentadas informações sobre o(s) mecanismo(s) de resistência, a base genética molecular da resistência e a taxa de transferência dos determinantes de resistência. Se pertinente, devem ser apresentadas informações sobre a corresistência e a resistência cruzada. O requerente deve propor medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência nos organismos relevantes em termos clínicos para a utilização prevista do medicamento veterinário.

(2) Os casos de resistência relevantes para os riscos nos seres humanos devem ser abordados em conformidade com a parte II.3A4, ponto 3. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte II.3A4, ponto 3.

II.4A3. **Determinação e confirmação da dose**

Devem ser fornecidos dados adequados para justificar a dose proposta, o intervalo de dose, a duração do tratamento e qualquer intervalo para repetição do tratamento.

No que respeita aos estudos realizados em condições de campo, devem ser fornecidas informações pertinentes, tal como descrito na parte II.4B, exceto quando devidamente justificado.

II.4A4. **Tolerância nas espécies-alvo**

Deve estudar-se a tolerância local e sistémica do medicamento veterinário nas espécies-alvo. Os estudos de segurança em animais-alvo têm como objetivo caracterizar os sinais de intolerância e estabelecer uma margem de segurança adequada para a(s) via(s) de administração recomendada(s), o que pode ser conseguido aumentando a dose e/ou a duração do tratamento. O(s) relatório(s) dos estudos deve(m) especificar todos os efeitos farmacológicos esperados e todas as reações adversas. A realização de estudos de segurança em animais-alvo deve estar em conformidade com as orientações internacionais da International Cooperation on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products (Cooperação internacional para a harmonização dos requisitos técnicos para o registo dos medicamentos veterinários) ("VICH") e com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.. Outros estudos pré-clínicos, incluindo os estudos fornecidos na parte 3, juntamente com informações relevantes da literatura publicada, podem também fornecer informações sobre a segurança nas espécies-alvo. Os estudos sobre a toxicidade para o desenvolvimento nas espécies animais a que se destinam devem ser incluídos aqui e um resumo deve ser fornecido na parte 3 do processo.

II.4B. **Ensaio(s) clínico(s)**

II.4B1. **Princípios gerais**

(1) Os ensaios clínicos devem ser concebidos, realizados e comunicados de acordo com as orientações internacionais em matéria de boas práticas clínicas da VICH e as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. Os dados provenientes de ensaios clínicos realizados fora da União só podem ser tidos em consideração para a avaliação de um pedido de autorização de introdução no mercado se forem suficientemente representativos da situação da União.

(2) Salvo justificação em contrário, os dados experimentais, tais como ensaios exploratórios/piloto, ou os resultados de abordagens não experimentais devem ser confirmados por ensaios clínicos.

(3) Os ensaios clínicos destinam-se a analisar, em condições de campo, a segurança e eficácia de um medicamento veterinário para os animais-alvo, em condições normais de criação animal e/ou no âmbito das boas práticas veterinárias. Devem demonstrar o efeito do medicamento veterinário após a administração às espécies-alvo previstas, utilizando o regime de dose proposto e a(s) via(s) de administração proposta(s). A conceção do ensaio deve ter por objetivo apoiar as indicações e ter em conta quaisquer contraindicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções de utilização do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais reações adversas.

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

(5) No caso de formulações destinadas a ensaios clínicos veterinários na União, a rotulagem deve conter a menção "Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários", bem visível e indelével.

(6) Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados). Os resultados respeitantes à eficácia obtidos com o novo produto devem ser comparados com os resultados constatados nas espécies-alvo tratadas com um medicamento veterinário autorizado na União que tenha demonstrado um nível aceitável de eficácia e tenha sido aprovado para as indicações de utilização propostas nas mesmas espécies, ou com um placebo, ou que não receberam tratamento. Devem especificar-se todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

(7) Salvo justificação em contrário, a conceção dos protocolos, a análise e a avaliação dos ensaios clínicos devem basear-se em princípios estatísticos estabelecidos em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

II.4B2. **Documentação**

II.4B2.1. **Resultados dos estudos pré-clínicos**

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

(1) testes que demonstrem a atividade farmacológica, incluindo testes que demonstrem os mecanismos farmacodinâmicos subjacentes ao efeito terapêutico e testes que demonstrem o perfil farmacocinético principal;

(2) testes e investigações sobre a resistência, se for caso disso;

(3) Ensaios que demonstrem a segurança do animal-alvo;

(4) testes para determinar e confirmar a dose (incluindo o intervalo de dose, a duração do tratamento e qualquer intervalo para repetição do tratamento);

Caso ocorram resultados inesperados durante a execução dos ensaios, esses resultados devem ser descritos em pormenor. Dever-se-á fundamentar a omissão de quaisquer desses dados. Devem fornecer-se os seguintes elementos para cada relatório dos estudos pré-clínicos:

a) Resumo;

b) Protocolo de estudo;

c) Descrição pormenorizada dos objetivos, da conceção e da realização, incluindo os métodos, aparelhos e materiais utilizados, elementos como a espécie, idade, peso, sexo, número, raça e variedade dos animais, a identificação dos animais e a dose, via e calendário de administração;

d) uma análise estatística dos resultados, se aplicável;

e) Análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento veterinário para o animal-alvo.

II.4B2.2. **Resultados dos ensaios clínicos**

Os investigadores devem apresentar todos os elementos em fichas de registo individuais, no que respeita aos tratamentos individuais, e em fichas de registo coletivas, no que se refere aos tratamentos coletivos.

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

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

a) O número de controlos e de animais tratados individual ou coletivamente, discriminados em termos de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;

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

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

   i) não receberam tratamento,

   ii) receberam um placebo, ou

   iii) receberam outro medicamento veterinário autorizado na União que tenha demonstrado um nível aceitável de eficácia e tenha sido aprovado para as indicações de utilização propostas nas mesmas espécies-alvo, ou

   iv) receberam a substância ativa objeto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;

d) A frequência das reações adversas observadas;

e) Observações sobre as consequências em termos de rendimento, se adequado;

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

g) Uma avaliação estatística dos resultados.

O investigador principal deve formular conclusões de caráter geral sobre a eficácia e segurança do medicamento veterinário para o animal-alvo nas condições de utilização propostas e, em especial, apontar quaisquer informações respeitantes às indicações e contraindicações, posologia, duração média de tratamento e eventuais interações observadas com outros medicamentos veterinários ou aditivos para a alimentação animal, bem como quaisquer precauções especiais a tomar no decurso do tratamento e os sinais clínicos de sobredosagem, se observados.

SECÇÃO III

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS

Sem prejuízo das disposições específicas da legislação da União sobre o controlo e a erradicação de certas doenças infecciosas dos animais, são aplicáveis aos medicamentos veterinários biológicos os seguintes requisitos, salvo se estes medicamentos se destinarem a ser utilizados em determinadas espécies ou com indicações específicas, tal como definido nas secções IV e V e nas diretrizes aplicáveis.

SECÇÃO IIIa

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS BIOLÓGICOS QUE NÃO CONSTITUAM MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

O disposto na presente secção é aplicável aos medicamentos veterinários biológicos definidos no artigo 4.º, ponto 6, excetuando os medicamentos definidos no artigo 4.º, ponto 5, ou salvo disposição em contrário na secção IV.

É permitida flexibilidade no que respeita ao cumprimento dos requisitos especificados na presente secção, mas quaisquer desvios aos requisitos do presente anexo devem ser cientificamente justificados e baseados em propriedades específicas do medicamento biológico. Para determinadas substâncias, podem ser necessários dados de segurança para além dos requisitos enumerados na presente secção, em função da natureza do medicamento.

IIIa.1. ***PARTE 1: Resumo do processo***

Consultar a secção I.

IIIa.2. ***PARTE 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas ou microbiológicas)***

IIIa.2A. **Descrição do produto**

IIIa.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa**

(1) Deve indicar-se a composição qualitativa e quantitativa do medicamento veterinário biológico. A presente secção deve incluir informações sobre:

a) A(s) substância(s) ativa(s);

b) O(s) componente(s) dos excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os adjuvantes, conservantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, corantes, corretivos do paladar e aromatizantes, marcadores, etc.;

c) A composição, ou seja, uma lista de todos os componentes da forma farmacêutica e a sua quantidade por unidade (incluindo eventuais hiperdosagens), a função dos componentes e uma referência aos seus padrões de qualidade (por exemplo, monografias compendiais ou especificações do fabricante);

d) o(s) solvente(s) de reconstituição fornecido(s);

e) o tipo de recipiente e de fecho utilizados para a forma farmacêutica e para os solventes e dispositivos de reconstituição que os acompanham, se aplicável. Se os dispositivos não forem fornecidos com o medicamento veterinário biológico, devem ser apresentadas informações pertinentes sobre os mesmos.

(2) A fim de especificar a "composição quantitativa" de todas as substâncias ativas e excipientes dos medicamentos veterinários, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de atividade biológica de cada substância ativa e excipiente por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume.

(3) Sempre que possível, deve especificar-se a atividade biológica por unidade de massa ou volume. Caso se encontre definida, deve ser utilizada a unidade internacional de atividade biológica, salvo justificação em contrário. Caso não esteja definida uma unidade internacional, as unidades de atividade biológica devem ser expressas por forma que veiculem informação inequívoca sobre a atividade das substâncias, utilizando, se aplicável, unidades da Farmacopeia Europeia.

(4) Entende-se por "terminologia habitual", a utilizar na descrição dos componentes dos medicamentos veterinários biológicos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do artigo 8.º:

a) No que respeita às substâncias constantes da Farmacopeia Europeia, ou, caso dela não constem, da farmacopeia de um dos Estados-Membros, a denominação principal constante do título da respetiva monografia, que será obrigatória para todas estas substâncias, com indicação da farmacopeia em questão;

b) No que respeita a outras substâncias, a DCI recomendada pela OMS, que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum ou, caso não exista, pela denominação científica exata; as substâncias que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exata devem ser descritas através de uma menção da origem e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

c) No que respeita às matérias corantes, a designação através do código "E" que lhes foi atribuído pela Diretiva 2009/35/CE.

IIIa.2A2. **Desenvolvimento de medicamentos**

Deve ser apresentada uma justificação que inclua, entre outros elementos:

a) A escolha da composição e dos componentes, em especial no que respeita às funções previstas e às respetivas concentrações;

b) A inclusão de um conservante na composição;

c) o acondicionamento primário e a adequação do recipiente e do sistema de fecho utilizados para a conservação e utilização do produto acabado. Deve ser apresentado um estudo da interação entre o produto acabado e o acondicionamento primário, caso se considere possível uma tal interação, especialmente no que respeita às preparações injetáveis;

d) As características microbiológicas (pureza microbiológica e atividade antimicrobiana) e as instruções de utilização;

e) Outro acondicionamento eventualmente existente e acondicionamento secundário, se pertinente;

f) As dimensões das embalagens propostas em função da via de administração proposta, da posologia e das espécies-alvo;

g) Qualquer eventual hiperdosagem na formulação, a fim de garantir uma potência mínima no final do prazo de validade, com a respetiva fundamentação;

h) A seleção do processo de fabrico da substância ativa e do produto acabado;

i) Uma análise das diferenças entre o(s) processo(s) de fabrico utilizado(s) para produzir os lotes utilizados em ensaios clínicos e o processo descrito no pedido de autorização de introdução no mercado;

j) Se for fornecido um dispositivo de medição de doses com o produto acabado, uma demonstração da exatidão da(s) dose(s);

k) quando se recomenda a utilização de um teste complementar com o produto acabado (por exemplo, um teste de diagnóstico), devem ser fornecidas informações pertinentes sobre o teste.

l) Esta justificação deve ser apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos.

IIIa.2A3. **Caracterização**

IIIa.2A3.1. **Elucidação da estrutura e outras características**

(1) A caracterização de uma substância biotecnológica ou biológica (que inclui a determinação das propriedades físico-químicas, da atividade biológica, das propriedades imunoquímicas, da pureza e das impurezas) por meio de técnicas adequadas é necessária para permitir o estabelecimento de uma especificação adequada. A referência apenas a dados da literatura não é aceitável, salvo justificação em contrário pelo conhecimento prévio de moléculas semelhantes para modificações em que não existam preocupações de segurança. Deve ser efetuada uma caracterização adequada na fase de desenvolvimento e, se necessário, na sequência de alterações significativas do processo.

(2) Devem ser fornecidas todas as informações pertinentes disponíveis sobre a estrutura primária, secundária e de ordem superior, incluindo as modificações pós-tradução (por exemplo, glicoformas) e outras modificações da substância ativa.

(3) Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre a atividade biológica (nomeadamente a aptidão ou capacidade específica de um produto para obter um efeito biológico definido). Normalmente, a atividade biológica deve ser determinada ou avaliada utilizando um método adequado, fiável e qualificado. Dever-se-á fundamentar a inexistência de tal avaliação. Reconhece-se que a extensão dos dados de caracterização aumentará durante o desenvolvimento.

(4) Dever-se-á fundamentar a escolha dos métodos utilizados para a caracterização e justificar a sua adequação.

IIIa.2A3.2. **Impurezas**

(1) Devem ser abordadas as impurezas relacionadas com o processo (por exemplo, proteínas da célula hospedeira, ADN da célula hospedeira, resíduos de meios, lixiviáveis em colunas) e as impurezas relacionadas com o produto (por exemplo, precursores, formas clivadas, produtos de degradação, agregados). Devem ser fornecidas informações quantitativas sobre as impurezas, incluindo a quantidade máxima para a dose mais elevada. Para determinadas impurezas relacionadas com o processo (por exemplo, agentes antiespumantes), pode justificar-se uma estimativa da depuração.

(2) Caso apenas sejam fornecidos dados qualitativos para determinadas impurezas, tal deve ser justificado.

IIIa.2B. **Descrição do método de fabrico**

(1) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do artigo 8.º, deve ser redigida por forma a descrever adequadamente a natureza das operações utilizadas.

(2) Deve indicar-se o(s) nome, o(s) endereço(s) e as responsabilidades de cada fabricante, incluindo dos adjudicatários, e de cada local ou instalação de produção propostos envolvidos no fabrico, nos ensaios e na libertação de lotes.

(3) A descrição do processo de fabrico deve incluir, no mínimo:

a) A menção das diversas fases de fabrico, incluindo a produção da substância ativa e a descrição das fases de purificação;

b) Um fluxograma do processo com todas as fases sucessivas, por forma que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos adversos nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica;

c) No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adotadas para garantir a homogeneidade e uniformidade de cada lote do produto acabado. Devem ser fornecidas informações sobre a forma como um lote é definido e sobre a(s) dimensão(ões) comercial(ais) proposta(s) do lote;

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

e) Informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, incluindo um exemplo para um lote de produção representativo;

f) Uma lista dos controlos durante o fabrico, incluindo a fase de fabrico em que são realizados e os critérios de aceitabilidade;

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

(4) É necessário fornecer uma descrição, a documentação e os resultados dos estudos de validação e/ou avaliação das etapas críticas ou ensaios críticos utilizados no processo de fabrico (por exemplo, validação do processo de esterilização ou processamento ou enchimento asséticos) e deve demonstrar-se a validação do processo de produção na sua globalidade, com indicação dos resultados obtidos em três lotes consecutivos produzidos pelo método descrito.

IIIa.2C. **Produção e controlo dos materiais de base**

(1) Para efeitos do presente ponto, entende-se por "materiais de base" o conjunto de componentes, incluindo as substâncias ativas, utilizados na produção do medicamento veterinário biológico. Os meios de cultura utilizados para a produção das substâncias ativas são considerados um só material de base.

(2) Se as autoridades considerarem que tal informação é importante para determinar a qualidade do produto acabado e eventuais riscos que possam surgir, deve indicar-se a composição qualitativa e quantitativa.

(3) Se, na preparação destes meios de cultura, forem utilizadas matérias de origem animal, deve indicar-se a espécie animal e o tecido em causa, devendo demonstrar-se a conformidade com as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.

(4) O requerente deve fornecer documentação que demonstre que os materiais de base, incluindo materiais para semente, células semente, lotes de soro e outras matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de EET, e o fabrico do medicamento veterinário cumprem os requisitos da Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como os requisitos da monografia correspondente da Farmacopeia Europeia.

(5) Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.

(6) O processo deve incluir as especificações, informações sobre os testes a efetuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes de materiais de base e os resultados obtidos num lote relativamente a todos os constituintes utilizados, e deve ser apresentado em conformidade com as disposições que se seguem.

(7) Devem ser apresentados certificados de análise dos materiais de base, a fim de demonstrar o cumprimento da especificação definida.

(8) As matérias corantes devem observar sempre os requisitos da Diretiva 2009/35/CE.

(9) A utilização de antibióticos durante a produção e de conservantes deve ser feita em conformidade com a Farmacopeia Europeia.

(10) Para excipientes novos, ou seja, excipientes utilizados pela primeira vez na União num medicamento veterinário ou através de uma nova via de administração, devem ser fornecidos dados pormenorizados sobre o fabrico, a caracterização e os controlos, com referências a dados de segurança que os apoiem, tanto clínicos como não clínicos. No que respeita às matérias corantes, as declarações de conformidade referidas na parte II.2C2, n.os 3 e 4, devem ser consideradas suficientes.

IIIa.2C1. **Materiais de base constantes das farmacopeias**

(1) As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todos os materiais de base que dela constem, salvo apresentação de uma justificação adequada.

(2) No que se refere às restantes substâncias, cada Estado-Membro pode requerer a observância da respetiva farmacopeia no que respeita aos medicamentos fabricados no seu próprio território.

(3) A descrição dos métodos de análise pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

(4) Os testes de rotina a efetuar em cada lote de materiais de base devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado. Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, deve comprovar-se que os materiais de base observam os critérios de qualidade da mesma.

(5) Caso a especificação ou outras disposições constantes de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um Estado-Membro não sejam suficientes para garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao requerente da autorização de introdução do medicamento no mercado. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa da alegada insuficiência.

IIIa.2C2. **Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia**

IIIa.2C2.1. **Materiais de base de origem biológica**

(1) Caso no fabrico de medicamentos veterinários se utilizem materiais como microrganismos, tecidos de origem quer vegetal quer animal, células ou fluidos (incluindo sangue) de origem humana ou animal ou estruturas celulares biotecnológicas, é necessário descrever e documentar a origem, incluindo a região geográfica, e o historial dos referidos materiais de base. Deve indicar-se a origem, o estado de saúde e o estado imunológico dos animais utilizados na produção, devendo ser utilizados agregados bem definidos de material de origem.

