

Portaria n.º 901/98, de 14 de Outubro**Ensaio analítico tóxico-farmacológico e clínico dos medicamentos veterinários não imunológicos**

O Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, aprovou um verdadeiro estatuto do medicamento veterinário, que regula todo o seu ciclo vital, incluindo a autorização de introdução no mercado, o fabrico, a importação, a distribuição, a rotulagem, a publicidade e os ensaios clínicos.

As normas e os protocolos para a execução dos ensaios dos medicamentos veterinários são um meio eficaz para o controlo desses medicamentos e, conseqüentemente, muito importantes para a salvaguarda da saúde pública, da saúde animal e da defesa do ambiente. Permitem igualmente facilitar a circulação dos medicamentos veterinários, ao fixarem normas comuns para os ensaios analíticos.

Com a publicação desta portaria transpõe-se para o direito interno a Directiva n.º 81/852/CEE, do Conselho, de 28 de Setembro, relativa à aproximação das legislações dos Estados membros respeitantes às normas e protocolos analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos em matéria de ensaios de medicamentos veterinários, com a última redacção que lhe foi dada pelas Directivas n.os 87/20/CEE, 92/18/CEE e 93/40/CEE.

Assim:

Manda o Governo, pelos Ministros da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas e da Saúde, ao abrigo do n.º 3 do artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, o seguinte:

1.º

São aprovadas as normas técnicas a que ficam sujeitos os ensaios analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos dos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários, constantes dos anexos I e II ao presente diploma, do qual fazem parte integrante.

2.º

É revogada a Portaria n.º 562/89, de 20 de Julho.

Ministérios da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas e da Saúde.

Assinada em 24 de Setembro de 1998.

Pelo Ministro da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, *Luís Manuel Capoulas Santos*, Secretário de Estado da Agricultura e do Desenvolvimento Rural. - Pela Ministra da Saúde, *Francisco Ventura Ramos*, Secretário de Estado da Saúde.

ANEXO I**Ensaio analítico, tóxico-farmacológico e clínico dos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários.****Parte II do processo de autorização de introdução no mercado**

Todos os procedimentos analíticos devem adequar-se aos conhecimentos científicos existentes quando da apresentação do processo e ter sido objecto de validação. Devem ser fornecidos os resultados dos estudos de validação.

Todo(s) o(s) procedimento(s) analítico(s) deve(m) ser descrito(s) com o pormenor necessário para que sejam reprodutíveis em testes de controlo efectuados a pedido das autoridades competentes; quaisquer materiais susceptíveis de serem utilizados devem ser adequadamente descritos, podendo eventualmente esta descrição ser acompanhada por diagramas. As fórmulas dos reagentes laboratoriais devem, se necessário, ser acompanhadas do respectivo método de preparação. No que respeita aos procedimentos analíticos constantes da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um Estado membro, a referida descrição poderá ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em questão.

SECÇÃO 1

A - Composição qualitativa e quantitativa dos componentes

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização ao abrigo do disposto no n.º 3 do artigo 10.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, deverão ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

1 - Composição qualitativa:

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

Substância(s) activa(s);

Componente(s) do excipiente, qualquer que seja a sua natureza ou a quantidade utilizada, incluindo os corantes, conservantes, adjuvantes, estabilizantes, espessantes, emulsionantes, correctivos do paladar, aromatizantes, etc.;

Componente(s) destinado(s) a ser ingerido(s) ou administrado(s) ao animal que faz(em) parte do revestimento externo dos medicamentos - cápsulas, cápsulas de gelatina, etc.

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

2 - Terminologia:

Entende-se por terminologia habitual, a utilizar na descrição dos componentes de medicamentos, sem prejuízo da aplicação de outras disposições da alínea d) do n.º 1 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, 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 no cabeçalho da respectiva monografia, com indicação da farmacopeia em questão;

A outras substâncias, a denominação comum internacional recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que pode ser acompanhada por uma outra denominação comum ou, caso não exista, a denominação científica

exacta; as substâncias que não disponham de denominação internacional comum nem de denominação científica exacta devem ser descritas através de uma menção da origem ou do modo como foram preparadas, complementada, se necessário, por outros elementos pertinentes;

Aos corantes, a designação através do código «E» que lhes foi atribuído pelo Decreto-Lei n.º 80/93, de 15 de Março, respeitantes às matérias que podem ser adicionadas aos medicamentos tendo em vista a sua coloração, às quais se refere o anexo II da presente portaria.

3 - Composição quantitativa:

3.1 - Por forma a especificar a composição quantitativa das substâncias activas dos medicamentos, importa, dependendo da forma farmacêutica em questão, especificar a massa ou o número de unidades de actividade biológica por unidade de dose ou por unidade de massa ou volume de cada substância activa.

Especificar-se-ão unidades de actividade biológica no que respeita às substâncias que não possam ser definidas quimicamente. Caso a OMS tenha definido uma dada unidade internacional de actividade biológica, dever-se-á utilizar a referida unidade. Caso não esteja definida uma unidade internacional, a unidade de actividade biológica deve ser expressa por forma que veicule informação desprovida de ambiguidades sobre a actividade da substância.