(2) Deve ser demonstrada a ausência de agentes estranhos (bactérias, micoplasma, fungos e vírus) em conformidade com a Farmacopeia Europeia para os materiais para semente, incluindo células semente e lotes de soro, bem como, sempre que possível, para os materiais de que provenham.

(3) Devem ser apresentadas informações sobre todas as substâncias de origem biológica utilizadas em qualquer fase do processo de fabrico. As informações a comunicar incluem a estratégia de fabrico, os procedimentos de purificação e inativação e a respetiva validação e todos os procedimentos de controlo durante o fabrico destinados a assegurar a qualidade, segurança e homogeneidade dos lotes de produto acabado, bem como informações sobre os eventuais testes de contaminação efetuados em cada lote da substância. Devem especificar-se quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento dos materiais de base, bem como, se necessário, o prazo de validade.

(4) Caso se utilizem materiais de base de origem animal ou humana, devem descrever-se as medidas aplicadas para assegurar a ausência de agentes estranhos. Caso se detete ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser rejeitados ou transformados para reduzir o risco de presença com um tratamento validado. Caso, após o tratamento, se detete ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser utilizados apenas se o tratamento ulterior do produto assegurar a sua eliminação e/ou inativação; dever-se-á comprovar a eliminação e/ou inativação dos referidos agentes estranhos.

(5) Caso se utilizem células semente, deve demonstrar-se que as características celulares permanecem inalteradas até ao nível de passagem mais elevado utilizado na produção.

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

(7) Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados (OGM), a parte do pedido relativa à qualidade deve igualmente ser acompanhada dos documentos exigidos em conformidade com a Diretiva 2001/18/CE.

(8) Se requerido, fornecer-se-ão amostras dos materiais de base ou reagentes biológicos utilizados nos procedimentos de ensaio, a fim de que as autoridades competentes possam diligenciar no sentido de que se efetuem testes de verificação.

IIIa.2C2.2. **Materiais de base de origem não biológica**

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

a) A denominação do material de base, em conformidade com o ponto IIIa.2A1, n.º 4, e eventuais sinónimos comerciais ou científicos;

b) A descrição do material de base, em forma análoga à utilizada no elemento descritivo da Farmacopeia Europeia;

c) A função do material de base;

d) Os métodos de identificação;

e) Devem especificar-se quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento dos materiais de base, bem como, se necessário, o prazo de validade.

IIIa.2D. **Testes de controlo no decurso do processo de fabrico**

(1) O processo deve incluir elementos relativos aos testes de controlo efetuados nas fases intermédias do fabrico, a fim de assegurar a uniformidade do processo de fabrico e do produto final. Devem ser estabelecidas especificações para cada teste de controlo e devem ser descritos os métodos analíticos. Salvo justificação em contrário, deve ser fornecida a validação dos testes de controlo.

(2) As especificações do(s) lote(s) de substância ativa devem definir critérios de aceitabilidade juntamente com os testes utilizados para exercer um controlo suficiente da qualidade da substância ativa. Salvo justificação em contrário, deve ser incluído um ensaio da atividade biológica. Devem ser fixados limites máximos para as impurezas, atendendo a considerações de segurança. Deve ser especificada a qualidade microbiológica da substância ativa. É necessário demonstrar a ausência de agentes estranhos (bactérias, micoplasma, fungos e vírus) de acordo com a Farmacopeia Europeia.

(3) Em conformidade com a Diretiva 2010/63/UE e a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou Outros Fins Científicos, os ensaios devem ser realizados de modo a utilizarem o menor número possível de animais e causarem o mínimo de dor, sofrimento, angústia ou lesões permanentes. Se disponível, deve ser utilizado um teste *in vitro* alternativo se tal conduzir à substituição ou redução da utilização de animais ou à redução do sofrimento.

IIIa.2E. **Testes de controlo do produto acabado**

IIIa.2E1 **Especificação do produto acabado**

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

Caso existam monografias adequadas e se recorra a procedimentos de ensaio e limites não referidos nas monografias da Farmacopeia Europeia, ou, caso dela não constem, da farmacopeia de um Estado-Membro, deve comprovar-se que o produto acabado, caso fosse testado em conformidade com as referidas monografias, satisfaria os requisitos de qualidade da referida farmacopeia para a forma farmacêutica em questão. O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os testes efetuados em amostras representativas de cada lote de produto acabado e indicar, se aplicável, a frequência dos testes efetuados no produto acabado a granel, em vez dos testes efetuados nos lotes preparados a partir do mesmo. Deve justificar-se a frequência dos testes não efetuados por rotina. Há que indicar e justificar os critérios de aceitabilidade para a aprovação. Deve apresentar-se a validação dos testes de controlo efetuados no produto acabado.

Devem ser fixados limites máximos para as impurezas, atendendo a considerações de segurança.

IIIa.2E2 **Descrição dos métodos e validação dos testes de aprovação**

(1) Características gerais

Os testes das características gerais abrangem, caso aplicável, o aspeto do produto acabado e os testes físicos ou químicos, como o pH, a osmolalidade, etc. Em cada caso específico, o requerente deve estabelecer, para cada uma destas características, especificações e limites de tolerância adequados.

(2) Identificação e teste de potência

Sempre que necessário, efetuar-se-á um teste específico de identificação da substância ativa. Quando apropriado, o teste de identificação pode ser combinado com o teste de potência.

Deve proceder-se a um teste de atividade ou a um teste de quantificação da substância ativa ou a um teste para medir quantitativamente a funcionalidade (atividade biológica/efeito funcional) associada a propriedades biológicas relevantes, a fim de demonstrar que cada lote tem a potência adequada para garantir a sua segurança e eficácia.

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

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

(3) Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)

Se necessário, o(s) excipiente(s) deve(m) ser submetido(s) no mínimo a testes de identificação. Devem ser obrigatoriamente testados os limites superior e inferior dos agentes conservantes. Será obrigatório testar o limite superior de qualquer outro componente do(s) excipiente(s) suscetível de conduzir a reações adversas. Se aplicável, dever-se-á verificar no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus componentes, salvo justificação em contrário.

(4) Testes de esterilidade e pureza

É necessário demonstrar a ausência de agentes estranhos (bactérias, micoplasma, fungos e endotoxinas bacterianas, se pertinente) de acordo com a Farmacopeia Europeia. Efetuar-se-ão testes adequados para demonstrar a ausência de contaminação por outras substâncias, consoante a natureza do medicamento veterinário biológico, o método e as condições de fabrico. Se forem efetuados por rotina menos testes do que os previstos na monografia pertinente da Farmacopeia Europeia, os testes realizados serão fundamentais para comprovar a conformidade com a monografia. Deve ser fornecida prova de que o medicamento veterinário biológico cumpriria os requisitos se fosse submetido a todos os testes previstos na monografia.

(5) Humidade residual

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

(6) Volume de enchimento

Efetuar-se-ão ensaios adequados para demonstrar o volume de enchimento correto.

IIIa.2E3. **Substâncias ou materiais de referência**

Devem ser fornecidas informações relativas ao processo de fabrico utilizado para estabelecer o material de referência. Se tiver sido utilizada mais do que uma substância de referência para um determinado ensaio durante o desenvolvimento do produto, deve ser apresentado um historial de qualificação que descreva a forma como a relação entre as diferentes substâncias foi mantida.

Se forem utilizadas preparações e substâncias de referência diferentes das que constam da Farmacopeia Europeia, estas devem ser identificadas e descritas em pormenor.

IIIa.2F. **Uniformidade dos lotes**

IIIa.2F1. **Substância ativa**

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade da substância ativa e para demonstrar a conformidade com as especificações, devem ser fornecidos dados de lotes representativos.

IIIa.2F2. **Produto acabado**

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade do produto e para demonstrar a conformidade com as especificações, deve ser fornecido um protocolo completo de três lotes consecutivos representativos da produção de rotina.

IIIa.2G. **Ensaios de estabilidade**

(1) Os ensaios de estabilidade abrangem a estabilidade da substância ativa e do produto acabado, incluindo o(s) solvente(s), se relevante. Se a(s) substância(s) ativa(s) for(em) conservada(s), as condições e a duração previstas da conservação devem ser definidas com base nos dados de estabilidade; estes dados podem ser obtidos quer através do ensaio das próprias substâncias ativas quer através de ensaios adequados do produto acabado.

(2) Devem ser descritos os ensaios realizados para determinar o prazo de validade, as condições de conservação recomendadas e as especificações no fim do prazo de validade propostos pelo requerente. Os referidos ensaios devem ser sempre em tempo real; efetuar-se-ão em, pelo menos, três lotes representativos produzidos em conformidade com o processo de produção descrito e em produtos conservados no recipiente final; os ensaios incluirão testes de estabilidade biológica e físico-química do produto acabado efetuados a intervalos regulares, até ao final do prazo de validade evocado.

(3) As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de conservação recomendadas. Os resultados obtidos durante o estudo de estabilidade devem ser tidos em conta na definição das especificações de formulação e aprovação adequadas para assegurar a conformidade do produto com o prazo de validade evocado.

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

(5) Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da administração ou administrado na água de abeberação, 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.

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

(7) Caso um produto acabado possa originar produtos de degradação, o requerente deve declarar esses produtos e especificar os métodos de identificação e de ensaio utilizados.

(8) Os dados de estabilidade obtidos com associações de produtos podem ser utilizados em situações devidamente justificadas para os produtos derivados que contenham um ou mais componentes idênticos.

(9) Deve comprovar-se a eficácia de quaisquer sistemas de conservação. Poderá ser suficiente fornecer informação sobre a eficácia de conservantes utilizados noutros medicamentos veterinários biológicos semelhantes do mesmo fabricante.

IIIa.2H. **Outras informações**

Podem ser incluídas no processo informações relacionadas com a qualidade do medicamento veterinário biológico não abrangidas nas partes IIIa.2 a IIIa2G.

IIIa.3. ***PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)***

(1) O relatório de cada estudo deve incluir:

a) Uma cópia do plano de estudo (protocolo);

b) Uma declaração de conformidade com as boas práticas de laboratório, se aplicável;

c) Uma descrição dos métodos, aparelhos e materiais utilizados;

d) Uma descrição e fundamentação do sistema de ensaio;

e) Uma descrição dos resultados obtidos, com o pormenor suficiente para que os mesmos possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor;

f) Se aplicável, a análise estatística dos resultados;

g) Uma análise dos resultados, incluindo comentários sobre os níveis com efeitos observados e sem efeitos observados, bem como sobre quaisquer constatações anormais;

h) O nome do laboratório;

i) O nome do diretor do estudo;

j) Assinatura e data;

k) O local e o período de tempo durante o qual o estudo decorreu;

l) Uma legenda para abreviaturas e códigos, independentemente de serem ou não aceites internacionalmente;

m) Uma descrição dos métodos matemáticos e estatísticos.

(2) Podem ser aceites estudos publicados se contiverem uma quantidade suficiente de dados e pormenores suficientes para permitir uma avaliação independente. As técnicas experimentais devem ser descritas com o pormenor necessário para permitir a sua reprodução e o investigador deve estabelecer a respetiva validade. Não podem ser aceites como documentação válida os resumos dos estudos para os quais não existam relatórios pormenorizados. A fim de cumprir determinados requisitos de segurança, pode ser feita referência ao EPAR do LMR, caso a substância tenha sido previamente avaliada para o estabelecimento do LMR. Caso seja feita referência aos EPAR do LMR, não é necessário apresentar estudos já avaliados como parte da avaliação do LMR; apenas devem ser apresentados novos estudos não disponíveis para a avaliação do LMR. Se a via de exposição (por exemplo, do utilizador) não for idêntica à via utilizada em conformidade com o Regulamento (UE) 2018/78, poderão ser necessários novos estudos.

IIIa.3A. **Ensaios de segurança**

(1) A documentação relativa à segurança deve ser adequada para avaliar:

a) A toxicidade potencial do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais efeitos perigosos ou indesejáveis nas espécies-alvo suscetíveis de serem observados nas condições de utilização propostas;

b) Os riscos potenciais decorrentes da exposição de seres humanos ao medicamento veterinário, por exemplo, aquando da sua administração a animais;

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

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

(3) Os excipientes utilizados pela primeira vez num medicamento veterinário ou através de uma nova via de administração devem merecer tratamento idêntico ao das substâncias ativas.

(4) Importa abordar todas as secções enumeradas na parte IIIa.3A. Dependendo da natureza do produto, determinadas secções poderão não ser pertinentes e poderão ser omitidos estudos, se tal se justificar.

IIIa.3A1. **Identificação exata do medicamento e da(s) sua(s) substância(s) ativa(s):**

a) Denominação comum internacional (DCI);

b) Denominação IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*);

c) Número CAS (*Chemical Abstract Service*);

d) Classificação terapêutica, farmacológica e química;

e) Sinónimos e abreviaturas;

f) Fórmula estrutural;

g) Fórmula molecular;

h) Peso molecular;

i) Grau de impureza;

j) Composição qualitativa e quantitativa das impurezas;

k) Descrição das propriedades físicas;

l) Solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura;

m) refração da luz, rotação ótica, etc.;

n) Formulação do produto.

IIIa.3A2. **Farmacologia**

(1) Os estudos farmacológicos revestem-se de importância fundamental para a clarificação dos mecanismos através dos quais o medicamento veterinário produz efeitos terapêuticos, pelo que devem ser incluídos estudos farmacológicos efetuados nas espécies animais a que o medicamento se destina e, se aplicável, em espécies não visadas. Pode ser feita referência, se for caso disso, aos estudos apresentados na parte 4 do processo.

(2) Os estudos farmacológicos podem igualmente contribuir para a compreensão de fenómenos toxicológicos. Caso um medicamento veterinário produza efeitos farmacológicos sem resposta tóxica ou com uma dose inferior à necessária para que se verifique toxicidade, deve atender-se a esses efeitos farmacológicos aquando da avaliação da segurança do medicamento veterinário.

(3) A documentação da segurança deve ser sempre precedida por elementos relativos aos estudos farmacológicos efetuados em animais de laboratório e por toda a informação relevante respeitante aos estudos clínicos no animal-alvo.

IIIa.3A2.1. **Farmacodinâmica**

Devem ser fornecidas informações sobre o mecanismo de ação da(s) substância(s) ativa(s), bem como sobre os efeitos farmacodinâmicos primários e secundários, de modo a contribuir para a compreensão de eventuais reações adversas no âmbito dos estudos em animais. Na parte 4A do processo deve ser comunicado um relatório pormenorizado das propriedades farmacodinâmicas relacionadas com o efeito terapêutico.

IIIa.3A2.2. **Farmacocinética**

Devem ser apresentados dados sobre o destino da substância ativa e dos seus metabolitos nos animais de laboratório, abrangendo a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção (ADME) dessa substância. Estes dados devem ser confrontados com as conclusões dos estudos farmacológicos e toxicológicos sobre a relação dose/efeito, a fim de determinar a exposição adequada.

IIIa.3A3. **Toxicologia**

(1) A documentação em matéria de toxicologia deve atender às diretrizes publicadas pela Agência relativas à abordagem geral em matéria de ensaios e às diretrizes sobre estudos específicos. Estas diretrizes incluem os dados toxicológicos necessários para o estabelecimento da segurança do utilizador e a avaliação dos efeitos adversos nos animais-alvo e no ambiente.

(2) Os estudos de toxicidade devem ser efetuados na(s) substância(s) ativa(s) e não no produto formulado, salvo exigência específica em contrário.

(3) Os estudos em animais devem ser realizados em estirpes estabelecidas de animais de laboratório para os quais estão disponíveis (preferencialmente) dados históricos.

IIIa.3A3.1. **Toxicidade por dose única**

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

a) os eventuais efeitos da sobredosagem aguda na espécie-alvo,

b) Os eventuais efeitos de uma administração acidental em seres humanos;

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

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

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

IIIa.3A3.2. **Toxicidade por dose repetida**

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

Considerar-se-á por via de regra suficiente um estudo de toxicidade por dose repetida numa espécie animal de experimentação. Este estudo pode ser substituído por um estudo efetuado no animal-alvo. A frequência e via de administração, bem como a duração do estudo, devem ser selecionadas tendo em conta as condições propostas para a utilização clínica e/ou a exposição do utilizador. O requerente deve fundamentar o âmbito e a duração dos estudos, bem como as dosagens escolhidas.

IIIa.3A3.3. **Tolerância nas espécies-alvo**

Deve fornecer-se um resumo de quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efetuados nas espécies-alvo, por via de regra com a formulação final, em conformidade com os requisitos previstos na parte IIIa.4A4 (segurança do animal-alvo). Devem especificar-se os estudos envolvidos, as doses em que a intolerância se verificou e as espécies e raças envolvidas. Devem igualmente especificar-se quaisquer alterações fisiológicas imprevistas. Os relatórios completos desses estudos devem ser inseridos na parte 4 do processo.

IIIa.3A3.4. **Toxicidade para a função reprodutora e o desenvolvimento**

(1) Estudo dos efeitos na reprodução

No que respeita aos medicamentos destinados a animais reprodutores, devem ser fornecidos estudos de segurança reprodutiva em conformidade com a VICH GL43. Não são esperados estudos de toxicidade reprodutiva em animais de laboratório para a avaliação dos efeitos no utilizador.

(2) Estudo da toxicidade para o desenvolvimento

Para a avaliação dos efeitos nas espécies-alvo, não são exigidos estudos de toxicidade para o desenvolvimento para os medicamentos destinados apenas a animais não reprodutores. No que respeita aos outros medicamentos, deve realizar-se um estudo da toxicidade para o desenvolvimento em pelo menos uma espécie, que pode ser a espécie-alvo.

Para a avaliação da segurança dos utilizadores, devem ser efetuados ensaios normalizados de toxicidade para o desenvolvimento em conformidade com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo os ensaios da VICH GL32 e da OCDE) em todos os casos em que se possa esperar uma exposição significativa dos utilizadores.

IIIa.3A3.5. **Genotoxicidade**

Devem efetuar-se testes do potencial genotóxico, salvo justificação em contrário, a fim de revelar as alterações que uma substância possa causar no material genético das células. É necessário investigar as propriedades genotóxicas de todas as substâncias destinadas a ser utilizadas em medicamentos veterinários pela primeira vez.

Por via de regra, a(s) substância(s) ativa(s) deve(m) ser submetida(s) a um conjunto padronizado de testes de genotoxicidade, em conformidade com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo ensaios da VICH GL23 e da OCDE).

IIIa.3A3.6. **Carcinogenicidade**

Para decidir da necessidade de realizar testes de carcinogenicidade, importa ter em conta os resultados dos testes de genotoxicidade, as relações estrutura-atividade e os resultados dos testes de toxicidade por dose repetida que possam demonstrar o potencial para alterações hiperplásicas/neoplásicas.

Deve tomar-se em consideração qualquer especificidade de espécie do mecanismo de toxicidade que seja conhecida, bem como quaisquer diferenças de metabolismo entre as espécies de ensaio, as espécies-alvo e o ser humano.

Os testes de carcinogenicidade devem ser efetuados de acordo com ensaios normalizados baseados em diretrizes estabelecidas (incluindo os ensaios da VICH GL28 e da OCDE).

IIIa.3A3.7. **Exceções**

Caso um medicamento veterinário se destine a uso tópico, deve estudar-se a respetiva absorção sistémica nas espécies-alvo. Caso se comprove que a referida absorção é insignificante, podem omitir-se os testes de toxicidade por dose repetida, os testes de toxicidade para o desenvolvimento e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

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

b) Nas condições fixadas para a sua utilização, se preveja a exposição oral do utilizador do medicamento veterinário.

IIIa.3A4. **Outros requisitos**

IIIa.3A4.1. **Estudos especiais**

Para grupos específicos de substâncias, ou se os efeitos observados em estudos com dose repetida no animal incluírem alterações indicativas de, por exemplo, imunogenicidade, imunotoxicidade, neurotoxicidade ou disfunção endócrina, devem realizar-se outros testes, como, por exemplo, estudos de sensibilização ou de neurotoxicidade retardada. Dependendo da natureza do medicamento, pode ser necessário efetuar estudos adicionais a fim de avaliar o mecanismo que está na base do efeito tóxico ou do potencial efeito irritante.

No que respeita aos medicamentos para os quais pode haver exposição cutânea ou ocular, devem ser fornecidos estudos de irritação e sensibilização. Tais estudos devem, de um modo geral, ser levados a cabo com a formulação final.

Na conceção dos referidos estudos e na avaliação dos respetivos resultados, atender-se-á ao estado dos conhecimentos científicos e às diretrizes estabelecidas.

IIIa.3A4.2. **Observações no ser humano**

Deve especificar-se se as substâncias farmacologicamente ativas do medicamento veterinário são utilizadas em medicamentos para uso humano; caso tal se verifique, devem compilar-se, a partir dos estudos publicados, todos os efeitos (incluindo reações adversas) observados em seres humanos e a respetiva causa, na medida em que possam ser importantes para a avaliação da segurança do medicamento veterinário; caso os componentes dos medicamentos veterinários não sejam ou já não sejam utilizados em medicamentos para uso humano por motivos de segurança, devem apontar-se esses motivos, se estiverem publicamente disponíveis.

IIIa.3A4.3. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para o ser humano**

Os requisitos de dados mencionados no presente ponto estão relacionados com as substâncias antibacterianas e podem não ser aplicáveis a outros tipos de antimicrobianos (nomeadamente antivirais, antifúngicos e antiprotozoários); para as substâncias que não sejam antibacterianas para as quais a existência de resistência antimicrobiana esteja bem estabelecida, podem ser cumpridos os mesmos requisitos, se aplicável.

São necessários dados sobre a possibilidade de aparecimento de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência relevantes para a saúde humana que estejam associados à utilização de medicamentos veterinários. O mecanismo de desenvolvimento e de seleção dessa resistência é particularmente importante neste contexto. Quando necessário, devem ser propostas medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência associado à utilização prevista do medicamento veterinário.

Os dados sobre a resistência relevantes para a utilização clínica nos animais-alvo devem ser abordados em conformidade com a parte IIIa.4A2. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte IIIa.4A2.

(1) Para os animais produtores de géneros alimentícios, a avaliação dos riscos deve incidir sobre:

a) A identificação de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência suscetíveis de estar associados a doenças humanas (bactérias zoonóticas e/ou comensais) e que sejam selecionados pela utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais-alvo (identificação de perigos);

b) A probabilidade de libertação do(s) perigo(s) identificado(s) pelas espécies-alvo em resultado da utilização do medicamento veterinário em causa;

c) A probabilidade de exposição humana subsequente ao(s) perigo(s) identificado(s) por via alimentar ou por contacto direto, e as consequências daí resultantes para a saúde humana (efeitos adversos para a saúde). Há diretrizes disponíveis na VICH GL27 e nas orientações (GL) da UE.

(2) Para os animais de companhia, a consideração do risco para a saúde humana ou pública deve incidir sobre:

a) A identificação de bactérias resistentes ou de determinantes de resistência suscetíveis de estar associados a doenças humanas e que sejam selecionados pela utilização do medicamento veterinário antimicrobiano nos animais-alvo;

b) Uma estimativa da exposição das bactérias zoonóticas e comensais nas espécies-alvo, com base nas condições de utilização do medicamento veterinário em causa;

c) Consideração da exposição humana subsequente à RAM e das consequências daí resultantes para a saúde humana.

(3) Importa abordar a resistência no ambiente.

IIIa.3A5. **Segurança do utilizador**

A secção relativa à segurança do utilizador deve incluir uma avaliação dos efeitos apontados nas partes IIIa.3A a IIIa.3A4, estabelecendo uma correlação entre esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao produto, tendo em vista a formulação de advertências adequadas ao utilizador e outras medidas de gestão dos riscos.

A segurança do utilizador deve ser abordada em conformidade com as orientações do CMV.

IIIa.3A6. **Avaliação do risco ambiental**

IIIa.3A6.1. **Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que não contenham nem sejam constituídos por organismos geneticamente modificados**

(1) Deve ser efetuado um estudo do risco ambiental, a fim de avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário e determinar os riscos associados a tais efeitos. A avaliação deve identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

(2) Esta avaliação envolve duas fases. A primeira fase da avaliação é sempre efetuada. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Devem indicar, nomeadamente, a possível exposição do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em conta, em especial, os seguintes aspetos:

a) As espécies visadas e o padrão de utilização proposto;

b) O modo de administração, nomeadamente o grau provável de penetração direta do medicamento nos sistemas ambientais;

c) A possível excreção para o ambiente do medicamento e das suas substâncias ativas ou metabolitos relevantes por animais tratados; a persistência em tais excreções;

d) A eliminação do medicamento veterinário não utilizado ou de outros resíduos.

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

No caso dos medicamentos destinados a espécies produtoras de géneros alimentícios, as substâncias persistentes, bioacumuláveis e tóxicas (PBT) ou muito persistentes e muito bioacumuláveis (mPmB) devem ser classificadas de acordo com os critérios constantes do anexo XIII do Regulamento REACH e avaliadas de acordo com as diretrizes para a avaliação PBT e mPmB das substâncias em medicamentos veterinários publicadas pela Agência.

IIIa.3A6.2. **Avaliação do risco ambiental dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados**

(1) Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados, o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no artigo 2.º e na parte C da Diretiva 2001/18/CE.

(2) Os potenciais efeitos adversos para a saúde humana e para o ambiente, que podem ocorrer através da transferência de genes de OGM para outros organismos ou resultar de modificações genéticas, devem ser rigorosamente avaliados caso a caso. O objetivo dessa avaliação do risco ambiental é identificar e avaliar os potenciais efeitos adversos diretos e indiretos, imediatos ou retardados do OGM na saúde humana e no ambiente (incluindo plantas e animais), devendo ser realizada em conformidade com os princípios estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE.

IIIa.3B. **Ensaios de resíduos**

(1) Para efeitos do disposto no presente ponto, são aplicáveis as definições do Regulamento (CE) n.º 470/2009.

(2) O estudo da depleção de resíduos dos tecidos comestíveis ou de ovos, leite e mel (cera, se for o caso) derivados de animais tratados destina-se a determinar se, e em que condições e em que medida, os resíduos persistem nos géneros alimentícios provenientes desses animais. Os estudos devem também permitir determinar os intervalos de segurança.

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

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

b) Que, por forma a evitar quaisquer riscos para a saúde do consumidor de géneros alimentícios provenientes de animais tratados, é possível estabelecer intervalos de segurança realistas suscetíveis de serem observados em condições práticas de produção animal;

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

IIIa.3B1. **Identificação do produto**

Deve ser fornecida uma identificação do medicamento veterinário utilizado nos ensaios, incluindo:

a) A composição;

b) Os resultados dos ensaios físicos e químicos (potência e pureza) do(s) lote(s) relevante(s);

c) A identificação do lote.

IIIa.3B2. **Depleção de resíduos**

(1) O objetivo destes estudos, que determinam a velocidade de depleção dos resíduos no animal-alvo após a última administração do medicamento veterinário, é permitir a determinação dos intervalos de segurança necessários para assegurar a inexistência, nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, de resíduos suscetíveis de constituir um risco para o consumidor.

(2) Deve ser indicado o estado atual dos limites máximos de resíduos dos componentes do medicamento veterinário nas espécies-alvo relevantes.

(3) Os níveis de resíduos presentes devem ser determinados num número suficiente de pontos temporais após os animais submetidos ao ensaio terem recebido a dose final do medicamento veterinário. Os estudos em mamíferos e aves devem ser realizados em conformidade com a VICH GL48 e outras orientações pertinentes. Os estudos de resíduos no mel devem ser realizados em conformidade com a VICH GL56 e os estudos de depleção em espécies aquáticas em conformidade com a VICH GL57.

(4) Com base na avaliação, deve ser abordada a lógica subjacente ao intervalo de segurança proposto.

IIIa.3B3. **Método de análise dos resíduos**

(1) O(s) estudo(s) de depleção de resíduos, o(s) método(s) analítico(s) e a respetiva validação devem ser realizados em conformidade com a VICH GL49.

(2) A adequação do método de análise proposto deve ser avaliada tendo em conta os conhecimentos científicos e técnicos do momento em que o pedido for submetido.

IIIa.4. ***PARTE 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)***

IIIa.4A. **Estudos pré-clínicos**

Os estudos pré-clínicos visam investigar a segurança e eficácia do medicamento para os animais-alvo e são necessários para determinar a atividade farmacológica, as propriedades farmacocinéticas, a dose e o intervalo de dose, a resistência (se aplicável) e a tolerância do produto nos animais-alvo.

IIIa.4A1. **Farmacologia**

IIIa.4A1.1. **Farmacodinâmica**

(1) Devem caracterizar-se os efeitos farmacodinâmicos da(s) substância(s) ativa(s) contida(s) no medicamento veterinário.

(2) Deve descrever-se adequadamente o modo de ação e os efeitos farmacológicos que estão na base da aplicação prática recomendada, incluindo eventuais efeitos secundários. De um modo geral, devem investigar-se os efeitos nas principais funções fisiológicas. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos (por exemplo, através do recurso a curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc.) e, sempre que possível, em comparação com uma substância com atividade bem definida. Caso se invoque a maior atividade de uma substância ativa, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa.

(3) Devem investigar-se quaisquer efeitos das outras características dos produtos (via de administração ou formulação, por exemplo) na atividade farmacológica da substância ativa.

(4) A menos que constituam procedimentos normalizados, as técnicas experimentais devem ser especificadas por forma que possam ser reproduzidas e que a respetiva validade possa ser comprovada. Os resultados experimentais devem ser apresentados claramente, bem como o resultado de quaisquer comparações estatísticas.

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

IIIa.4A1.2. **Farmacocinética**

(1) No contexto da avaliação da segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies-alvo, em especial se se tratar de uma nova substância ou formulação, é necessário dispor de dados farmacocinéticos básicos sobre a substância ativa.

(2) Os objetivos dos estudos farmacocinéticos nas espécies-alvo podem subdividir-se em quatro grandes áreas:

a) Descrição das características farmacocinéticas básicas (nomeadamente a absorção, a distribuição, o metabolismo e a excreção) da substância ativa na formulação;

b) Investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidular ao longo do tempo e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos;

c) Se for o caso, comparação dos parâmetros farmacocinéticos entre diferentes espécies-alvo e exploração de possíveis diferenças de espécie que tenham impacto na segurança e eficácia do medicamento veterinário para as espécies-alvo;

d) Se for o caso, comparação da biodisponibilidade para apoiar a ligação de informações de segurança e eficácia entre diferentes produtos, formas farmacêuticas, dosagens ou vias de administração, ou comparação do impacto das alterações no fabrico ou na composição, incluindo as formulações iniciais e finais.

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

(4) Se tiverem sido apresentados estudos farmacocinéticos no âmbito da parte 3 do processo, pode ser feita referência a esses estudos.

(5) Relativamente às associações fixas, consultar a secção IV.

IIIa.4A2. **Desenvolvimento de resistência e risco relacionado para os animais**

(1) Para os medicamentos veterinários biológicos relevantes (por exemplo, substâncias com atividade antimicrobiana e antiparasitária), devem ser fornecidas informações sobre a resistência atual (se aplicável) e sobre a possibilidade de aparecimento de resistência relevante em termos clínicos para a indicação invocada nas espécies-alvo. Sempre que possível, devem ser apresentadas informações sobre o(s) mecanismo(s) de resistência, a base genética molecular da resistência e a taxa de transferência dos determinantes de resistência. Se pertinente, devem ser apresentadas informações sobre a corresistência e a resistência cruzada. O requerente deve propor medidas destinadas a limitar o desenvolvimento de resistência nos organismos relevantes em termos clínicos para a utilização prevista do medicamento veterinário.

(2) Os casos de resistência relevantes para os riscos nos seres humanos devem ser abordados na parte 3 do processo. Quando pertinente, deve ser feita referência aos dados apresentados na parte 3 do processo.

IIIa.4A3. **Determinação e confirmação da dose**

(1) Devem ser fornecidos dados adequados para justificar a dose proposta, o intervalo de dose, a duração do tratamento e qualquer intervalo para repetição do tratamento.

(2) No que respeita aos estudos realizados em condições de campo, devem ser fornecidas informações pertinentes, tal como descrito nos estudos clínicos.

IIIa.4A4. **Tolerância nas espécies-alvo**

(1) Deve estudar-se a tolerância local e sistémica do medicamento veterinário nas espécies-alvo. Os estudos de segurança em animais-alvo têm como objetivo caracterizar os sinais de intolerância e estabelecer uma margem de segurança adequada para a(s) via(s) de administração recomendada(s), o que pode ser conseguido aumentando a dose e/ou a duração do tratamento.

(2) O(s) relatório(s) dos estudos deve(m) especificar todos os efeitos farmacológicos esperados e todas as reações adversas. A realização de estudos de segurança em animais-alvo deve estar em conformidade com a VICH e as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. Outros estudos pré-clínicos e clínicos, juntamente com informações relevantes da literatura publicada, podem também fornecer informações sobre a segurança nas espécies-alvo.

IIIa.4B. **Ensaios clínicos**

IIIa.4B1. **Princípios gerais**

(1) Os ensaios clínicos devem ser concebidos, realizados e comunicados tendo em conta a VICH e as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. Os dados provenientes de ensaios clínicos realizados fora da União só podem ser tidos em consideração para a avaliação de um pedido de autorização de introdução no mercado se forem suficientemente representativos da situação da União.

(2) Salvo justificação em contrário, os dados experimentais, tais como ensaios exploratórios/piloto, ou os resultados de abordagens não experimentais devem ser confirmados por dados obtidos em condições normais de campo.

(3) Os ensaios clínicos destinam-se a analisar, em condições de campo, a segurança e eficácia de um medicamento veterinário para os animais-alvo, em condições normais de criação animal e/ou no âmbito das boas práticas veterinárias. Devem demonstrar o efeito do medicamento veterinário após a administração às espécies-alvo previstas, utilizando o regime de dose proposto e a(s) via(s) de administração proposta(s). A conceção do ensaio deve ter por objetivo apoiar as indicações e ter em conta quaisquer contraindicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções de utilização do medicamento veterinário, bem como quaisquer eventuais reações adversas.

(4) Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efetuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado. No caso de formulações destinadas a ensaios clínicos veterinários na União, a rotulagem deve conter a menção "Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários", bem visível e indelével.

(5) Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados). Os resultados respeitantes à eficácia obtidos com o novo produto devem ser comparados com os resultados constatados nas espécies-alvo tratadas com um medicamento veterinário autorizado na União que tenha demonstrado um nível aceitável de eficácia e tenha sido aprovado para as indicações de utilização propostas nas mesmas espécies, ou com um placebo, ou que não receberam tratamento. Devem especificar-se todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

(6) Salvo justificação em contrário, a conceção dos protocolos, a análise e a avaliação dos ensaios clínicos devem basear-se em princípios estatísticos estabelecidos em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

IIIa.4B2. **Documentação**

O processo relativo à eficácia deve incluir toda a documentação pré-clínica e clínica, independentemente de ser ou não favorável ao medicamento veterinário, para permitir uma avaliação global objetiva da relação benefício/risco do produto.

IIIa.4B2.1. **Resultados dos estudos pré-clínicos**

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

a) testes que comprovem a atividade farmacológica;

b) Ensaios que demonstrem os mecanismos farmacodinâmicos em que assenta o efeito terapêutico;

c) Ensaios que demonstrem o principal perfil farmacocinético;

d) Ensaios que demonstrem a segurança do animal-alvo;

e) Ensaios para determinar e confirmar a dose (incluindo o intervalo de dose, a duração do tratamento e qualquer intervalo para repetição do tratamento);

f) Ensaios e investigações sobre a resistência, se for caso disso.

Caso ocorram resultados inesperados durante a execução dos ensaios, esses resultados devem ser suficientemente pormenorizados. Além disso, devem fornecer-se os seguintes elementos para cada relatório dos estudos pré-clínicos:

a) Resumo;

b) Protocolo de estudo;

c) Descrição pormenorizada dos objetivos, da conceção e da realização, incluindo os métodos, aparelhos e materiais utilizados, elementos como a espécie, idade, peso, sexo, número, raça e variedade dos animais, a identificação dos animais e a dose, via e calendário de administração;

d) Análise estatística dos resultados;

e) Análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do medicamento veterinário para o animal-alvo.

Dever-se-á fundamentar a omissão de quaisquer desses dados.