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

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

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

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

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

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

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

4 - Desenvolvimento galénico:

A escolha da composição, constituintes e recipiente e a função prevista dos excipientes no produto acabado devem ser justificadas e apoiadas por dados científicos no domínio do desenvolvimento do medicamento.

Deve ser indicada e justificada a hiperdosagem no fabrico.

B - Descrição do modo de fabrico

A descrição do modo de fabrico que acompanha o pedido de autorização, por força da alínea a) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, deve ser redigida por forma a descrever adequadamente a natureza das operações utilizadas.

Para este efeito deve incluir, no mínimo:

A menção das diversas fases de fabrico, por forma que se possa apreciar se os processos empregues na obtenção das formas farmacêuticas eram susceptíveis de provocar uma alteração dos componentes;

No caso de fabrico contínuo, todas as informações sobre as garantias de homogeneidade do produto acabado;

A fórmula real de fabrico e elementos quantitativos sobre todas as substâncias utilizadas, podendo, todavia, as quantidades de excipiente ser especificadas de modo aproximado, caso a forma farmacêutica o torne necessário; deve ser feita menção às substâncias susceptíveis de desaparecer durante o fabrico. Deve ser indicada e justificada qualquer eventual hiperdosagem;

Indicação das fases de fabrico em que se procede a colheitas de amostras para testes de controlo durante o fabrico, sempre que, com base noutros elementos constantes do processo, eles se afigurem necessários para o controlo do produto acabado;

Estudos experimentais de validação do processo de fabrico, caso se trate de um método de fabrico pouco corrente ou caso tal se afigure essencial, tendo em conta o produto em questão;

No que respeita aos medicamentos esterilizados, informações sobre os processos de esterilização ou de assepsia utilizados.

C - Controlo das matérias-primas

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

Caso se trate de uma substância activa não descrita na Farmacopeia Europeia nem na farmacopeia de um dos Estados membros ou de uma substância activa descrita na Farmacopeia Europeia ou na farmacopeia de um dos Estados membros obtida através de um método susceptível de conduzir a impurezas que não constem das monografias de uma das farmacopeias e relativamente às quais a monografia se revele inadequada para o controlo da qualidade, e não fabricada pelo requerente, este poderá tomar medidas no sentido de a descrição pormenorizada do processo de fabrico, do controlo de qualidade durante o fabrico e da validação dos procedimentos ser enviada directamente às autoridades competentes pelo fabricante da substância activa.

Neste caso, o fabricante deve, porém, fornecer ao requerente todos os dados eventualmente necessários para que este se responsabilize pelo medicamento.

O fabricante deve confirmar por escrito ao requerente que irá assegurar a homogeneidade dos lotes e que não alterará nem o processo de fabrico nem as

especificações sem primeiro informar o requerente. Devem ser fornecidos às autoridades competentes documentos e elementos justificativos do pedido com vista a uma tal alteração.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado ao abrigo da alínea d) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, devem abranger os resultados dos testes relativos ao controlo de qualidade de todos os componentes utilizados, incluindo as análises dos lotes, nomeadamente no que respeita às substâncias activas, e ser apresentados em conformidade com as disposições que se seguem.

1.1 - Matérias-primas constantes das farmacopeias:

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

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

Considera-se satisfeita a alínea d) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, se os componentes preenchem os requisitos da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um dos Estados membros. Nesse caso, a descrição dos métodos analíticos pode ser substituída por uma referência pormenorizada à farmacopeia em causa.

Todavia, caso uma matéria-prima constante da Farmacopeia Europeia ou da farmacopeia de um dos Estados membros tenha sido preparada através de um método susceptível de conduzir a impurezas não referidas na monografia de tal farmacopeia, devem especificar-se as referidas impurezas e os respectivos limites de tolerância máxima, devendo descrever-se um método adequado para a sua pesquisa.

Os corantes devem observar sempre os requisitos de denominação e número de código constantes do anexo II.

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

Caso a especificação constante de uma monografia da Farmacopeia Europeia ou de uma farmacopeia nacional de um Estado membro não permita garantir a qualidade do produto, as autoridades competentes poderão requerer especificações mais adequadas ao titular da autorização de introdução do produto no mercado.

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

Se a matéria-prima não se encontrar descrita na farmacopeia de um dos Estados membros, poderá ser aceite a referência a uma monografia constante da farmacopeia de um país terceiro; nesse caso, o requerente deve apresentar uma cópia da monografia e, se necessário, a validação dos métodos de ensaio constantes da mesma, bem como, se adequado, as respectivas traduções.