IIIa.4B2.2. **Resultados dos ensaios clínicos**

Os investigadores devem apresentar todos os elementos em fichas de registo individuais, no que respeita aos tratamentos individuais, e em fichas de registo coletivas, no que se refere aos tratamentos coletivos.

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

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

a) O número de controlos e de animais tratados individual ou coletivamente, discriminados em termos de espécies, raças ou variedades, idade e sexo;

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

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

i) não receberam tratamento,

ii) receberam um placebo,

iii) receberam outro medicamento veterinário autorizado na União que tenha demonstrado um nível aceitável de eficácia e tenha sido aprovado para as indicações de utilização propostas nas mesmas espécies-alvo, ou

iv) receberam a substância ativa objeto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;

d) A frequência das reações adversas observadas;

e) Observações sobre as consequências em termos de rendimento, se adequado;

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

g) Uma avaliação estatística dos resultados.

O investigador principal deve formular conclusões de caráter geral sobre a eficácia e segurança do medicamento veterinário para o animal-alvo nas condições de utilização propostas e, em especial, apontar quaisquer informações respeitantes às indicações e contraindicações, posologia, duração média de tratamento e eventuais interações observadas com outros medicamentos veterinários ou aditivos para a alimentação animal, bem como quaisquer precauções especiais a tomar no decurso do tratamento e os sinais clínicos de sobredosagem, se observados.

SECÇÃO IIIb

REQUISITOS APLICÁVEIS AOS MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS IMUNOLÓGICOS

O disposto na presente secção é aplicável aos medicamentos veterinários imunológicos definidos no artigo 4.º, ponto 5, salvo disposição em contrário na secção IV.

IIIb.1. ***PARTE 1: Resumo do processo***

Consultar a secção I.

IIIb.2. ***PARTE 2: Documentação relativa à qualidade (informações físico-químicas, biológicas e microbiológicas)***

IIIb.2.A. **Descrição do produto**

IIIb.2A1. **Composição qualitativa e quantitativa**

(1) Entende-se por "composição qualitativa", no que respeita aos componentes do medicamento veterinário imunológico, a designação ou descrição de:

a) A(s) substância(s) ativa(s);

b) Os componentes dos adjuvantes;

c) O(s) componente(s) dos outros excipientes, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os conservantes, estabilizantes, corantes, corretivos do paladar e aromatizantes, marcadores, etc.;

d) o(s) solvente(s) de reconstituição fornecido(s);

(2) Os dados do n.º 1 devem ser completados por quaisquer dados pertinentes relativos ao acondicionamento primário, ao acondicionamento secundário (se for o caso) e ao respetivo modo de fecho, caso aplicável, bem como elementos sobre os dispositivos por intermédio dos quais o medicamento veterinário imunológico será utilizado ou administrado e que serão fornecidos com o medicamento. Se os dispositivos não forem fornecidos com o medicamento veterinário imunológico, devem ser dadas informações pertinentes sobre os mesmos, sempre que necessário para efeitos de avaliação do medicamento.

(3) Entende-se por "terminologia habitual", a utilizar na descrição dos componentes dos medicamentos veterinários imunológicos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições do artigo 8.º:

a) No que respeita às substâncias constantes da Farmacopeia Europeia, ou, caso dela não constem, da farmacopeia de um dos Estados-Membros, a denominação principal constante do título da respetiva monografia, que será obrigatória para todas estas substâncias, com indicação da farmacopeia em questão;

b) No que respeita a outras substâncias, a DCI recomendada pela OMS, que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum ou, caso não exista, pela denominação científica exata; as substâncias que não disponham de denominação comum internacional nem de denominação científica exata devem ser descritas através de uma menção da origem e do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos relevantes;

c) No que respeita às matérias corantes, a designação através do código "E" que lhes foi atribuído pela Diretiva 2009/35/CE.

(4) Por forma a especificar a composição quantitativa das substâncias ativas de um medicamento veterinário imunológico, importa sempre que possível especificar o número de organismos, o teor específico de proteínas, a massa, o número de unidades internacionais (UI) ou de unidades de atividade biológica por unidade de dose ou por unidade de volume, e, no que respeita ao adjuvante ou aos constituintes dos excipientes, a massa ou volume de cada um, tomando em devida consideração os elementos constantes da parte IIb.2B.

(5) Caso se encontre definida, deve ser utilizada a unidade internacional de atividade biológica.

(6) As unidades de atividade biológica relativamente às quais não haja dados publicados devem ser expressas por forma a referir inequivocamente a atividade dos ingredientes, por exemplo através da referência à quantidade determinada pelo teste de potência ou de titulação do produto final.

(7) A composição deve ser indicada em quantidades mínimas e, se for caso disso, em quantidades máximas.

IIIb.2A2. **Desenvolvimento de medicamentos**

(1) Deve ser apresentada uma justificação que inclua, entre outros elementos:

a) A escolha da composição e dos componentes, em especial no que respeita às funções previstas e às respetivas concentrações;

b) A inclusão de um conservante na composição;

c) o acondicionamento primário e a adequação do recipiente e do sistema de fecho utilizados para a conservação e utilização do produto acabado. Deve ser apresentado um estudo da interação entre o produto acabado e o acondicionamento primário, caso se considere possível uma tal interação, especialmente no que respeita às preparações injetáveis;

d) Outro acondicionamento eventualmente existente e acondicionamento secundário, se pertinente;

e) As dimensões das embalagens propostas em função da via de administração proposta, da posologia e das espécies-alvo;

f) Qualquer eventual hiperdosagem na formulação, a fim de garantir uma potência mínima ou teor mínimo de antigénio no final do prazo de validade, com a respetiva fundamentação;

g) A seleção do processo de fabrico da substância ativa e do produto acabado;

h) Uma análise das diferenças entre o(s) processo(s) de fabrico utilizado(s) para produzir os lotes utilizados em ensaios clínicos e o processo descrito no pedido de autorização de introdução no mercado;

i) quando se recomenda a utilização de um teste complementar com o produto acabado (por exemplo, um teste de diagnóstico), devem ser fornecidas informações pertinentes sobre o teste.

(2) Esta justificação deve ser apoiada por dados científicos no domínio do desenvolvimento de medicamentos.

IIIb.2B. **Descrição do método de fabrico**

(1) A descrição do método de fabrico que acompanha o pedido de autorização de introdução no mercado, por força do artigo 8.º, deve ser redigida por forma a descrever adequadamente a natureza das operações efetuadas, incluindo a identificação das etapas principais do processo de produção.

(2) A descrição do processo de fabrico deve incluir, no mínimo:

a) A menção das diversas fases de fabrico (incluindo a produção do antigénio e os processos de purificação) acompanhada de um fluxograma do processo, por forma que se possa apreciar a reprodutibilidade do processo de fabrico, bem como os riscos de efeitos adversos nos produtos acabados, como a contaminação microbiológica;

b) No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as medidas adotadas para garantir a homogeneidade e uniformidade de cada lote do produto acabado. Devem ser fornecidas informações sobre a forma como um lote é definido e sobre a(s) dimensão(ões) comercial(ais) proposta(s) do lote;

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

d) Informações sobre o processo de mistura, incluindo dados quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, incluindo um exemplo para um lote de produção representativo;

e) Uma lista dos controlos durante o fabrico, incluindo a fase de fabrico em que são realizados;

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

(3) Salvo justificação em contrário, deve descrever-se e documentar-se a validação de todos os métodos de controlo utilizados no processo de fabrico, devendo também ser fornecidos os respetivos resultados. Deve demonstrar-se a validação das etapas principais do processo de produção, bem como a validação do processo de produção na sua globalidade, com indicação dos resultados obtidos em três lotes consecutivos produzidos pelo método descrito.

IIIb.2C. **Produção e controlo dos materiais de base**

(1) Para efeitos da presente parte, entende-se por "materiais de base" o conjunto de componentes utilizados na produção do medicamento veterinário imunológico.

(2) Os sistemas adjuvantes prontos a utilizar disponíveis no mercado designados por uma marca e os meios de cultura utilizados para a produção da substância ativa constituídos por vários componentes são considerados um só material de base. No entanto, se as autoridades considerarem que tal informação é importante para determinar a qualidade do produto acabado e eventuais riscos que possam surgir, deve indicar-se a composição qualitativa e quantitativa.

(3) Se, na preparação destes meios de cultura ou sistemas adjuvantes, forem utilizadas matérias de origem animal, deve indicar-se a espécie animal e o tecido em causa, devendo demonstrar-se a conformidade com as monografias pertinentes, incluindo as monografias gerais e os capítulos gerais da Farmacopeia Europeia.

(4) O requerente deve fornecer documentação que demonstre que os materiais de base, incluindo materiais para semente, células semente, lotes de soro e outras matérias provenientes de espécies animais relevantes em termos de transmissão de EET, e o fabrico do medicamento veterinário cumprem os requisitos da Norma Orientadora sobre a minimização do risco de transmissão de agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos para uso humano e veterinário, bem como os requisitos da monografia correspondente da Farmacopeia Europeia. Para demonstrar a observância dessas disposições, podem ser utilizados certificados de conformidade emitidos pela Direção Europeia da Qualidade dos Medicamentos e Cuidados de Saúde.

(5) O processo deve incluir as especificações, informações sobre os testes a efetuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes de materiais de base e os resultados obtidos num lote relativamente a todos os constituintes utilizados, e deve ser apresentado em conformidade com os requisitos da presente parte.

(6) Devem ser apresentados certificados de análise dos materiais de base, a fim de demonstrar o cumprimento da especificação definida.

(7) As matérias corantes devem observar sempre os requisitos da Diretiva 2009/35/CE.

(8) A utilização de antibióticos durante a produção e a inclusão de conservantes na composição do produto acabado devem ser justificadas em conformidade com a Farmacopeia Europeia.

(9) Para excipientes novos, ou seja, excipientes utilizados pela primeira vez na União num medicamento veterinário ou através de uma nova via de administração, devem ser fornecidos dados pormenorizados sobre o fabrico, a caracterização e os controlos, com referências a dados de segurança que os apoiem, tanto clínicos como não clínicos. No que respeita às matérias corantes, as declarações de conformidade referidas na parte II.2C2, n.os 3 e 4, devem ser consideradas suficientes.

IIIb.2C1. **Materiais de base constantes das farmacopeias**

(1) As monografias da Farmacopeia Europeia são aplicáveis a todos os materiais de base que dela constem, salvo apresentação de uma justificação adequada.

(2) No que se refere às restantes substâncias, cada Estado-Membro pode requerer a observância da respetiva farmacopeia no que respeita aos medicamentos fabricados no seu próprio território.

(3) A descrição dos métodos de análise pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

(4) Os testes de rotina a efetuar em cada lote de materiais de base devem ser os especificados no pedido de autorização de introdução no mercado. Caso se utilizem testes que não constem da farmacopeia, deve comprovar-se que os materiais de base observam os critérios de qualidade da mesma.

(5) Caso a especificação ou outras disposições constantes de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um Estado-Membro não sejam suficientes para garantir a qualidade da substância, as autoridades competentes podem solicitar especificações mais adequadas ao requerente da autorização de introdução do medicamento no mercado. As autoridades competentes devem informar as autoridades responsáveis pela farmacopeia em causa da alegada insuficiência.

IIIb.2C2. **Materiais de base que não constam de qualquer farmacopeia**

IIIb.2C2.1. **Materiais de base de origem biológica**

(1) A descrição deve assumir a forma de monografia.

(2) Sempre que possível, a produção de vacinas deve assentar num sistema de lote semente e em células semente estabelecidas. No que respeita à produção de medicamentos veterinários imunológicos que consistam em soros, deve indicar-se a origem, o estado de saúde e o estado imunológico dos animais de que provêm; devem ser utilizados agregados bem definidos de material de origem.

(3) A origem, incluindo a região geográfica, e o historial dos materiais de base devem ser descritos e documentados.

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

(5) Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados (OGM), a parte do pedido relativa à qualidade deve igualmente ser acompanhada dos documentos exigidos em conformidade com a Diretiva 2001/18/CE.

(6) Devem testar-se os materiais para semente, incluindo as células semente e o soro não tratado para a produção de antissoros, por forma a determinar a sua identidade, e deve demonstrar-se a ausência de agentes estranhos de acordo com a Farmacopeia Europeia.

(7) Devem ser apresentadas informações sobre todas as substâncias de origem biológica utilizadas em qualquer fase do processo de fabrico. As informações a comunicar incluem os seguintes elementos:

a) A descrição detalhada da origem dos materiais;

b) Informações sobre qualquer processamento, purificação e inativação utilizados, incluindo dados sobre a validação desses processos e dos controlos durante a produção;

c) Informações sobre os eventuais testes de contaminação efetuados em cada lote da substância.

(8) Caso se detete ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser rejeitados ou transformados para reduzir o risco de presença com um tratamento validado. Caso, após o tratamento, se detete ou suspeite da presença de agentes estranhos, os materiais em questão devem ser utilizados apenas se o tratamento ulterior do produto assegurar a sua eliminação e/ou inativação; dever-se-á comprovar a eliminação e/ou inativação dos referidos agentes estranhos.

(9) Caso se utilizem células semente, deve demonstrar-se que as características celulares permanecem inalteradas até ao nível de passagem mais elevado utilizado na produção.

(10) No que respeita às vacinas vivas atenuadas, deve fornecer-se a confirmação da estabilidade das características de atenuação da semente. A menos que uma característica específica esteja associada à atenuação (por exemplo, marcador genético, estabilidade térmica), tal é geralmente conseguido através da ausência de reversão à virulência na espécie-alvo.

(11) Se requerido, fornecer-se-ão amostras dos materiais de base ou reagentes biológicos utilizados nos procedimentos de ensaio, a fim de que as autoridades competentes possam diligenciar no sentido de que se efetuem testes de verificação.

IIIb.2C2.2. **Materiais de base de origem não biológica**

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

a) A denominação do material de base, em conformidade com a parte IIIb.2A1, n.º 3, e eventuais sinónimos comerciais ou científicos;

b) A descrição do material de base, em forma análoga à utilizada no elemento descritivo da Farmacopeia Europeia;

c) A função do material de base;

d) Os métodos de identificação;

e) Devem especificar-se quaisquer precauções especiais eventualmente necessárias durante o armazenamento dos materiais de base, bem como, se necessário, o prazo de validade.

IIIb.2D. **Testes de controlo no decurso do processo de fabrico**

(1) O processo deve incluir elementos relativos aos testes de controlo efetuados nas fases intermédias do fabrico, a fim de assegurar a uniformidade do processo de fabrico e do produto final. Devem ser estabelecidas especificações para cada teste de controlo e devem ser descritos os métodos analíticos. Salvo justificação em contrário, deve ser fornecida a validação dos testes de controlo para os parâmetros considerados críticos para o processo de fabrico.

(2) No que respeita às vacinas que envolvam inativação ou purificação, estes processos devem ser testados em cada ciclo de produção, assim que possível após a conclusão da inativação ou purificação e após a neutralização, se for o caso, mas antes da fase de produção seguinte.

(3) Em conformidade com as disposições da Diretiva 2010/63/UE e a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou Outros Fins Científicos, os ensaios devem ser realizados de modo a utilizarem o menor número possível de animais e causarem o mínimo de dor, sofrimento, angústia ou lesões permanentes. Se disponível, deve ser utilizado um teste *in vitro* alternativo se tal conduzir à substituição ou redução da utilização de animais ou à redução do sofrimento.

IIIb.2E. **Testes de controlo do produto acabado**

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

(2) Caso existam monografias adequadas e se recorra a procedimentos de ensaio e limites não referidos nas monografias da Farmacopeia Europeia, ou, caso dela não constem, da farmacopeia de um Estado-Membro, deve comprovar-se que o produto acabado, caso fosse testado em conformidade com as referidas monografias, satisfaria os requisitos de qualidade da referida farmacopeia para a forma farmacêutica em questão. O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os testes efetuados em amostras representativas de cada lote de produto acabado e indicar a frequência dos testes efetuados na vacina a granel final, em vez dos testes efetuados nos lotes preparados a partir da mesma. Devem indicar-se e justificar-se os limites para a aprovação. Deve apresentar-se a validação dos testes de controlo efetuados no produto acabado.

(3) Devem ser fornecidas informações relativas ao estabelecimento e à substituição do material de referência. Se tiver sido utilizada mais do que uma substância de referência, deve ser apresentado um historial de qualificação que descreva a forma como a relação entre as diferentes substâncias foi mantida.

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

(5) Em conformidade com as disposições da Diretiva 2010/63/UE e a Convenção Europeia sobre a Proteção dos Animais Vertebrados Utilizados para Fins Experimentais ou Outros Fins Científicos, os ensaios devem ser realizados de modo a utilizarem o menor número possível de animais e causarem o mínimo de dor, sofrimento, angústia ou lesões permanentes. Se disponível, deve ser utilizado um teste *in vitro* alternativo se tal conduzir à substituição ou redução da utilização de animais ou à redução do sofrimento.

(6) Características gerais do produto acabado

Os testes das características gerais abrangem, caso aplicável, o aspeto e os testes físicos ou químicos, como a condutividade, o pH, a viscosidade, etc. O requerente deve estabelecer, para cada uma destas características, especificações e limites de tolerância adequados.

(7) Identificação da(s) substância(s) ativa(s)

Sempre que necessário, efetuar-se-á um teste específico de identificação. Quando apropriado, o teste de identificação pode ser combinado com o teste de titulação ou de potência dos lotes.

(8) Titulação ou potência dos lotes

Deve proceder-se a uma quantificação da substância ativa em cada lote, a fim de demonstrar que a respetiva potência ou titulação permite garantir a sua segurança e eficácia.

(9) Identificação e doseamento de adjuvantes

Dever-se-á verificar no produto acabado a quantidade e natureza do adjuvante e seus componentes, salvo justificação em contrário.

(10) Identificação e doseamento dos componentes do(s) excipiente(s)

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

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

(11) Testes de esterilidade e pureza

No caso de medicamentos administrados por via parentérica, é necessário demonstrar a ausência de agentes estranhos (bactérias, micoplasma, fungos e endotoxinas bacterianas, se pertinente) de acordo com a Farmacopeia Europeia. No caso de medicamentos não líquidos e não administrados por via parentérica, quando devidamente justificado, pode ser aceitável o cumprimento de um limite máximo de carga microbiana em vez do teste de esterilidade.

Efetuar-se-ão testes adequados para demonstrar a ausência de contaminação por agentes estranhos ou outras substâncias, consoante a natureza do medicamento veterinário imunológico, o método e as condições de fabrico. Deve ser utilizada uma abordagem baseada no risco para demonstrar a ausência de agentes estranhos, conforme descrito na Farmacopeia Europeia.

(12) Humidade residual

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

(13) Volume de enchimento

Efetuar-se-ão ensaios adequados para demonstrar o volume de enchimento correto.

IIIb.2F. **Uniformidade dos lotes**

Por forma a garantir a uniformidade dos vários lotes em termos de qualidade do produto e para demonstrar a conformidade com as especificações, deve ser fornecido um protocolo completo de três lotes consecutivos representativos da produção de rotina, com os resultados de todos os testes realizados durante a produção e no produto acabado. Os dados relativos à uniformidade obtidos com associações de produtos podem ser utilizados para os produtos derivados que contenham um ou mais componentes idênticos.

IIIb.2G. **Ensaios de estabilidade**

(1) Os ensaios de estabilidade abrangem a estabilidade da substância ativa e do produto acabado, incluindo o(s) solvente(s), se relevante.

(2) Devem ser descritos os ensaios realizados para determinar o prazo de validade, as condições de conservação recomendadas e as especificações no fim do prazo de validade propostos para a substância ativa e para o produto acabado. Os referidos ensaios devem ser sempre em tempo real.

Se os produtos intermédios obtidos nas várias fases do processo de fabrico forem conservados, as condições e a duração previstas da conservação devem ser adequadamente justificadas com base nos dados de estabilidade disponíveis.

(3) Os ensaios de estabilidade do produto acabado efetuar-se-ão em, pelo menos, três lotes representativos produzidos em conformidade com o processo de produção descrito e em produtos conservados no recipiente final; os ensaios incluirão testes de estabilidade biológica e físico-química do produto acabado efetuados a intervalos regulares, até três meses além do final do prazo de validade evocado.

(4) As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de conservação recomendadas. Os resultados obtidos durante o estudo de estabilidade devem ser tidos em conta na definição das especificações de formulação e aprovação adequadas para assegurar a conformidade do produto com o prazo de validade evocado.

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

(6) Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da administração ou administrado na água de abeberação, 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.

(7) Os dados de estabilidade obtidos com associações de produtos podem ser utilizados em situações devidamente justificadas para os produtos derivados que contenham um ou mais componentes idênticos.

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

(9) Deve comprovar-se a eficácia de quaisquer sistemas de conservação.

(10) Poderá ser suficiente fornecer informação sobre a eficácia de conservantes utilizados noutros medicamentos veterinários imunológicos semelhantes do mesmo fabricante.

(11) Se as substâncias ativas forem conservadas, as condições e a duração previstas da conservação devem ser definidas com base nos dados de estabilidade. Estes dados podem ser obtidos quer através do ensaio das próprias substâncias ativas quer através de ensaios adequados do produto acabado.

IIIb.2H. **Outras informações**

Podem ser incluídas no processo informações relacionadas com a qualidade do medicamento veterinário imunológico não abrangidas na presente secção.

IIIb.3. **PARTE 3: Documentação relativa à segurança (ensaios de segurança e de resíduos)**

IIIb.3A. **Requisitos gerais**

(1) A documentação relativa à segurança deve ser adequada para avaliar:

a) A segurança do medicamento veterinário imunológico quando administrado às espécies-alvo, bem como quaisquer eventuais efeitos indesejáveis suscetíveis de serem observados nas condições de utilização propostas; os efeitos indesejáveis devem ser confrontados com os benefícios potenciais do medicamento;

b) Os potenciais efeitos nocivos para os seres humanos dos resíduos do medicamento veterinário ou substância presentes em géneros alimentícios provenientes de animais tratados;

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

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

(2) Os estudos pré-clínicos devem ser realizados em conformidade com os requisitos das boas práticas de laboratório (BPL).

Podem ser aceites estudos não BPL no caso de estudos em espécies não visadas, bem como estudos que avaliem as propriedades imunológicas, biológicas ou genéticas das estirpes utilizadas na vacina, em condições adequadamente controladas. Será necessário justificar a existência de outros desvios.

(3) Todos os ensaios de segurança devem ser efetuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado devidamente analisado, estabelecido por escrito antes do início do ensaio. O bem-estar dos animais submetidos ao ensaio deve ser objeto de controlo veterinário e inteiramente analisado aquando da elaboração do protocolo de ensaio e durante todo o período de duração do ensaio.

(4) Requerer-se-ão procedimentos escritos sistemáticos e preestabelecidos nos domínios da organização, execução, recolha de dados, documentação e verificação dos ensaios de segurança.

(5) Os ensaios clínicos (ensaios de campo) devem ser realizados em conformidade com princípios estabelecidos de boa prática clínica (BPC). Será necessário justificar a existência de quaisquer desvios.

(6) Os estudos de segurança devem estar em conformidade com os requisitos pertinentes da Farmacopeia Europeia. Será necessário justificar a existência de quaisquer desvios.

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

(8) Para os ensaios laboratoriais descritos nas secções B.1, B.2 e B.3, a dose do medicamento veterinário deve conter a titulação, o teor de antigénios ou a potência máximos. Se necessário, a concentração do antigénio pode ser ajustada, a fim de atingir a dose requerida.

(9) Deve demonstrar-se a segurança de um medicamento veterinário imunológico em cada categoria de cada espécie-alvo a que se destine no que respeita a cada via e modo de administração recomendados e com o calendário de administração proposto. Se cientificamente justificado, é possível utilizar o cenário mais desfavorável para a via e o modo de administração.

(10) No caso dos medicamentos veterinários imunológicos que consistam em organismos vivos, estão incluídos requisitos especiais na secção B.6.

(11) Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados em conformidade com os requisitos aplicáveis aos estudos pré-clínicos e ensaios clínicos descritos na parte IIIb.4B, n.º 4, e na parte IIIb.4C, n.º 3.

IIIb.3B. **Estudos pré-clínicos**

(1) Segurança da administração de uma dose

O medicamento veterinário imunológico deve ser administrado na dose e através de todas as vias e modos de administração recomendados a animais de todas as espécies e categorias pertinentes (por exemplo, idade mínima, fêmeas grávidas, se for o caso) a que se destina.

Os animais devem ser observados e examinados diariamente no que respeita a sinais de reações sistémicas e locais até que não sejam previsíveis reações; em qualquer caso, este período nunca será inferior a 14 dias após a administração. Se adequado, os estudos em causa devem abranger exames necrópsicos macroscópicos e microscópicos pormenorizados do local de injeção. Registar-se-ão dados relativos a outros critérios objetivos, como medições da temperatura retal e do rendimento.

Este estudo pode fazer parte do estudo por dose repetida previsto no ponto 3, ou ser omitido caso os resultados do estudo de sobredosagem previsto no ponto 2 não revelem quaisquer sinais importantes de reações sistémicas ou locais. Se omitido, as reações sistémicas ou locais observadas no estudo de sobredosagem devem ser tomadas como base para descrever a segurança do medicamento no resumo das características do medicamento.

(2) Segurança da administração única de uma sobredosagem

O estudo de sobredosagem é obrigatório apenas para os medicamentos veterinários imunológicos vivos.

Deve ser administrada uma sobredosagem do medicamento veterinário imunológico, normalmente composta por dez doses, aos animais das categorias mais sensíveis das espécies-alvo através de cada uma das vias e modos de administração recomendados, a menos que se justifique selecionar a mais sensível de várias vias idênticas. No caso de medicamentos veterinários imunológicos injetáveis, as doses e via(s) e modo(s) de administração devem ser escolhidos de modo a ter em conta o volume máximo que pode ser administrado num único local de injeção.

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

Se adequado, os estudos em causa devem abranger exames necrópsicos macroscópicos e microscópicos pormenorizados do local de injeção, caso não tenham sido efetuados ao abrigo do ponto 1.

(3) Segurança da administração repetida de uma dose

No caso de medicamentos veterinários imunológicos que devam ser administrados mais de uma vez, no âmbito do esquema básico de administração, é necessário efetuar um estudo da administração repetida de uma dose para revelar quaisquer reações adversas induzidas pela referida administração.

O ensaio deve efetuar-se nas categorias mais sensíveis das espécies-alvo (determinadas raças ou idades, por exemplo), através de cada via e modo de administração recomendados.

O número de administrações não deve ser inferior ao número máximo recomendado; no caso das vacinas, há que ter em conta o número de administrações para a vacinação primária e a primeira revacinação.

O intervalo entre administrações pode ser mais curto do que o indicado no resumo das características do medicamento. O intervalo escolhido deve ser justificado no que respeita às condições de utilização propostas.

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

(4) Exame da função reprodutora

Ponderar-se-á o exame da função reprodutora caso o medicamento veterinário imunológico se destine a ser utilizado ou possa ser utilizado em fêmeas grávidas ou aves poedeiras e caso haja dados sugestivos de que os materiais de base de que o produto provém possam constituir um fator de risco potencial.

A função reprodutora dos machos e das fêmeas grávidas e não grávidas será investigada com a dose recomendada e pela via e modo de administração mais sensíveis.

No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos recomendados para utilização em fêmeas grávidas, o exame da função reprodutora deve incidir sobre a segurança da administração durante todo o período de gestação ou durante um período específico de gestação tendo em conta a utilização prevista do produto.

O período de observação deve prolongar-se até à parição para investigar os possíveis efeitos nocivos na descendência, incluindo os efeitos teratogénicos e abortivos.

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

(5) Exame de funções imunológicas

Caso o medicamento veterinário imunológico possa afetar a resposta imunológica do animal vacinado ou da sua descendência, devem efetuar-se testes adequados das funções imunológicas.

(6) Requisitos especiais aplicáveis às vacinas vivas

(1) Disseminação da estirpe utilizada na vacina

Deve investigar-se a transmissão da estirpe utilizada na vacina dos animais-alvo vacinados para os não vacinados recorrendo à via de administração recomendada mais suscetível de a ela conduzir. Além disso, pode ser necessário investigar a transmissão para espécies não visadas potencialmente muito sensíveis à estirpe utilizada na vacina viva. Deve ser apresentada uma avaliação do número de passagens entre animais suscetíveis de ocorrer em condições normais de utilização e das potenciais consequências.

(2) Disseminação no animal vacinado

Deve verificar-se a presença do organismo nas fezes, urinas, leite, ovos e secreções orais, nasais ou outras, conforme adequado. Além disso, podem ser necessários estudos sobre a disseminação da estirpe utilizada na vacina no corpo do animal, com especial destaque para os locais de eleição da replicação do organismo. No caso de vacinas vivas contra zoonoses, na aceção da Diretiva 2003/99/CE do Parlamento Europeu e do Conselho, destinadas a animais produtores de géneros alimentícios, os estudos em causa devem ter em conta, em especial, a persistência do organismo no local de injeção.

(3) Aumento da virulência

O aumento ou a reversão da virulência devem ser investigados na semente primária. Se esta não estiver disponível em quantidade suficiente, deve examinar-se a semente do nível de passagem menos atenuado utilizado para a produção. A utilização de outra opção de passagem deve ser fundamentada. A primeira vacinação deve ser efetuada pela via e modo de administração que mais provavelmente conduzam a um aumento da virulência indicativo de reversão da virulência. Devem efetuar-se passagens em série através de cinco grupos de animais das espécies-alvo, exceto se se justificar um maior número de passagens ou se o organismo desaparecer mais cedo dos animais testados. Se o organismo não se replicar de modo adequado, devem efetuar-se nas espécies-alvo tantas passagens quanto possível.

(4) Propriedades biológicas da estirpe utilizada na vacina

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

No caso de vacinas que contenham organismos geneticamente modificados vivos, se o produto de um gene estranho estiver incorporado na estirpe como proteína estrutural, deve ser abordado o risco de alteração do tropismo ou da virulência da estirpe e, se necessário, devem ser realizados testes específicos.

(5) Recombinação ou rearranjo genómico das estirpes

Deve ser avaliada a probabilidade de recombinação ou rearranjo genómico com as estirpes de campo ou outras, sendo necessário analisar as consequências de tais eventos.

(7) Segurança do utilizador

Esta secção deve incluir uma análise dos efeitos apontados nas partes IIIb.3A a IIIb.3B, estabelecendo uma correlação entres esses efeitos e o tipo e dimensão da exposição humana ao produto, tendo em vista a formulação de advertências adequadas ao utilizador e outras medidas de gestão dos riscos.

A segurança do utilizador deve ser abordada em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

(8) Interações

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

IIIb.3C. **Ensaios clínicos**

Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos pré-clínicos devem ser complementados por dados provenientes de ensaios clínicos, utilizando lotes representativos do processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado. A segurança e a eficácia podem ser investigadas nos mesmos ensaios clínicos.

IIIb.3D. **Avaliação do risco ambiental**

(1) Deve ser efetuado um estudo do risco ambiental, a fim de avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário e determinar os riscos associados a tais efeitos. A avaliação deve identificar igualmente as eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

(2) Esta avaliação envolve duas fases. A primeira fase da avaliação é sempre efetuada. As informações respeitantes à avaliação devem ser apresentadas em conformidade com as diretrizes publicadas pela Agência. Devem indicar, nomeadamente, a possível exposição do ambiente ao medicamento e o nível de risco associado a essa exposição, tomando em conta, em especial, os seguintes aspetos:

a) As espécies visadas e o padrão de utilização proposto;

b) A via e o modo de administração, nomeadamente o provável grau de penetração direta do medicamento no sistema ambiental;

c) A possível excreção ou secreção do medicamento e das suas substâncias ativas para o ambiente pelos animais tratados; a persistência em tais excreções ou secreções;

d) A eliminação do medicamento não utilizado ou dos seus resíduos.

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

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

(5) No caso das vacinas de ADN, uma preocupação de segurança específica é o potencial risco de migração do ADN para tecidos gonadais, bem como a potencial transferência de ADN para células da linha germinal de animais machos e fêmeas vacinados e, portanto, a potencial transmissão para a descendência. O requerente deve avaliar e analisar os riscos potenciais que esses medicamentos veterinários imunológicos podem representar para a saúde humana e para o ambiente (incluindo plantas e animais). Se forem identificados riscos potenciais, efetuar-se-ão investigações sobre o impacto da vacina, dependendo da sua utilização em animais de companhia ou em animais produtores de géneros alimentícios, a fim de fornecer informações sobre este ponto.

IIIb.3E. **Avaliação necessária no caso dos medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados**

(1) Quando se trate de medicamentos veterinários que contenham ou sejam constituídos por organismos geneticamente modificados (OGM), o pedido deve ainda ser acompanhado dos documentos previstos no artigo 2.º e na parte C da Diretiva 2001/18/CE, bem como nas diretrizes específicas em matéria de OGM.

(2) Os potenciais efeitos adversos para a saúde humana e para o ambiente, que podem ocorrer através da transferência de genes de OGM para outros organismos ou resultar de modificações genéticas, devem ser rigorosamente avaliados caso a caso. O objetivo dessa avaliação do risco ambiental é identificar e avaliar os potenciais efeitos adversos diretos e indiretos, imediatos ou retardados do OGM na saúde humana e no ambiente (incluindo plantas e animais), devendo ser realizada em conformidade com os princípios estabelecidos no anexo II da Diretiva 2001/18/CE.

IIIb.3F. **Ensaios de resíduos a incluir nos estudos pré-clínicos**

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

(2) Caso sejam utilizados antibióticos, adjuvantes, conservantes ou qualquer outro excipiente no fabrico de medicamentos veterinários imunológicos destinados a animais produtores de géneros alimentícios e/ou estes sejam incluídos na formulação final, dever-se-á atender à possível exposição dos consumidores a resíduos nos géneros alimentícios derivados de animais tratados e à observância da legislação relativa aos LMR. Devem ser abordadas as implicações para a segurança dos consumidores decorrentes da sua potencial presença no produto acabado.

(3) No caso de vacinas vivas contra doenças zoonóticas bem estabelecidas, para além dos estudos de disseminação, pode ser necessária a determinação de organismos residuais da vacina no local de injeção. Se necessário, devem investigar-se os efeitos dos referidos resíduos.

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

IIIb.4. ***PARTE 4: Documentação relativa à eficácia (estudos pré-clínicos e ensaios clínicos)***

IIIb.4A. **Requisitos gerais**

(1) Há que respeitar os seguintes requisitos gerais:

a) Os estudos de eficácia devem estar em conformidade com os requisitos gerais da Farmacopeia Europeia. Será necessário justificar a existência de quaisquer desvios;

b) O parâmetro primário em que se baseia a determinação da eficácia tem de ser definido pelo investigador no momento da conceção do estudo e não pode ser alterado após a conclusão do estudo;

c) A análise estatística planeada deve ser descrita em pormenor nos protocolos do estudo;

d) A escolha dos antigénios ou das estirpes utilizadas na vacina deve ser fundamentada com base em dados epizoológicos;

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

(2) Em geral, os estudos pré-clínicos devem ser confirmados por ensaios de campo.

Quando os estudos pré-clínicos confirmarem plenamente as alegações apresentadas no resumo das características do medicamento, não são necessários ensaios de campo.

Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos pré-clínicos devem ser complementados por dados provenientes de ensaios clínicos, utilizando lotes representativos do processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado. A segurança e a eficácia podem ser investigadas nos mesmos ensaios clínicos.

(3) Todos os ensaios devem ser apresentados com o pormenor suficiente para que possam ser devidamente avaliados pelas autoridades competentes. Deve demonstrar-se a validade de todas as técnicas utilizadas no ensaio.

(4) Devem ser especificados todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis:

a) Deve demonstrar-se a eficácia de um medicamento veterinário imunológico em cada categoria de cada espécie-alvo a que se destine no que respeita a cada via e modo de administração recomendados e com o calendário de administração proposto. Salvo justificação em contrário, deve determinar-se o início e a duração da proteção, e esta informação deve ser apoiada por dados gerados em ensaios.

b) Se for o caso, deve avaliar-se adequadamente a influência de anticorpos adquiridos passivamente através da mãe na eficácia das vacinas, quando administradas a animais numa idade em que a imunidade adquirida através da mãe ainda esteja presente.

c) Deve demonstrar-se a eficácia de todos os componentes de medicamentos veterinários imunológicos multivalentes ou combinados. Caso se recomende a administração combinada ou simultânea do medicamento com outro medicamento veterinário, deve demonstrar-se a eficácia da associação por meio de estudos adequados. Devem descrever-se quaisquer interações conhecidas com outros medicamentos veterinários.

d) Sempre que um produto se integre num esquema de vacinação recomendado pelo requerente, deve comprovar-se o efeito de iniciação ou potenciação ou o contributo do medicamento veterinário imunológico para a eficácia do esquema global.