1.2 - Matérias-primas que não constam de nenhuma farmacopeia:

Os componentes que não constem de nenhuma farmacopeia devem ser objecto de uma monografia descritiva que abranja os seguintes pontos:

- a) Denominação da substância, em conformidade com o disposto no ponto 2 da parte A, a que há que acrescentar sinónimos comerciais ou científicos;
- b) Definição da substância, em forma análoga à utilizada na Farmacopeia Europeia, acompanhada de quaisquer dados explicativos eventualmente necessários, nomeadamente, se aplicável, os relativos à estrutura molecular; deve ser acompanhada por uma descrição adequada do método de síntese. No que respeita às substâncias que apenas possam ser descritas através do respectivo modo de preparação, a descrição deve ser suficientemente pormenorizada para que caracterize um único produto, em termos quer da sua composição quer dos seus efeitos;
- c) Métodos de identificação, descritos através quer de todas as técnicas utilizadas na produção do produto quer dos testes que se devem efectuar por rotina;
- d) Testes de pureza, descritos para todo o conjunto das impurezas previsíveis, nomeadamente as susceptíveis de provocar efeitos nocivos e, se necessário, as que, atendendo à associação de substâncias a que o pedido se refere, possam afectar negativamente a estabilidade do medicamento ou distorcer os resultados analíticos;
- e) 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 actividade análoga para os quais seja aceitável um método global de ensaio;
- f) Caso se utilizem materiais de origem animal, descrição das medidas necessárias para assegurar a ausência de agentes potencialmente patogénicos;
- g) Precauções específicas eventualmente necessárias durante o armazenamento das matérias-primas e, se necessário, período máximo de armazenamento após o qual os testes da matéria-prima devem ser repetidos.

1.3 - Características físico-químicas susceptíveis de alterar a biodisponibilidade:

A descrição geral das substâncias activas deve abranger as informações que se seguem, independentemente de constarem ou não das farmacopeias, caso determinem a biodisponibilidade do medicamento:

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

As três primeiras informações não se aplicam às substâncias utilizadas unicamente em solução.

2- Desde que no fabrico de medicamentos veterinários se utilizem materiais de base como microrganismos, tecidos de origem quer vegetal quer animal, células e

fluidos (incluindo o sangue) de origem humana ou animal ou estruturas celulares biotecnológicas, deve descrever-se e documentar-se a origem e historial das matérias-primas.

A descrição das matérias-primas incluirá a estratégia de fabrico, os procedimentos de purificação/inactivação e a respectiva validação e todos os processos de controlo contínuo destinados a assegurar a qualidade, a segurança e a uniformidade dos lotes de produto acabado.

2.1 - Quando se utilizam bancos de células, deve-se comprovar a conservação das características celulares no nível de passagem utilizado quer na produção quer subsequentemente.

2.2 - Há que pesquisar a presença de agentes adventícios nos materiais de base, bancos de células, misturas de soro, nos restantes materiais de origem biológica e, sempre que possível, nas matérias-primas de que provenham.

Caso seja inevitável a presença de agentes adventícios potencialmente patogénicos, os materiais apenas devem ser utilizados se o tratamento subsequente assegurar a sua eliminação e ou inactivação, facto que deve ser validado.

3 - Medidas específicas relativas à prevenção da transmissão de encefalopatias espongiformes animais.

O requerente deve comprovar que o medicamento veterinário é fabricado em conformidade com a orientação relativa à minimização do risco de transmissão dos agentes das encefalopatias espongiformes animais através dos medicamentos veterinários e com as suas actualizações, publicadas pela Comissão Europeia no volume 7 das Regras Que Regem os Produtos Farmacêuticos na Comunidade Europeia.

- O n.º 3 foi introduzido pelo Decreto-Lei n.º 17/2001, de 27 de Janeiro

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

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado por força das alíneas d) e e) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, são, nomeadamente, os relativos aos testes de controlo de produtos que possam eventualmente efectuar-se nos produtos intermédios de fabrico, por forma a assegurar a consistência das características técnicas e do processo de produção.

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

O mesmo se verifica caso o controlo de qualidade do produto acabado dependa de testes de controlo no decurso do processo, especialmente se a substância for só definida através do respectivo modo de preparação.

E - Testes de controlo do produto acabado

1 - Para efeitos do controlo do produto acabado, entende-se por lote do produto acabado o conjunto de todas as unidades de uma dada apresentação farmacêutica

preparadas a partir de uma mesma quantidade inicial de material e submetidas à mesma série de operações de fabrico e ou esterilização ou, caso se trate de um processo de produção contínua, o conjunto das unidades fabricadas num dado intervalo de tempo.

O pedido de autorização de introdução no mercado deve especificar os testes efectuados por rotina em cada lote de produto acabado. Há que indicar a frequência dos testes não efectuados por rotina e as especificações das quais depende a sua aprovação.

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado ao abrigo das alíneas d) e e) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, devem incluir informações relativas aos testes de controlo do produto acabado quando da sua aprovação e ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

As disposições constantes das monografias gerais da Farmacopeia Europeia ou, caso dela não constem, da de um Estado membro aplicam-se a todos os produtos nela definidos.

Se se utilizarem métodos de ensaio e limites não especificados nas monografias gerais da Farmacopeia Europeia nem nas farmacopeias nacionais dos Estados membros, deve comprovar-se que o produto acabado, se fosse ensaiado em conformidade com as referidas monografias, observaria os requisitos de qualidade da referida farmacopeia no que respeita à apresentação farmacêutica em questão.