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

f) No que respeita aos medicamentos veterinários imunológicos utilizados para fins de diagnóstico, o requerente deve especificar o modo como devem ser interpretadas as reações ao produto.

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

IIIb.4B. **Estudos pré-clínicos**

(1) Em princípio, a demonstração da eficácia deve envolver um teste de provocação em condições laboratoriais bem controladas através da administração do medicamento veterinário imunológico ao animal-alvo nas condições de utilização recomendadas. As condições em que o teste de provocação decorrerá devem tanto quanto possível refletir as condições naturais de infeção. Devem ser fornecidas informações pormenorizadas sobre a estirpe utilizada neste teste, especificando a sua relevância.

(2) No caso das vacinas vivas, o produto utilizado nos ensaios de eficácia deve ser retirado dos lotes com a titulação ou potência mínima. Para os restantes medicamentos, deve utilizar-se o produto proveniente de lotes com o teor ativo mínimo ou potência esperado no final do período de validade, salvo justificação em contrário.

(3) Se possível, deve ser especificado e documentado o mecanismo imunológico (celular/humoral, classes locais/gerais de imunoglobulinas) desencadeado pela administração do medicamento veterinário imunológico aos animais-alvo através da via de administração recomendada.

(4) Para cada estudo pré-clínico, devem apresentar-se os elementos que se seguem:

a) Resumo;

b) Declaração de conformidade com as boas práticas de laboratório para estudos pré-clínicos, se aplicável;

c) Denominação do organismo que efetuou os estudos;

d) Protocolo experimental pormenorizado, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados, e informações como a espécie ou raça dos animais, categorias de animais, origem dos mesmos, sua identificação e número, condições em que foram instalados e alimentados (referindo designadamente a ausência de quaisquer microrganismos patogénicos e/ou anticorpos específicos e a natureza e quantidade dos aditivos eventualmente presentes na sua alimentação), a dose, via, calendário e datas de administração, bem como a descrição e justificação dos métodos estatísticos utilizados;

e) No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo ou não foram sujeitos a tratamento;

f) No que respeita aos animais tratados, se for o caso, indicação sobre se receberam o produto ensaiado ou outro produto autorizado na União;

g) Todas as observações e resultados gerais e individuais obtidos (bem como médias e desvios-padrão), favoráveis ou desfavoráveis. Os dados devem ser apresentados com o pormenor suficiente para que possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. Os dados individuais devem ser apresentados em tabelas. A título explicativo ou ilustrativo, os resultados podem ser acompanhados de reproduções de registos, fotomicrografias, etc.;

h) Natureza, frequência e duração das reações adversas observadas;

i) Número de animais retirados prematuramente dos estudos e respetivos motivos;

j) Análise estatística dos resultados, caso tal seja necessário para o programa de ensaios, e a variância dos dados;

k) Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;

l) Todas as informações relativas aos medicamentos veterinários (para além do medicamento estudado) cuja administração foi necessária no decurso do estudo;

m) Outras observações e desvios em relação ao protocolo e eventual impacto nos resultados;

n) Análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

IIIb.4C. **Ensaios clínicos**

(1) Salvo justificação em contrário, os resultados dos estudos pré-clínicos devem ser complementados por dados provenientes de ensaios de campo, utilizando lotes representativos do processo de fabrico descrito no pedido de autorização de introdução no mercado. A segurança e a eficácia podem ser investigadas no mesmo ensaio de campo.

(2) Caso os ensaios pré-clínicos não comprovem eficácia, podem ser eventualmente aceitáveis apenas os resultados de ensaios de campo.

(3) As informações sobre os ensaios de campo devem ser suficientemente pormenorizadas para permitir uma apreciação objetiva. Devem incluir o seguinte:

a) Resumo;

b) Declaração de conformidade com as boas práticas clínicas;

c) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;

d) Local e data de administração, código de identificação associado ao nome e morada do proprietário do(s) animal(ais);

e) Especificação do protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos, aparelhagem e materiais utilizados, e informações como a via e o modo de administração, o calendário da administração, a dose, as categorias de animais, a duração da observação, a resposta serológica e outras investigações efetuadas nos animais após a administração;

f) No que respeita aos animais de controlo, indicação sobre se receberam um placebo, um produto concorrente ou não foram sujeitos a tratamento;

g) Identificação dos animais tratados e de controlo (coletiva ou individual, conforme adequado), designadamente: espécies, raças ou variedades, idade, peso, sexo e estado fisiológico;

h) Breve descrição do método de criação e alimentação, com indicação da natureza e quantidade de quaisquer aditivos presentes na alimentação animal;

i) Todos os elementos relativos às observações, rendimentos e resultados (incluindo médias e desvios-padrão); caso se tenha procedido a testes e medições individuais, devem apresentar-se os dados individuais;

j) Análise estatística dos resultados, caso tal seja necessário para o programa de ensaios, e a variância dos dados;

k) Todas as observações e resultados dos estudos, favoráveis ou desfavoráveis, com indicação de todas as observações e resultados dos ensaios objetivos de atividade necessários para a avaliação do medicamento; devem especificar-se as técnicas utilizadas e a importância de eventuais variações nos resultados deve ser explicada;

l) Efeitos no rendimento dos animais;

m) Número de animais retirados prematuramente dos ensaios e respetivos motivos;

n) Natureza, frequência e duração das reações adversas observadas;

o) Ocorrência e evolução de qualquer doença intercorrente;

p) Informações completas sobre os medicamentos (exceto o objeto de estudo) administrados prévia ou concomitantemente com o medicamento testado ou durante o período de observação; indicações sobre quaisquer interações observadas;

q) Outras observações e desvios em relação ao protocolo e eventual impacto nos resultados;

r) Análise objetiva dos resultados obtidos que conduza a conclusões quanto à segurança e eficácia do medicamento.

SECÇÃO IV

REQUISITOS APLICÁVEIS A PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO ESPECÍFICOS

IV.1. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários genéricos**

IV.1.1. Os pedidos apresentados com base no artigo 18.º (medicamentos veterinários genéricos) devem conter os dados referidos nas partes 1 e 2 da secção II do presente anexo. Se necessário, nos termos do artigo 18.º, n.º 7, deve ser incluída uma avaliação do risco ambiental. Além disso, o processo deve conter dados que demonstrem que o medicamento tem a mesma composição qualitativa e quantitativa na(s) substância(s) ativa(s) e a mesma forma farmacêutica que o medicamento de referência; além de dados comprovativos da bioequivalência com este último, ou uma justificação para tais estudos não terem sido realizados, com referência a diretrizes estabelecidas. Todas as formas farmacêuticas orais de libertação imediata devem ser consideradas como sendo a mesma forma farmacêutica.

No que respeita aos medicamentos veterinários biológicos (incluindo os imunológicos), a abordagem genérica padrão não é, em princípio, considerada adequada, devendo ser seguida uma abordagem híbrida (ver parte IV.2).

IV.1.2. Os relatórios críticos de peritos relativos à segurança e eficácia dos medicamentos veterinários genéricos devem focar, em especial, os seguintes elementos:

a) Os motivos por que se evoca a bioequivalência;

b) Um resumo das impurezas presentes nos lotes da(s) substância(s) ativa(s), bem como no medicamento acabado (e, quando aplicável, os produtos de degradação que surgem durante a conservação), juntamente com uma avaliação dessas impurezas;

c) Uma avaliação dos estudos de bioequivalência ou outras informações que possam sustentar a alegação de bioequivalência em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência;

d) Quaisquer dados suplementares de forma a demonstrar a equivalência das propriedades de segurança e de eficácia dos vários sais, ésteres ou derivados de uma substância ativa autorizada;

e) Uma revisão da avaliação dos riscos para a segurança dos utilizadores, centrada nas diferenças entre o medicamento veterinário genérico e o de referência (por exemplo, composição nos excipientes);

f) Uma revisão da avaliação do risco ambiental, se for caso disso.

IV.1.3. No caso de um pedido referente a um medicamento veterinário genérico que contenha uma substância antimicrobiana, devem ser fornecidas informações sobre o nível de resistência conhecido com base em dados bibliográficos.

IV.1.4. No caso de um medicamento veterinário genérico que contenha uma substância antiparasitária, devem ser fornecidas informações sobre o nível de resistência conhecido com base em dados bibliográficos.

IV.1.5. No que respeita aos medicamentos veterinários genéricos destinados a administração por via intramuscular, subcutânea ou transdérmica, devem ser fornecidos os seguintes dados suplementares:

a) Demonstração da equivalência, ou não, da depleção de resíduos a partir do local de administração, eventualmente fundamentada por estudos adequados da depleção de resíduos;

b) Demonstração da tolerância dos animais visados no local de administração, eventualmente fundamentada por estudos adequados de tolerância nos animais visados.

IV.2. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários híbridos**

IV.2.1. Os pedidos apresentados com base no artigo 19.º (medicamentos veterinários híbridos) dizem respeito a medicamentos veterinários semelhantes a um medicamento veterinário de referência, mas que não satisfazem as condições da definição de medicamento veterinário genérico.

IV.2.2. Para estes pedidos, devem ser fornecidas as seguintes informações:

a) Todos os dados referidos nas partes 1 e 2 da secção II ou III, consoante o caso, do presente anexo;

b) No que diz respeito às partes 3 e 4 do processo, os pedidos podem basear-se em parte nos resultados dos estudos pré-clínicos, de resíduos e de segurança e dos ensaios clínicos pertinentes referentes a um medicamento veterinário de referência já autorizado, e ainda em novos dados. Os novos dados devem incluir uma avaliação dos riscos para a segurança dos utilizadores e uma avaliação do risco ambiental, em conformidade com o artigo 18.º, n.º 7, se for caso disso. Além disso, para os produtos relevantes (por exemplo, antimicrobianos, antiparasitários), deve ser abordado o eventual risco de desenvolvimento de resistência.

IV.2.3. No caso dos medicamentos veterinários biológicos (incluindo os imunológicos), deve fornecido uma análise abrangente de comparabilidade, incluindo a qualidade, a segurança e a eficácia.

IV.2.4. Sempre que se faça referência a dados provenientes de outro medicamento veterinário autorizado, deve justificar-se a utilização e a pertinência desses dados para o novo medicamento.

IV.2.5. A extensão dos novos dados necessários para comprovar a segurança e a eficácia dependerá das características específicas de cada novo medicamento e das suas diferenças em relação ao medicamento veterinário de referência, sendo por isso determinada caso a caso. Devem ser apresentados novos dados pré-clínicos e clínicos para o novo medicamento relativamente a todos os aspetos em que o medicamento veterinário de referência não forneça apoio relevante.

IV.2.6. Se forem realizados novos estudos com lotes de um medicamento veterinário de referência autorizado num país terceiro, o requerente deve demonstrar que o medicamento veterinário de referência foi autorizado em conformidade com requisitos equivalentes aos estabelecidos na União e que são tão semelhantes que podem substituir-se mutuamente nos estudos pré-clínicos ou nos ensaios clínicos.

IV.3. **Pedidos referentes a medicamentos veterinários que contenham associações de substâncias**

IV.3.1. Os pedidos referentes a associações fixas de medicamentos com substâncias ativas individuais que já tenham sido objeto de uma autorização de introdução no mercado de um medicamento veterinário no EEE devem ser apresentados nos termos do artigo 20.º.

Os pedidos referentes a associações fixas de medicamentos que contenham pelo menos uma nova substância ativa que ainda não tenha sido autorizada para um medicamento veterinário no EEE devem ser apresentados nos termos do artigo 8.º.

IV.3.2. No caso dos pedidos apresentados ao abrigo do artigo 20.º, deve ser apresentado um processo completo que inclua as partes 1, 2, 3 e 4.

IV.3.3. Deve ser fornecida uma justificação científica sólida baseada em princípios terapêuticos válidos para a associação das substâncias ativas, incluindo dados clínicos, que demonstre a necessidade e o contributo de todas as substâncias ativas no momento do tratamento.

IV.3.4. Em geral, devem ser fornecidos todos os dados relativos à segurança e eficácia do medicamento de associação fixa, não sendo necessários dados relativos à segurança e eficácia de cada uma das substâncias ativas isoladamente, exceto para clarificar as suas propriedades farmacológicas individuais.

IV.3.5. Se o requerente dispuser de dados suficientemente pormenorizados sobre a segurança e eficácia de uma substância ativa individual conhecida, esses dados poderão ser fornecidos para evitar a necessidade de alguns estudos com a associação fixa ou para contribuir com informações relevantes. Nesse caso, devem igualmente ser investigadas as possíveis interações entre as substâncias ativas.

IV.3.6. A avaliação da segurança do utilizador, a avaliação do risco ambiental, os estudos de depleção de resíduos e os estudos clínicos devem ser efetuados com o medicamento de associação fixa.

IV.3.7. A menos que a omissão se justifique, deve ser fornecido um estudo de segurança do animal-alvo com a formulação final.

IV.4. **Pedidos com base num consentimento informado**

IV.4.1. Os pedidos apresentados com base no artigo 21.º dizem respeito a medicamentos com composição, forma farmacêutica e processo de fabrico (incluindo matérias-primas e materiais de base, parâmetros do processo e locais de fabrico) idênticos aos de medicamentos veterinários já autorizados.

IV.4.2. O processo desses pedidos deve incluir apenas os dados referentes às partes 1A e 1B, conforme descritos no anexo I (pontos 1 a 6.4), desde que o titular da autorização de introdução no mercado do medicamento veterinário já autorizado tenha dado ao requerente o seu consentimento por escrito para se referir ao conteúdo das partes 1C, 2, 3 e 4 do processo desse medicamento. Nesse caso, não é necessário apresentar os relatórios críticos de peritos relativos à qualidade, segurança e eficácia. Juntamente com o seu pedido, o requerente deve apresentar prova do consentimento escrito.

IV.5. **Pedidos com base em dados bibliográficos**

IV.5.1. Para medicamentos veterinários cuja(s) substância(s) ativa(s) tenha(m) tido um "uso veterinário bem estabelecido", como referido no artigo 22.º, com eficácia reconhecida e um nível de segurança aceitável, devem aplicar-se as seguintes regras específicas.

IV.5.2. Deve ser apresentado um processo completo (que inclua as partes 1, 2, 3 e 4). O requerente deve apresentar as partes 1 e 2 de acordo com o presente anexo. No que respeita às partes 3 e 4, deve ser apresentada uma bibliografia científica detalhada, juntamente com informações que demonstrem a ligação adequada entre as referências bibliográficas e o medicamento veterinário, a fim de verificar a segurança e a eficácia. Os dados bibliográficos podem ter de ser complementados por alguma documentação específica do produto, por exemplo avaliações da segurança do utilizador e do risco ambiental, ou por dados de estudos de resíduos para justificar qualquer intervalo de segurança proposto.

IV.5.3. As regras específicas estabelecidas nas partes IV.5.3.1 a IV.5.3.12 são aplicáveis de forma a demonstrar o uso veterinário bem estabelecido.

IV.5.3.1. A fim de demonstrar o uso veterinário bem estabelecido dos componentes dos medicamentos veterinários, há que atender aos seguintes fatores:

a) Período de tempo durante o qual a substância ativa foi regularmente utilizada nas espécies-alvo, utilizando a via de administração e o regime de dose propostos;

b) Aspetos quantitativos da utilização da(s) substância(s) ativa(s), tendo em conta o grau de utilização da(s) substância(s) na prática e o grau de utilização numa base geográfica;

c) Grau de interesse científico na utilização da(s) substância(s) ativa(s) (refletido na literatura científica publicada);

d) Coerência das avaliações científicas.

IV.5.3.2. Podem ser necessários períodos de tempo diferentes para demonstrar o uso bem estabelecido de substâncias ativas diferentes. Em todo o caso, o período de tempo exigido para demonstrar o uso veterinário bem estabelecido de um componente de um medicamento veterinário não deve ser inferior a 10 anos após a primeira utilização sistemática e documentada dessa substância como medicamento veterinário na União.

IV.5.3.3. O uso veterinário não significa exclusivamente o uso como medicamento veterinário autorizado. O uso veterinário bem estabelecido refere-se ao uso para uma finalidade terapêutica específica nas espécies-alvo.

IV.5.3.4. Se uma substância em uso bem estabelecido for proposta para indicações terapêuticas inteiramente novas, não é possível fazer referência apenas a um uso veterinário bem estabelecido. Devem ser fornecidos dados adicionais sobre a nova indicação terapêutica, juntamente com ensaios de segurança e de resíduos adequados e dados pré-clínicos e clínicos, não sendo possível, nesse caso, apresentar pedidos com base no artigo 21.º.

IV.5.3.5. A documentação publicada apresentada pelo requerente deve estar livremente disponível ao público e ser publicada por uma fonte idónea, de preferência revista pelos pares.

IV.5.3.6. A documentação deve conter pormenores suficientes para permitir uma avaliação independente.

IV.5.3.7. A documentação deve abranger todos os aspetos da avaliação da eficácia e/ou da segurança do produto para a indicação proposta nas espécies-alvo, utilizando a via de administração e o regime de dose propostos. Deve incluir ou fazer referência a uma revisão da literatura relevante, que atenda a estudos anteriores e posteriores à introdução no mercado e à literatura científica publicada referente à experiência em termos de estudos epidemiológicos, nomeadamente estudos epidemiológicos comparativos.

IV.5.3.8. Toda a documentação, favorável e desfavorável, deve ser comunicada. No que respeita às disposições relativas ao "uso veterinário bem estabelecido", é particularmente necessário esclarecer que a referência bibliográfica a outras fontes de dados (estudos posteriores à introdução no mercado, estudos epidemiológicos, etc.), e não apenas os dados relacionados com estudos e ensaios, pode constituir uma prova válida de segurança e eficácia de um medicamento, se o requerente explicar e fundamentar a utilização de tais fontes de prova de forma satisfatória.

IV.5.3.9. Os relatórios públicos de avaliação ou os resumos da liberdade de informação não podem ser considerados como fontes de informações suficientes, à exceção do relatório de avaliação publicado pela Agência na sequência da avaliação de um pedido de estabelecimento de limites máximos de resíduos, que pode ser utilizado de forma adequada como literatura, em especial para os ensaios de segurança.