1.1 - Características gerais do produto acabado:

Os testes do produto acabado devem incluir sempre alguns dos testes das características gerais de um produto. Estes testes, se aplicável, abrangem a verificação das massas médias e dos desvios máximos, testes mecânicos, físicos e microbiológicos, características organolépticas e características físicas, como a densidade, pH, índice de refração, etc. Em cada caso específico, o requerente deve indicar, para cada uma destas características, normas e limites de tolerância.

Se não figurarem na Farmacopeia Europeia nem nas farmacopeias nacionais dos Estados membros as condições do teste, o equipamento/aparelhagem e as normas utilizadas devem ser pormenorizadamente descritos; deve proceder-se do mesmo modo caso não sejam aplicáveis os métodos prescritos nas referidas farmacopeias.

Além disso, as apresentações farmacêuticas sólidas a administrar por via oral devem ser submetidas a estudos *in vitro* relativos à libertação e velocidade de dissolução da ou das substâncias activas; estes estudos devem também efectuar-se para outras formas de administração, se as autoridades competentes do Estado membro interessado o considerem necessário.

1.2 - Identificação e doseamento da ou das substâncias activas:

A identificação e o doseamento da ou das substâncias activas devem efectuar-se quer numa amostra representativa do lote produzido quer num dado número de unidades de doses analisadas separadamente.

Salvo justificação adequada, os desvios máximos aceitáveis para o teor de substância activa presente no produto acabado não devem exceder (mais ou menos) 5% quando do fabrico.

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

Em casos excepcionais, que envolvam misturas extraordinariamente complexas e em que o doseamento de substâncias activas presentes em grande número ou em quantidades extremamente reduzidas careça de análises delicadas e dificilmente executáveis em cada lote de produção, pode-se omitir o ensaio de uma ou mais substâncias activas no produto acabado, sob condição expressa de tais ensaios se efectuarem nas fases intermédias do processo de produção. Esta facilidade não se aplica à caracterização das substâncias em causa.

A técnica simplificada deve ser suplementada por um método de avaliação quantitativa que permita a verificação por parte da autoridade competente da conformidade do medicamento com a respectiva especificação após a sua introdução no mercado.

Quando os métodos físico-químicos não proporcionem informação adequada sobre a qualidade do produto, é obrigatório o ensaio da actividade biológica *in vivo* ou *in vitro*. O referido ensaio deve, sempre que possível, envolver materiais de referência e análises estatísticas que permitam calcular limites de confiança.

Se não se puderem efectuar no produto acabado, estes testes podem ser executados numa fase intermédia e tão tardia quanto possível do processo de fabrico.

Sempre que os elementos constantes da secção B comprovem ter sido utilizada, no fabrico do medicamento, uma hiperdosagem significativa em termos da substância activa, a descrição dos testes de controlo do produto acabado deve abranger, se aplicável, a investigação das alterações químicas e, se necessário, tóxico-farmacológicas sofridas pela referida substância e eventualmente a caracterização ou doseamento dos produtos de degradação.

1.3 - Identificação e doseamento dos componentes do excipiente:

O ou os excipientes devem ser submetidos, no mínimo, a testes de identificação necessários.

O método analítico proposto para a identificação de matérias corantes deve permitir verificar se figuram na lista do anexo II da presente portaria.

Devem ser obrigatoriamente testados os limites máximo e mínimo dos agentes conservantes e o limite máximo de qualquer outro componente do excipiente susceptível de prejudicar funções fisiológicas; caso o excipiente possa afectar a biodisponibilidade de uma substância activa, devem ser obrigatoriamente testados os respectivos limites máximo e mínimo, a menos que a biodisponibilidade seja comprovada através de outros testes adequados.

1.4 - Testes de segurança:

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

F - Ensaio de estabilidade

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado por força das alíneas e) e f) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de

26 de Julho, devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

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

No que respeita às pré-misturas destinadas a alimentos que contenham medicamentos, dever-se-á indicar igualmente a informação necessária respeitante ao prazo de validade dos alimentos fabricados com base nestas pré-misturas em conformidade com as instruções de utilização.

Caso um produto acabado deva ser reconstituído antes da respectiva administração, deve indicar-se o prazo de validade proposto para o produto reconstituído, apoiado por dados de estabilidade pertinentes.

No que respeita às embalagens para dose múltipla, devem apresentar-se dados de estabilidade que fundamentem o prazo de validade da embalagem após a primeira utilização.

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

As conclusões devem incluir os resultados das análises e fundamentar o prazo de validade proposto nas condições de armazenamento recomendadas, bem como as especificações do produto acabado no fim do prazo de validade nestas mesmas condições.

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

Deve ser apresentado um estudo da interacção entre o produto e o recipiente, caso se considere possível um risco desta ordem, especialmente no que respeita às preparações injectáveis ou aos aerossóis para uso interno.

G - Biodisponibilidade/bioequivalência

(Consultar o ponto A.2.1 do capítulo I, secção III, da parte IV do processo de autorização de introdução no mercado da presente portaria.)

H - Dados relacionados com a avaliação do risco ambiental para os produtos contendo organismos geneticamente modificados.

I - Pré-misturas medicamentosas:

Para além dos aspectos gerais, dever-se-á ter em atenção alguns requisitos específicos relativamente às substâncias activas destinadas ao fabrico de pré-misturas medicamentosas, tais como:

1 - Propriedades físico-químicas:

1.1 - Homogeneidade no alimento medicamentoso:

- a) Segurança em como as cargas electrostáticas ou qualquer outra propriedade da substância activa não prejudique a mistura;

- b) Coeficiente terapêutico (dose terapêutica/dose tóxica) suficientemente amplo que ofereça segurança face aos tipos de mistura nos alimentos (segurança relativa).

1.2 - Estabilidade:

- a) As substâncias activas contidas na pré-mistura medicamentosa devem manter-se estáveis no alimento medicamentoso pelo menos durante três meses.
- b) Nesse sentido, deve ter-se em conta, por um lado, a solubilidade, higroscopicidade (relacionada com a percentagem de humidade dos alimentos) e volatilidade e, por outro, possíveis reacções derivadas quer da rancificação das gorduras quer da presença de importantes teores de minerais contidos nos alimentos;
- c) Deve considerar-se também a resistência das substâncias activas da pré-mistura medicamentosa à acção do calor/humidade que se produz na granulação dos alimentos medicamentosos. Estes, como é óbvio, não podem ser sujeitos àquele processo quando tenham moléculas que, por tal motivo, sejam degradáveis.

1.3 - Interações físico-químicas:

Considerar possíveis incompatibilidades com matérias-primas dos alimentos, aditivos ou medicamentos.

1.4 - Propriedades relativas à formação de poeira:

Considerar efeitos adversos sobre os trabalhadores das unidades de produção de alimentos compostos para animais (alergias, irritações e outras manifestações tóxicas, etc.).

2 - Métodos de controlo:

Na sequência dos requisitos anteriores, devem considerar-se os métodos aplicáveis para esclarecer:

2.1 - Propriedades electrostáticas, ponto de fusão, ponto de ebulição, temperatura de decomposição, densidade, tensão de vapor, solubilidade na água e nos solventes orgânicos, espectro de massa e de absorção e qualquer outra propriedade física pertinente.

2.2 - Estabilidade em relação aos agentes atmosféricos (luz, temperatura, humidade, oxigénio, etc.).

2.3 - Estabilidade durante a preparação das pré-misturas e dos alimentos medicamentosos, nomeadamente em relação ao calor, à pressão e à humidade. Eventuais produtos de decomposição.

2.4 - Estabilidade durante o armazenamento das pré-misturas e dos alimentos medicamentosos (prazo de conservação).

2.5 - Aptidão para a homogeneização nas pré-misturas e nos alimentos e propriedades relativas à formação de poeira.

2.6 - Concentrações previstas nas pré-misturas medicamentosas (teor da substância activa em percentagem de peso) e no alimento medicamentoso (teor de substância activa em mg/kg).

2.7 - Descrição dos métodos de análise qualitativos e quantitativos destinados ao controlo de rotina nas pré-misturas e nos alimentos medicamentosos.

NOTA. - A descrição destes métodos deve ser acompanhada de indicações sobre os índices de recuperação, a especificidade, a sensibilidade, as eventuais interferências, os limites de detecção, a possibilidade de repetição, bem como sobre o método de colheita de amostras utilizado.

Q - Outras informações

Parte III do processo de autorização de introdução no mercado

Documentação toxicológica e farmacológica

SECÇÃO 2

Ensaio toxicológicos e farmacológicos

Os elementos e documentos apensos ao pedido de autorização de introdução no mercado - alínea e) do n.º 2 do artigo 5.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho - devem ser apresentados em conformidade com os requisitos que se seguem.

Deve assegurar-se que estes ensaios se efectuam em conformidade com as recomendações relativas à boa prática laboratorial.

A - Ensaio de segurança:

CAPÍTULO I

Execução dos ensaios

1 - Introdução:

A documentação relativa à segurança deve demonstrar:

- a) A toxicidade potencial do medicamento bem como quaisquer eventuais efeitos tóxicos perigosos ou indesejáveis nas condições de utilização previstas no animal devem ser avaliados em função da gravidade do estado patológico;
- b) Os potenciais efeitos nocivos para o homem dos resíduos do medicamento ou da substância presentes em géneros alimentícios provenientes de animais tratados, bem como os problemas suscitados pelos referidos resíduos no tratamento industrial dos géneros alimentícios;

- c) Os riscos potenciais decorrentes da exposição do homem ao medicamento, como, por exemplo, quando da sua administração a animais;
- d) Os riscos potenciais para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento.

Todos os resultados devem ser fidedignos e de aplicação geral. Sempre que adequado, devem-se utilizar métodos matemáticos e estatísticos na concepção dos métodos experimentais e na avaliação dos resultados.

Além disso, importa informar os clínicos sobre o potencial terapêutico do produto e os riscos inerentes à sua utilização.