IV.5.3.10. Deve prestar-se particular atenção a qualquer informação inexistente e deve ser apresentada uma justificação do motivo por que se pode demonstrar um nível de segurança e/ou eficácia aceitável, pese embora a ausência de algumas informações.

IV.5.3.11. Os relatórios críticos de peritos respeitantes à segurança e eficácia devem explicar a importância de quaisquer dados apresentados referentes a um medicamento diferente do medicamento destinado a ser introduzido no mercado. Há que decidir se o medicamento estudado na bibliografia pode ser satisfatoriamente ou cientificamente ligado ao medicamento para o qual se apresentou um pedido de autorização de introdução no mercado, apesar das diferenças existentes.

IV.5.3.12. A experiência pós-comercialização com outros medicamentos que contenham os mesmos componentes é particularmente importante e os requerentes devem dar uma ênfase especial a esta questão.

IV.6. **Pedidos relativos a mercados limitados**

IV.6.1. Pode ser concedida uma autorização de introdução no mercado para um mercado limitado na ausência de dados completos de segurança e/ou eficácia quando, nos termos do artigo 23.º, o requerente demonstrar que o produto se destina a ser utilizado num mercado limitado e que o benefício da disponibilidade do novo produto supera o risco associado à omissão de alguns dos dados de segurança ou eficácia exigidos pelo presente anexo.

IV.6.2. Para tais pedidos, o requerente deve apresentar as partes 1 e 2 de acordo com o presente anexo.

IV.6.3. No que respeita às partes 3 e 4, podem ser omitidos alguns dos dados de segurança ou eficácia exigidos pelo presente anexo. No que diz respeito à extensão dos dados de segurança e eficácia que podem ser omitidos, há que atender às diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

IV.7. **Pedidos em circunstâncias excecionais**

IV.7.1. Em circunstâncias excecionais relacionadas com a saúde animal ou pública, pode ser concedida uma autorização de introdução de um medicamento veterinário no mercado ao abrigo do artigo 25.º, sob reserva de determinadas obrigações, condições e/ou restrições específicas.

IV.7.2. Para tais pedidos, o requerente deve apresentar a parte 1, de acordo com o presente anexo, juntamente com uma justificação das razões pelas quais os benefícios decorrentes da disponibilidade imediata no mercado do medicamento veterinário em causa prevalecem sobre os riscos inerentes ao facto de determinados documentos de qualidade, segurança ou eficácia não terem sido fornecidos.

IV.7.3. No que respeita às partes 2, 3 e 4, podem ser omitidos determinados dados de qualidade, segurança ou eficácia exigidos pelo presente anexo, se o requerente justificar que esses dados não podem ser fornecidos no momento da apresentação do pedido. Para identificar os requisitos essenciais aplicáveis a tais pedidos, há que atender às diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

IV.7.4. Como parte das condições da autorização de introdução no mercado, podem ser solicitados estudos pós-autorização, que devem ser concebidos, realizados, analisados e apresentados de acordo com os princípios gerais relativos aos ensaios de qualidade, segurança e eficácia, estabelecidos no presente anexo, bem como os documentos de orientação pertinentes, consoante o assunto a abordar no estudo.

SECÇÃO V

REQUISITOS PARA PEDIDOS DE AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO DE MEDICAMENTOS VETERINÁRIOS ESPECÍFICOS

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

V.1. **Medicamentos veterinários para terapias inovadoras**

V.1.1 **Requisitos gerais**

V.1.1.1. Consoante a substância ativa e o mecanismo de ação, um medicamento veterinário para terapias inovadoras pode inserir-se em qualquer uma das três categorias de medicamentos:

a) Medicamentos veterinários que não constituam medicamentos veterinários biológicos;

b) Medicamentos veterinários biológicos que não constituam medicamentos veterinários imunológicos;

c) Medicamentos veterinários imunológicos.

V.1.1.2. Em geral, os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários para terapias inovadoras, na aceção do artigo 4.º, ponto 43, devem respeitar o formato e os requisitos de dados descritos na secção II ou III do presente anexo, dependendo da forma como a terapia inovadora é categorizada. Normalmente, deve ser apresentado um processo completo, que inclua as partes 1, 2, 3 e 4 em conformidade com os requisitos descritos na secção II ou III e com quaisquer diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. São possíveis desvios em relação aos requisitos do presente anexo, quando justificados. Se for caso disso e tendo em conta as especificidades dos medicamentos para terapias inovadoras, poderão aplicar-se requisitos adicionais a determinados tipos de produtos.

V.1.1.3. Os processos de fabrico de medicamentos veterinários para terapias inovadoras devem respeitar os princípios das boas práticas de fabrico (BPF) adaptados, se necessário, para refletirem a natureza específica dos produtos. Devem ser elaboradas orientações específicas para os medicamentos veterinários para terapias avançadas, de modo a refletir adequadamente o caráter específico do seu processo de fabrico.

V.1.1.4. De acordo com a natureza específica do medicamento para terapias inovadoras, a sua utilização pode estar potencialmente associada a riscos específicos, que devem ser identificados aplicando uma metodologia de determinação do perfil de risco para identificar os riscos inerentes ao produto específico e os fatores de risco que para eles contribuem. Neste contexto, os riscos seriam quaisquer potenciais efeitos desfavoráveis suscetíveis de serem atribuídos à utilização do medicamento para terapias inovadoras, que sejam preocupantes para a população-alvo e/ou para o utilizador, o consumidor e/ou o ambiente. A análise do risco pode abranger todo o processo de desenvolvimento. Entre os fatores de risco que podem ser tomados em consideração incluem-se os seguintes: a origem do material de base (células, etc.), o modo de ação no animal (proliferação, iniciação de uma resposta imunológica, permanência no organismo, etc.), o nível de manipulação celular (por exemplo, o processo de fabrico), a combinação da substância ativa com moléculas bioativas ou materiais estruturais, o nível de capacidade de replicação dos vírus ou microrganismos utilizados *in vivo*, o nível de integração das sequências de ácidos nucleicos ou de genes no genoma, a funcionalidade a longo prazo, o risco de oncogenicidade, os efeitos fora do alvo e o modo de administração ou utilização.

V.1.1.5. Com base na avaliação das informações sobre os riscos e fatores de risco identificados, deve ser estabelecido um perfil específico de cada risco individual associado a um determinado produto, que poderá ser utilizado para determinar e justificar a forma como o conjunto de dados apresentado fornece as garantias necessárias de qualidade, segurança e eficácia e é adequado para apoiar o pedido de autorização de introdução no mercado, especialmente no que diz respeito aos aspetos dos medicamentos para terapias inovadoras que estão além dos conhecimentos atuais.

V.1.1.6. A fim de colmatar lacunas ou incertezas em matéria de dados no momento da autorização do produto, pode considerar-se caso a caso a aplicação de medidas ou estudos pós-autorização. Por forma a detetar sinais precoces ou tardios de reações adversas, prevenir as consequências clínicas dessas reações e assegurar o tratamento atempado e obter informações sobre a segurança e eficácia a longo prazo dos medicamentos veterinários para terapias inovadoras, um plano de gestão dos riscos deve detalhar as medidas previstas para assegurar o acompanhamento.

V.1.1.7. No que respeita a qualquer medicamento para terapias inovadoras, em especial os considerados como domínio emergente na medicina veterinária, recomenda-se que se consulte a Agência em tempo útil, antes da apresentação do processo de autorização de introdução no mercado, a fim de classificar o produto, determinar a estrutura do processo aplicável e receber informações relevantes sobre o conjunto de dados adicionais que poderá ser necessário para comprovar a qualidade, a segurança e a eficácia.

V.1.2. **Requisitos de qualidade**

V.1.2.1. Em geral, deve apresentar-se uma descrição da composição, do método de fabrico, da coerência da produção, dos controlos dos materiais de base, dos controlos realizados durante o processo de fabrico e dos ensaios do produto acabado, incluindo a realização de um teste de atividade ou uma quantificação do ingrediente ativo, bem como dados de estabilidade.

V.1.2.2. Os requisitos de dados para o fabrico e ensaio de medicamentos veterinários para terapias inovadoras de origem biológica e classificados como produtos biológicos ou imunológicos devem, em geral, estar em conformidade com os requisitos aplicáveis aos medicamentos biológicos ou imunológicos (descritos na secção III do presente anexo), incluindo a necessidade de um ensaio da potência relevante. Poderá haver casos em que são aplicáveis requisitos adicionais, como, por exemplo, estruturas celulares e vetor-gene.

V.1.2.3. No que respeita aos medicamentos veterinários para terapias inovadoras fabricados por síntese química, são geralmente aplicáveis os requisitos de dados aplicáveis aos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos biológicos (descritos na secção II do presente anexo). Poderá haver casos em que são aplicáveis requisitos adicionais, como, por exemplo, um teste de potência relevante.

V.1.3. **Requisitos de segurança**

V.1.3.1. Dependendo da natureza do produto e da sua finalidade, poderão ser pertinentes dados adicionais, a fim de avaliar a segurança para o animal-alvo, o utilizador, o consumidor ou o ambiente, conforme determinado por uma análise de riscos em cada caso.

V.1.3.2. Os requisitos da Diretiva 2001/18/CE devem ser tomados em consideração quando o animal tratado puder, ele próprio, tornar-se um organismo geneticamente modificado. Embora se aplique a produtos acabados que contenham organismos geneticamente modificados, a Diretiva 2001/18/CE continua a ser o melhor guia técnico atualmente disponível para enumerar os dados necessários. Um dos principais problemas é, nomeadamente, a taxa de integração do ADN nas células germinais (portanto, transmissíveis à descendência) ou a potencial transmissão das células geneticamente modificadas à descendência. Observe-se também que este problema não é exatamente o mesmo quando se considera animais de companhia e animais produtores de géneros alimentícios (consumo humano de produtos que contenham organismos geneticamente modificados).

V.1.3.3. No caso das substâncias destinadas a integração no genoma ou edição do mesmo, devem ser realizados ensaios adequados para avaliar o risco de modificações fora do alvo e/ou mutagénese insercional.

V.1.4. **Requisitos de eficácia**

V.1.4.1. Os requisitos de dados de eficácia diferem principalmente em função das indicações previstas nas espécies-alvo. Consoante a categorização do medicamento para terapias inovadoras e a utilização prevista nas espécies-alvo, os requisitos de eficácia estabelecidos na secção II ou III podem ser aplicáveis a um medicamento veterinário para terapias inovadoras.

V.1.4.2. As indicações evocadas devem ser apoiadas por dados adequados nas espécies-alvo.

V.1.5. **Requisitos de dados específicos aplicáveis a determinados tipos de medicamentos para terapias inovadoras**

V.1.5.1. **Princípios**

V.1.5.1.1. Tendo em conta as especificidades dos medicamentos para terapias inovadoras, poderão ser adequados requisitos específicos adicionais aos requisitos normalizados para a avaliação da qualidade, segurança e eficácia.

V.1.5.1.2. As secções que se seguem destacam os requisitos específicos a considerar para determinados tipos de medicamentos para terapias inovadoras. Esses requisitos específicos estabelecidos para um determinado tipo de medicamento para terapias inovadoras representam uma lista não exaustiva dos requisitos que poderão ter de ser adaptados ao produto específico em questão numa base casuística e com base numa análise dos riscos.

V.1.5.1.3. Em todos os casos e especialmente no caso de terapias inovadoras consideradas como domínio emergente na medicina veterinária, os requerentes terão de ter em conta o estado atual dos conhecimentos veterinários e as orientações científicas publicadas pela Agência e pela Comissão, em conformidade com a secção I do presente anexo.

V.1.5.2. **Medicamentos veterinários de terapia genética**

V.1.5.2.1. Os medicamentos de terapia genética são medicamentos veterinários biológicos que contêm uma substância ativa que inclui ou consiste num ácido nucleico recombinante usado ou administrado nos animais tendo em vista a regulação, a reparação, a substituição, a adição ou a supressão de uma sequência genética. Os seus efeitos terapêuticos, profiláticos ou de diagnóstico estão diretamente relacionados com a sequência do ácido nucleico recombinante que contêm, ou com o produto da expressão genética desta sequência.

V.1.5.2.2. Para além dos requisitos de dados previstos na secção II ou III, são aplicáveis os seguintes requisitos:

a) Deve ser fornecida informação sobre todos os materiais de base utilizados no fabrico da substância ativa, incluindo os produtos necessários para a modificação genética de células e, se for caso disso, a cultura e a preservação posteriores das células geneticamente modificadas, tendo em conta a eventual inexistência de fases de purificação;

b) No que diz respeito aos medicamentos que contêm um microrganismo ou um vírus, devem ser fornecidos dados sobre a modificação genética, análise da sequência, atenuação da virulência, tropismo para certos tipos de tecidos ou de células, dependência do ciclo celular do microrganismo ou vírus, patogenicidade e características da estirpe parental;

c) As impurezas relacionadas com o processo e com o medicamento devem ser descritas nas partes correspondentes do processo, em especial, a presença de contaminantes virais capazes de replicação se o vetor é concebido para ser incapaz de replicação;

d) No que diz respeito aos plasmídeos, a quantificação das diferentes formas de plasmídeos realiza-se ao longo do prazo de validade do medicamento;

e) No que diz respeito às células geneticamente modificadas, devem ser testadas as características das células antes e depois da modificação genética, bem como antes e depois de quaisquer processos posteriores de congelação/armazenagem. Para além dos requisitos específicos aplicáveis aos medicamentos de terapia genética, aplicam-se ainda às células geneticamente modificadas os requisitos de qualidade relativos aos medicamentos de terapia celular e aos produtos da engenharia de tecidos;

f) Devem ser consideradas as inserções não direcionadas (levando, por exemplo, a tumores/cancro, disfunções metabólicas) e a mutagénese e genotoxicidade insercionais (inserção de elementos genéticos e expressão de proteínas modificadoras do ADN como mediadoras de efeitos secundários genotóxicos) nas espécies-alvo;

g) Salvo justificação em contrário, devem ser apresentados estudos sobre a transmissão por linha germinal.

V.1.5.3. **Medicamentos veterinários de medicina regenerativa, engenharia de tecidos e terapia celular**

V.1.5.3.1. Os medicamentos regenerativos englobam uma vasta área de produtos e terapias com o objetivo geral de restaurar funções, nomeadamente as terapias baseadas em células, nas quais se incluem os produtos da engenharia de tecidos.

V.1.5.3.2. Os medicamentos veterinários de terapia celular são medicamentos veterinários biológicos que contêm ou consistem em células ou tecidos que foram sujeitos a manipulação substancial da sua natureza ou função, que alterou características biológicas, funções fisiológicas ou propriedades estruturais relevantes para a utilização clínica a que se destinam, ou células ou tecidos que não se destinam a ser utilizados para a mesma função ou funções essenciais no beneficiário e no dador. São apresentados como tendo propriedades que permitem a regeneração, reparação ou substituição de um tecido, ou o tratamento, a prevenção ou o diagnóstico de uma doença através da ação farmacológica, imunológica ou metabólica das suas células ou dos seus tecidos, ou são usados ou administrados nos animais tendo em vista esse fim.

V.1.5.3.3. Para além dos requisitos de dados previstos na secção II ou III, são aplicáveis os seguintes requisitos:

a) Deve fornecer-se informação resumida sobre a colheita e a análise dos tecidos e células de origem animal utilizados como materiais de base. A utilização de tecidos ou células doentes enquanto materiais de base deve ser fundamentada;

b) A possível variabilidade introduzida pelos tecidos ou células de origem animal deve ser abordada no contexto de validação do processo de fabrico, caracterização da substância ativa e do produto acabado, desenvolvimento de ensaios, definição de especificações e estabilidade;

c) No que diz respeito à modificação genética das células, são aplicáveis os requisitos técnicos especificados para os medicamentos de terapia genética;

d) Deve apresentar-se informação pertinente relativa à caracterização da população celular ou da mistura de células em termos de identidade, pureza (por exemplo, agentes estranhos e contaminantes celulares), viabilidade, potência, cariologia, tumorigenicidade e adequação à utilização médica prevista. A estabilidade genética das células deve ser demonstrada;

e) Deve investigar-se o impacto e as interações de quaisquer componentes suscetíveis de interagir (diretamente ou em resultado da degradação ou do metabolismo) com as substâncias ativas;

f) Sempre que uma estrutura tridimensional faz parte da função prevista, o estado de diferenciação, a organização estrutural e funcional das células e, se for caso disso, a matriz extracelular produzida devem constar da caracterização desses medicamentos baseados em células.

V.1.5.4. **Medicamento veterinário especificamente concebido para a fagoterapia**

V.1.5.4.1. Os bacteriófagos são vírus que dependem de hospedeiros bacterianos para a proliferação e têm uma ação muito específica em certas estirpes bacterianas. A fagoterapia pode ser usada, por exemplo, como alternativa aos antibióticos. Geralmente, os bacteriófagos consistem num genoma, composto por ADN ou ARN de cadeia simples ou dupla, encapsulado por um capsídeo proteico. Devido à diversidade dos alvos pretendidos para tratamento e à especificidade dos bacteriófagos, será necessário escolher a estirpe de bacteriófagos adequada contra a estirpe bacteriana causadora da doença numa base casuística para o surto individual da doença.

V.1.5.4.2 A qualidade e a quantidade dos bacteriófagos a utilizar no produto acabado são normalmente variáveis. Por conseguinte, uma composição qualitativa e quantitativa fixa dos bacteriófagos não será a situação habitual, uma vez que os fagos têm de ser adaptados de forma contínua. Desta forma, é necessário estabelecer e manter um lote inicial de estirpes de bacteriófagos (comparável com uma abordagem multiestirpes).

V.1.5.4.3. Os bacteriófagos, bem como as bactérias hospedeiras/bancos principais de células para o fabrico, devem ser produzidos preferencialmente com base num sistema de sementes primárias. Deve ser confirmado que o bacteriófago utilizado é lítico.

V.1.5.4.4. Deve demonstrar-se a ausência de genes de resistência e a ausência de genes que codifiquem os fatores de virulência em todas as sementes primárias.

V.1.5.4.5. A indicação será para o tratamento profilático, metafilático e/ou terapêutico de uma ou várias infeções ou doenças infecciosas específicas. A eficácia do tratamento está associada à atividade lítica dos fagos que confere atividade bactericida aos bacteriófagos, com especificidade para a estirpe bacteriana em causa.