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

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

2 - Farmacologia:

Os estudos farmacológicos revestem-se de importância fundamental para a clarificação dos mecanismos através dos quais o medicamento produz efeitos terapêuticos, pelo que deverão ser incluídos na secção 3 estudos farmacológicos efectuados em espécies experimentais e nas espécies animais a que se destina.

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

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

3 - Toxicologia:

3.1 - Toxicidade por dose única (toxicidade aguda):

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

- Os eventuais efeitos da hiperdosagem na espécie em questão;
- Os eventuais efeitos no homem da administração acidental;
- As doses a utilizar nos estudos de toxicidade por administração repetida.

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

Estes estudos devem geralmente efectuar-se em pelo menos duas espécies de mamíferos. Se adequado, uma destas espécies pode ser substituída pela espécie animal a que o medicamento se destina. Por via de regra, há que testar pelo menos duas vias diferentes de administração. Uma delas pode ser análoga ou exactamente igual à proposta para a espécie a que se destina. Caso se preveja uma exposição significativa do utilizador ao medicamento, por exemplo por inalação ou contacto dérmico, deve proceder-se ao estudo das vias em causa.

Por forma a reduzir o número e o sofrimento dos animais em estudo estão continuamente a ser elaborados novos protocolos de ensaios de toxicidade por dose única. Aceitar-se-ão estudos efectuados em conformidade com estes novos procedimentos, desde que adequadamente validados, bem como estudos efectuados em conformidade com directrizes internacionalmente reconhecidas.

3.2 - Toxicidade por dose repetida:

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

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

No que respeita às substâncias ou medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, o estudo deve efectuar-se em pelo menos duas espécies de mamíferos, uma das quais deve ser um não roedor.

O investigador deve fundamentar a escolha da espécie com base nos conhecimentos disponíveis sobre o metabolismo do produto no animal e no homem. A substância ensaiada deve ser administrada por via oral. O ensaio deve ter uma duração de pelo menos 90 dias. O investigador deve especificar e fundamentar claramente o método e a frequência de administração, bem como a duração dos ensaios.

A dose máxima deve geralmente ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos lesivos. A dose mínima não deve conduzir a quaisquer efeitos tóxicos.

A avaliação dos efeitos tóxicos deve assentar na observação do comportamento e crescimento, em testes hematológicos e fisiológicos, especialmente os respeitantes aos órgãos excretores, e em relatórios de necrópsia e respectivos dados histológicos. A selecção do âmbito de cada grupo de testes irá depender da espécie animal utilizada e dos conhecimentos científicos do momento.

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

3.3 - Testes de tolerância nas espécies em questão:

Devem ser indicados quaisquer sinais de intolerância observados durante os estudos efectuados na espécie em questão em conformidade com os requisitos da parte B do capítulo I da secção 3. Devem-se especificar os estudos envolvidos, as doses em que a intolerância se verificou e as espécies e raças envolvidas. Devem-se igualmente especificar quaisquer alterações fisiológicas imprevistas.

3.4 - Toxicidade para a função reprodutora, nomeadamente teratogenicidade:

3.4.1 - Estudo dos efeitos na reprodução:

Este estudo destina-se a determinar o eventual comprometimento da função reprodutora masculina ou feminina, bem como os efeitos nocivos na descendência resultantes da administração do medicamento ou substância em estudo.

No que respeita às substâncias ou medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, o estudo dos efeitos na reprodução consistirá num estudo de duas gerações em pelo menos uma espécie, geralmente a de um roedor. A substância ou produto em estudo devem ser administrados a machos e fêmeas na altura adequada anterior à procriação. A administração deve prosseguir até ao desmame da geração F2.

Devem utilizar-se pelo menos três níveis de dose. A dose máxima deve ser seleccionada por forma a evidenciar efeitos lesivos. A dose mínima não deve resultar em quaisquer efeitos tóxicos.

A avaliação dos efeitos na reprodução deve basear-se na fertilidade, gravidez e comportamento materno; na amamentação, crescimento e desenvolvimento da geração F1, do nascimento até à maturidade; e no desenvolvimento da geração F2 até ao desmame.

3.4.2 - Estudo dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente da teratogenicidade:

No que respeita às substâncias ou medicamentos destinados a animais utilizados na alimentação humana, devem-se efectuar estudos dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente da teratogenicidade. Estes estudos devem efectuar-se em pelo menos duas espécies de mamíferos, por via de regra um roedor e um lagomorfo. As características do teste (número de animais, doses, altura da administração e critérios de avaliação dos resultados) irão depender dos conhecimentos científicos do momento em que o requerimento foi apresentado e do grau de significância estatística pretendido. O estudo com um roedor deve realizar-se simultaneamente com o estudo dos efeitos na função reprodutora.

No que respeita às substâncias ou medicamentos que não se destinam a animais utilizados na alimentação humana requerer-se-á um estudo dos efeitos tóxicos no embrião/feto, nomeadamente da teratogenicidade, em pelo menos uma espécie, que pode ser aquela a que se destinam, caso o produto seja utilizado em animais susceptíveis de serem usados para criação.

3.5 - Mutagenicidade:

Os ensaios de mutagenicidade destinam-se a avaliar a capacidade das substâncias de induzirem alterações transmissíveis no material genético celular.

Há que investigar as propriedades mutagénicas de todas as substâncias novas destinadas a ser utilizadas em medicamentos veterinários.

O número, os tipos de ensaios e os critérios de avaliação dos resultados irão depender dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

3.6 - Carcinogenicidade:

Requerer-se-ão geralmente estudos de carcinogenicidade a longo prazo para substâncias a que o homem venha a ser exposto:

- Com grande analogia química com carcinogéneos conhecidos;
- Que, quando dos ensaios de mutagenicidade, tenham conduzido a resultados sugestivos de efeitos carcinogéneos;
- Que tenham dado origem a sinais suspeitos quando dos ensaios de toxicidade.

Na concepção dos estudos de carcinogenicidade e na avaliação dos respectivos resultados atender-se-á aos conhecimentos científicos no momento em que o pedido for apresentado.

3.7 - Excepções:

Caso um medicamento se destine a uso tópico, deve estudar-se a respectiva absorção sistémica na espécie animal a que se destina. Caso se comprove que a referida absorção é desprezível, podem-se omitir os testes de toxicidade por dose repetida, os testes de toxicidade na função reprodutora e os testes de carcinogenicidade, a menos que:

- Nas condições fixadas para a sua utilização se preveja a ingestão do medicamento pelo animal; ou
- O medicamento possa estar presente em géneros alimentícios obtidos a partir do animal tratado (preparações intramamárias).

4 - Outros requisitos:

4.1 - Imunotoxicidade:

Caso os efeitos observados em estudos com dose repetida no animal incluam alterações específicas no peso e ou histologia dos órgãos linfóides e transformações celulares dos tecidos linfóides (medula óssea ou leucócitos periféricos), o investigador deve ponderar a necessidade de novos estudos dos efeitos do produto no sistema imunológico.

Na concepção dos referidos estudos e na avaliação dos respectivos resultados atender-se-á aos conhecimentos científicos no momento em que o pedido for apresentado.

4.2 - Propriedades microbiológicas dos resíduos:

4.2.1 - Potenciais efeitos na flora intestinal humana:

Deve investigar-se o risco microbiológico para a flora intestinal humana dos resíduos de compostos antimicrobianos, à luz dos conhecimentos científicos do momento em que o pedido for apresentado.

4.2.2 - Potenciais efeitos nos microrganismos utilizados no processamento industrial dos alimentos:

Em determinados casos pode ser necessário efectuar testes por forma a determinar se os resíduos apresentam problemas de ordem tecnológica no processamento industrial dos géneros alimentícios.

4.3 - Observações no ser humano:

Há que especificar se as substâncias do medicamento veterinário são utilizadas em medicamentos para uso humano; caso tal se verifique, deve elaborar-se um relatório sobre todos os efeitos observados (incluindo os efeitos indesejáveis) no homem e as respectivas causas, na medida em que possam ser importantes para a avaliação do medicamento veterinário, se aplicável à luz dos resultados de ensaios constantes da bibliografia.

Caso as substâncias dos medicamentos veterinários não sejam ou já não sejam utilizadas em medicamentos para uso humano, devem-se apontar os motivos.

5 - Ecotoxicidade:

5.1 - Os estudos da ecotoxicidade dos medicamentos veterinários destinam-se a avaliar os potenciais efeitos nocivos para o ambiente decorrentes da utilização do produto e a determinar eventuais medidas preventivas necessárias para a redução dos referidos riscos.

5.2 - A avaliação da ecotoxicidade será obrigatória para todos os pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários, excepto os apresentados em conformidade com o artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho.

5.3 - Esta avaliação deve geralmente envolver duas fases. Na 1.ª fase, o investigador deve avaliar o potencial grau de penetração do produto e suas substâncias activas ou metabolitos relevantes no ambiente, atendendo:

À espécie a que se destina e ao tipo de utilização proposto (por exemplo, medicação em massa ou de animais individuais);

Ao método de administração, nomeadamente o grau provável de penetração directa do produto nos sistemas ambientais;

À possível excreção do produto e suas substâncias activas e metabolitos relevantes para o ambiente por animais tratados e à persistência de tais excreções;

À eliminação do produto não utilizado ou dos desperdícios.

5.4 - Numa 2.ª fase, atendendo ao grau de penetração do produto no ambiente e à informação física/química disponível e às propriedades farmacológicas e ou toxicológicas do composto apuradas quando da realização dos restantes testes e ensaios requeridos pela presente portaria, o investigador deve então ponderar a necessidade de novas investigações específicas dos efeitos do produto em ecossistemas bem determinados.

5.5 - Se adequada, poderá ser requerida a investigação adicional:

Do destino e comportamento no solo;

Do destino e comportamento na água e no ar;

Dos efeitos em organismos aquáticos;

Dos efeitos em outros organismos que não os de destino.