V.1.5.4.6. No que diz respeito aos fagos geneticamente modificados, deve descrever-se a modificação genética.

V.1.5.5. **Medicamento veterinário resultante das nanotecnologias**

V.1.5.5.1. As nanotecnologias são vistas sobretudo como uma tecnologia destinada a gerar transportadores de substâncias quimicamente sintetizadas, mas também podem ser transportadores de substâncias biológicas. A utilização de nanopartículas pode ser uma maneira de controlar a libertação de substâncias com baixa solubilidade ou compostos tóxicos.

V.1.5.5.2. O termo "nanotecnologia" corresponde à conceção, caracterização e produção de nanomateriais, controlando a forma e o tamanho à escala nanométrica (até cerca de 100 nm).

V.1.5.5.3. Considera-se que as "nanopartículas" têm duas ou mais dimensões à escala nanométrica.

V.1.5.5.4. No domínio veterinário, as nanopartículas destinadas à libertação de medicamentos são relevantes enquanto "produtos resultantes das nanotecnologias": as nanopartículas são conjugadas com substâncias com o objetivo de alterar as propriedades farmacocinéticas e/ou farmacodinâmicas. Os fármacos de ARN mensageiro são preferivelmente encapsulados em sistemas de libertação baseados em nanopartículas.

V.1.5.5.5. Para além dos requisitos de dados de qualidade previstos na secção II ou III, são aplicáveis os seguintes requisitos:

a) Deve determinar-se a distribuição granulométrica;

b) Deve utilizar-se um ensaio *in vitro* adequado relativamente à sua função e possível capacidade de libertação (se as nanopartículas forem utilizadas como sistema de libertação de fármacos).

V.1.5.5.6. No que diz respeito à segurança, os perigos que são introduzidos pela utilização de nanopartículas para a libertação de fármacos podem estar além dos perigos convencionais impostos por produtos químicos em matrizes clássicas de libertação. Por conseguinte, deve atender-se aos seguintes aspetos no domínio da segurança:

a) As nanopartículas destinadas à libertação de fármacos podem influenciar a toxicidade do medicamento. A toxicidade da substância ativa é fundamental para o produto, mas também deve ser considerada a toxicidade das nanopartículas destinadas à libertação do fármaco, uma vez que podem introduzir riscos específicos (aglomerados, citotoxicidade), transmitir impurezas por adsorção, gerar materiais tóxicos por degradação ou solubilização, ou ser transferidas através de uma barreira fisiológica (hematoencefálica, fetoplacentária, membranas celulares e nucleares, etc.). Neste contexto:

i) quando forem atravessadas barreiras fisiológicas, deve investigar-se o impacto das nanopartículas destinadas à libertação do fármaco no(s) órgão(s) correspondente(s),

ii) deve estudar-se o impacto dos aglomerados nos diferentes órgãos-alvo, com especial ênfase no risco de embolia nos vasos sanguíneos mais pequenos,

iii) os problemas de segurança das nanopartículas destinadas à libertação do fármaco podem estar associados a um efeito cumulativo, a um perfil de degradação ou à persistência no organismo com efeitos negativos nas funções dos órgãos-alvo,

iv) os problemas de segurança também podem surgir ao nível das células. As células podem nem sempre ser capazes de eliminar as nanopartículas transportadas através da membrana celular, levando à citotoxicidade, especialmente através da indução de uma pressão oxidativa. Os ensaios toxicológicos a executar devem ser capazes de avaliar esta citotoxicidade e os aspetos conexos, como a geração de radicais livres tóxicos e a biopersistência.

b) O perfil toxicológico das substâncias ativas contidas nas nanopartículas destinadas à libertação do fármaco pode diferir, uma vez que podem ser distribuídas de forma diferente em vários órgãos internos (solubilidade diferente em matrizes biológicas) ou podem inesperadamente atravessar várias barreiras biológicas no organismo, como a barreira hematoencefálica.

c) Os efeitos secundários associados às substâncias ativas podem ser exacerbados quando estas são libertadas por nanopartículas.

d) Foram já identificados problemas de imunossegurança dos nanomedicamentos, tais como imunotoxicidade (danos diretos às células imunes), imunoestimulação, imunossupressão e imunomodulação (nomeadamente ativação do complemento, inflamação, ativação da imunidade inata ou adaptativa).

e) Deve ser tida em conta a capacidade das nanopartículas para criarem reações inflamatórias ou alérgicas. A capacidade de penetrar na corrente sanguínea e de induzir reações inflamatórias pode levar a coagulação intravascular disseminada ou fibrinólise com outras consequências, como trombose. Por conseguinte, deve verificar-se a hemocompatibilidade das nanopartículas.

V.1.5.6. **Medicamentos de terapia com ARN antimensageiro e com ARN de interferência**

V.1.5.6.1. Os medicamentos de terapia com ARN antimensageiro e com ARN de interferência podem ser gerados por síntese ou através de técnicas recombinantes.

V.1.5.6.2. O ARN antimensageiro é um ARN de cadeia simples que é complementar a um ARN mensageiro codificador de proteínas com o qual se hibridiza, bloqueando assim a sua tradução em proteína.

V.1.5.6.3. A interferência de ARN é um processo biológico em que as moléculas de ARN inibem a expressão ou tradução genética, neutralizando as moléculas de ARNm visadas.

V.1.5.6.4. Para além dos requisitos de dados previstos na secção II ou III, são aplicáveis os seguintes requisitos:

a) A quantidade mínima de segmentos de ARN por volume deve ser estabelecida como parte dos testes de controlo do produto acabado, bem como a confirmação de que os segmentos de ARN apresentam a sequência correta;

b) Para determinados medicamentos de terapia com ARN antimensageiro abrangidos pela secção II do presente anexo, pode ser necessário um ensaio bioensaio da potencia para os respetivos testes de aprovação;

c) Os estudos de estabilidade devem incluir um ensaio para monitorizar a taxa de degradação dos segmentos de ARN ao longo do tempo;

d) No que respeita aos produtos para terapia com ARN antimensageiro, devem ser abordados os possíveis efeitos nocivos devidos à ligação dentro ou fora do alvo, bem como os possíveis efeitos nocivos não relacionados com o ARN antimensageiro devidos, por exemplo, à acumulação, às respostas pró-inflamatórias e à ligação dos aptâmeros;

e) No que respeita aos produtos para terapia com ARNi, devem ser abordados os possíveis efeitos nocivos da interferência fora do alvo (devido à cadeia positiva de ARNi), bem como a possibilidade de atravessar a barreira hematoencefálica e causar perturbações do sistema nervoso central;

f) No caso dos medicamentos de terapia com ARN antimensageiro e com ARN de interferência destinados a terapia genética, deve atender-se aos requisitos aplicáveis aos medicamentos veterinários de terapia genética.

V.2. **Dossiê principal do antigénio da vacina**

No que respeita a medicamentos veterinários imunológicos específicos, e em derrogação ao disposto na secção IIIb, parte 2, é introduzido o conceito de dossiê principal do antigénio da vacina (*Vaccine Antigen Master File*).

V.2.1. Princípios

V.2.1.1. Para efeitos do presente anexo, o dossiê principal do antigénio da vacina é um documento autónomo que faz parte do processo de pedido de autorização de introdução no mercado de uma vacina e que contém todas as informações relevantes em matéria de qualidade relativas a cada uma das substâncias ativas que fazem parte do medicamento veterinário. Esse documento pode ser comum a uma ou mais vacinas monovalentes e/ou combinadas apresentadas pelo mesmo requerente ou titular de uma autorização de introdução no mercado.

V.2.1.2. A utilização dos dossiês principais do antigénio da vacina é facultativa. No caso de vacinas combinadas, deve especificar-se os antigénios da vacina a incluir nos dossiês principais do antigénio da vacina e será necessário um dossiê principal do antigénio da vacina separado para cada um deles.

V.2.1.3. A apresentação e a aprovação de um dossiê principal do antigénio da vacina devem estar em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

V.2.2. Conteúdo

O dossiê principal do antigénio da vacina deve conter as informações constantes das partes V.2.2.1 a V.2.3.3 extraídas das secções correspondentes da parte 1 ("Resumo do processo") e da parte 2 ("Documentação relativa à qualidade"), conforme estabelecido na secção IIIb do presente anexo:

V.2.2.1. Resumo do processo (parte 1)

Deve indicar-se o nome e endereço do(s) fabricante(s) e do(s) local(ais) envolvidos nas várias fases de fabrico e controlo da substância ativa, acompanhados de cópias das autorizações de fabrico correspondentes.

V.2.2.2. Composição qualitativa e quantitativa dos componentes (parte 2.A)

Deve indicar-se o nome completo e exato da substância ativa (por exemplo, estirpe viral ou bacteriana, antigénio), tal como mencionado em qualquer produto acabado. Devem ser fornecidas informações sobre o desenvolvimento do produto pertinentes para a substância ativa.

V.2.2.3. Descrição do método de fabrico (parte 2.B)

Deve ser fornecida a descrição do método de fabrico da substância ativa, incluindo a validação das principais fases de produção e a justificação, se pertinente, de qualquer armazenagem intermédia proposta. No que se refere às vacinas inativadas, devem ser fornecidos dados pertinentes para a inativação da substância ativa, incluindo a validação do processo de inativação.

V.2.2.4. Produção e controlo dos materiais de base (parte 2.C)

V.2.2.4.1. São aplicáveis os requisitos normalizados descritos na secção IIIb.2C e pertinentes para a substância ativa.

V.2.2.4.2. Devem ser fornecidas informações sobre a substância ativa (por exemplo, estirpe viral/bacteriana), o(s) substrato(s) (células, meio de cultura) e todas as matérias-primas (que constem ou não da farmacopeia, biológicas ou não biológicas) utilizadas na produção da substância ativa.

V.2.2.4.3. O processo deve incluir as especificações, informações sobre os processos implementados e sobre os testes a efetuar com vista ao controlo da qualidade de todos os lotes de materiais de base, e os resultados obtidos num lote relativamente a todos os constituintes utilizados.

V.2.2.4.4. Deve ser apresentada uma avaliação do risco de EET e de agentes estranhos, quando aplicável. Importa referir que as espécies-alvo retidas para os produtos acabados que fazem referência ao dossiê principal do antigénio da vacina devem ser consideradas para a avaliação do risco de EET e de agentes estranhos. Em função das informações apresentadas, podem ser introduzidos avisos ou restrições de utilização ao nível do dossiê principal do antigénio da vacina, que poderão ser mitigados durante a análise de risco ao nível do produto acabado.

V.2.2.4.5. Se a substância ativa for obtida por técnicas recombinantes, devem ser fornecidos todos os dados pertinentes correspondentes sobre os vírus/bactérias geneticamente modificados.

V.2.2.5. Testes de controlo no decurso do processo de fabrico (parte 2.D)

Os requisitos normalizados descritos na secção IIIb.2D são aplicáveis aos testes de controlo realizados durante o fabrico da substância ativa, incluindo validações dos principais testes de controlo e, se pertinente, de qualquer armazenagem intermédia proposta (antes do processo de mistura).

V.2.2.6. Uniformidade dos lotes (parte 2.F)

São aplicáveis os requisitos normalizados descritos na secção IIIb.2F para a demonstração da uniformidade no fabrico do antigénio.

V.2.2.7. Estabilidade (parte 2.G)

São aplicáveis os requisitos normalizados descritos na secção IIIb.2G para demonstrar a estabilidade do antigénio e, se pertinente, de qualquer armazenagem intermédia.

V.2.3. Avaliação e certificação

V.2.3.1. No caso de vacinas que contenham novos antigénios da vacina, se ainda não existir um dossiê principal do antigénio da vacina, o requerente deve apresentar à Agência um processo completo de pedido de autorização de introdução no mercado, incluindo todos os dossiês principais do antigénio da vacina correspondentes a cada antigénio da vacina a que se destinam. A Agência procederá à avaliação científica e técnica de cada dossiê principal do antigénio da vacina. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação da União para cada dossiê principal do antigénio da vacina, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado será aplicável em toda a União.

V.2.3.2. A parte V.2.3.1 aplica-se igualmente a todas as vacinas que consistam numa nova combinação de antigénios da vacina, independentemente de um ou mais desses antigénios da vacina fazerem ou não parte de vacinas já autorizadas na União.

V.2.3.3. Quaisquer alterações do conteúdo de um dossiê principal do antigénio da vacina de uma vacina autorizada na União serão objeto de uma avaliação científica e técnica efetuada pela Agência. No caso de uma avaliação positiva, a Agência emitirá um certificado de conformidade com a legislação da União para o dossiê principal do antigénio da vacina. O certificado emitido será aplicável em toda a União.

V.3. **Dossiê multiestirpes**

V.3.1. No que respeita a determinados medicamentos veterinários imunológicos, e em derrogação ao disposto na secção IIIb, parte 2, é introduzido o conceito de dossiê multiestirpes.

V.3.2. O dossiê multiestirpes é um dossiê único que contém os dados relevantes para uma avaliação científica única e exaustiva das diferentes opções no que respeita às estirpes/combinações de estirpes, tendo em vista a autorização de vacinas inativadas contra vírus ou bactérias com variabilidade antigénica, que exigem uma alteração rápida ou frequente da composição das formulações vacinais a fim de garantir a eficácia em função da situação epidemiológica no terreno. De acordo com a situação epidemiológica em que a vacina se destina a ser utilizada, poderá selecionar-se uma série de estirpes entre as incluídas no processo para a formulação do produto final.

V.3.3. Cada dossiê multiestirpes aplica-se unicamente a uma espécie de vírus, género de bactérias ou vetor para uma determinada doença; as misturas de vários vírus pertencentes a diferentes famílias, géneros ou espécies ou de bactérias pertencentes a diferentes famílias ou géneros não podem ser aprovadas no contexto de um dossiê multiestirpes.

V.3.4. No caso de novos pedidos de autorizações de introdução no mercado com dossiês multiestirpes, se ainda não existir uma vacina multiestirpes autorizada para um determinado vírus/bactéria/doença, a Agência confirmará a elegibilidade para a abordagem de dossiê multiestirpes antes da apresentação do pedido.

V.3.5. A apresentação de dossiês multiestirpes deve estar em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência.

V.4. **Tecnologia de plataformas de vacinas**

V.4.1. Princípios

V.4.1.1. A tecnologia de plataformas de vacinas é uma coleção de tecnologias que têm em comum a utilização de um veículo ou vetor central que é modificado com um antigénio ou conjunto de antigénios diferentes para cada vacina derivada da plataforma. Esta tecnologia inclui, nomeadamente, plataformas baseadas em proteínas (partículas semelhantes a vírus), plataformas de vacinas de ADN, plataformas baseadas em ARNm, replicões (ARN autorreplicante) e vacinas de vetores virais e bacterianos.

V.4.1.2. Os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários imunológicos fabricados com base em tecnologias de plataformas de vacinas são considerados elegíveis para requisitos de dados reduzidos. É necessário um dossiê completo para o primeiro produto de um fabricante baseado numa tecnologia de plataforma específica para uma determinada espécie-alvo. No momento da apresentação do primeiro dossiê (completo) baseado na tecnologia de plataforma, o requerente pode apresentar, em paralelo, um "dossiê principal da tecnologia de plataforma" (*Platform Technology Master File*) que inclua todos os dados relativos à plataforma para a qual exista uma certeza científica razoável de que permanecerá inalterada, independentemente do(s) antigénio(s)/gene(s) de interesse acrescentado(s) à plataforma. A natureza dos dados a incluir no dossiê principal da tecnologia de plataforma dependerá do tipo de plataforma.

V.4.1.3. Após a certificação do dossiê principal da tecnologia de plataforma, o certificado pode ser utilizado para cumprir os requisitos de dados relevantes em pedidos subsequentes de autorizações de introdução no mercado baseados na mesma plataforma e destinados à mesma espécie-alvo.

V.4.2. Avaliação e certificação

V.4.2.1. A apresentação de dossiês principais da tecnologia de plataforma deve estar em conformidade com as diretrizes pertinentes publicadas pela Agência. A Agência procederá à avaliação científica e técnica do dossiê principal da tecnologia de plataforma. Uma avaliação positiva permitirá a emissão de um certificado de conformidade com a legislação da União para cada dossiê principal da tecnologia de plataforma, que será acompanhado pelo relatório de avaliação. O certificado será aplicável em toda a União.

V.4.2.2. Quaisquer alterações do conteúdo de um dossiê principal da tecnologia de plataforma de uma vacina autorizada na União serão objeto de uma avaliação científica e técnica efetuada pela Agência.

V.4.2.3. No caso de uma avaliação positiva, a Agência emitirá um certificado de conformidade com a legislação da União para o dossiê principal da tecnologia de plataforma.

V.5. **Medicamentos veterinários homeopáticos autorizados**

V.5.1. **Qualidade (parte 2)**

As disposições da secção II.2, Parte 2, aplicam-se aos documentos de autorização de medicamentos veterinários homeopáticos referidos no artigo 85.º, n.º 2, com as seguintes alterações.

V.5.2. **Terminologia**

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

V.5.3. **Controlo dos materiais de base**

Os elementos e documentos relativos aos materiais de base que acompanham o pedido, ou seja, todos os materiais utilizados, incluindo matérias-primas e produtos intermédios até à diluição final a incorporar no medicamento veterinário homeopático autorizado acabado, devem ser suplementados por dados adicionais sobre a matéria-prima homeopática.

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

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

V.5.4. **Testes de controlo do medicamento acabado**

Os requisitos gerais de qualidade aplicam-se aos medicamentos veterinários homeopáticos acabados, devendo qualquer exceção ser devidamente justificada pelo requerente.

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

V.5.5. **Ensaios de estabilidade**

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

V.5.6. **Documentação relativa à segurança (parte 3)**

Sem prejuízo do disposto no Regulamento (UE) n.º 37/2010 da Comissão ([7]) relativo a substâncias farmacologicamente ativas e respetiva classificação no que respeita aos limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal, as disposições da parte 3 aplicam-se aos medicamentos veterinários homeopáticos referidos no artigo 4.º, n.º 10, do presente regulamento, com a seguinte especificação.

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

([7]) Regulamento (UE) n.º 37/2010 da Comissão, de 22 de dezembro de 2009, relativo a substâncias farmacologicamente ativas e respetiva classificação no que respeita aos limites máximos de resíduos nos alimentos de origem animal (JO L 15 de 20.1.2010, p. 1).