Esta investigação adicional, respeitante, segundo o caso, ao medicamento veterinário e ou à ou às substâncias activas e ou aos metabolitos excretados, dever-se-á processar em conformidade com os protocolos constantes do anexo V da Directiva n.º 67/548/CEE, do Conselho, com a última redacção que lhe foi dada pela Directiva n.º 91/632/CEE, da Comissão, ou, caso determinada finalidade não esteja adequadamente coberta por estes, a investigação processar-se-á conforme outros protocolos internacionalmente aceites. O número e tipos de testes e os respectivos critérios de avaliação dependerão dos conhecimentos científicos no momento em que o pedido for apresentado.

CAPÍTULO II

Apresentação das informações e documentos

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo aos ensaios de segurança deve incluir:

- a) Uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes:

A composição qualitativa e quantitativa das impurezas;

A descrição das propriedades físicas;

O ponto de fusão;

O ponto de ebulição;

- b) A identificação pormenorizada da substância em análise, nomeadamente:

A denominação comum internacional (INN);

A denominação IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry);

O número CAS (Chemical Abstract Service);

A classificação terapêutica e farmacológica;

Os sinónimos e abreviaturas;

A fórmula estrutural;

A fórmula molecular;

O peso molecular;

O grau de impureza;

A pressão de vapor;

A solubilidade em água e solventes orgânicos, expressa em g/l, com indicação da temperatura;

A densidade;

O espectro de refacção, rotação, etc.;

- c) Um protocolo experimental pormenorizado que fundamente a eventual omissão de quaisquer dos testes referidos na alínea b) e descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, as espécies, raças ou variedade de animais e a sua origem, número e condições em que foram instalados e alimentados, referindo, designadamente, se estavam isentos de agentes patogénicos específicos (SPF);

- d) Todos os resultados obtidos, independentemente de serem ou não favoráveis. Os dados originais devem ser descritos com o pormenor suficiente para que os resultados possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. A título de explicação, os resultados podem ser acompanhados de ilustrações;
- e) A análise estatística dos resultados, caso tal seja requerido pelo programa de testes, e a variância dos dados;
- f) A discussão objectiva dos resultados obtidos e as respectivas conclusões quanto à segurança da substância, à sua margem de segurança no animal testado e no animal a que se destina e nos seus potenciais efeitos indesejáveis, tipos de aplicações, posologia e eventuais incompatibilidades;
- g) A discussão pormenorizada e completa dos resultados do estudo de segurança dos resíduos na alimentação humana e sua relevância para a avaliação dos riscos potenciais dos resíduos para o homem. A referida discussão deve ser seguida de propostas com vista a erradicar quaisquer perigos para o homem através da aplicação de critérios de avaliação internacionalmente aceites, como a ausência de efeitos observáveis no animal, e de propostas de adopção de um factor de segurança e de dose diária admissível (DDA);
- h) A discussão aprofundada de quaisquer riscos para as pessoas que elaboram o medicamento ou o administram a animais, seguida de propostas de medidas adequadas para a redução dos referidos riscos;
- i) A discussão integral dos eventuais riscos para o ambiente decorrentes da utilização do medicamento veterinário nas condições de utilização propostas, seguida de propostas adequadas para a redução dos referidos riscos;
- j) Todas as informações necessárias para que o clínico conheça o melhor possível a utilidade do medicamento proposto. A discussão será complementada por sugestões quanto aos efeitos indesejáveis e ao possível tratamento de reacções tóxicas agudas no animal a que o produto é administrado;
- l) Um relatório pericial final que apresente uma análise crítica detalhada da informação acima referida à luz dos conhecimentos científicos quando da apresentação do pedido, bem como um resumo pormenorizado de todos os resultados dos testes de segurança pertinentes e referências bibliográficas.

B - Estudo dos resíduos:

CAPÍTULO I

Execução dos ensaios

1 - Introdução:

Nos termos do disposto na presente portaria, entende-se por «resíduos» o conjunto das substâncias activas ou seus metabolitos presentes na carne e outros géneros alimentícios provenientes do animal a que foi administrado o medicamento em causa.

O estudo dos resíduos destina-se a determinar se, em que condições e em que medida, os resíduos persistem nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados e a determinar os intervalos de segurança que devem ser respeitados por forma a evitar quaisquer perigos para a saúde humana e ou dificuldades no tratamento industrial dos géneros alimentícios.

A avaliação dos riscos decorrentes dos resíduos pressupõe a determinação da presença ou não de resíduos nos animais tratados nas condições de utilização recomendadas, bem como a investigação dos efeitos dos mesmos.

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 do animal tratado ou nos géneros alimentícios que deles provêm;
- b) Sempre que, por forma a evitar riscos para a saúde do consumidor pelos géneros alimentícios provenientes de animais tratados ou dificuldades no processamento industrial dos géneros alimentícios, devem ser propostos intervalos de segurança realistas susceptíveis de serem observados em condições práticas de criação de animais, obtidos por metodologia estatística adequada, tendo em atenção a extrapolação dos resultados dos estudos de depleção para a população alvo (percentil 95 e nível de confiança 95);
- c) Os métodos analíticos práticos que se encontram disponíveis e adequados a situações de rotina para a verificação da observância do intervalo de segurança.

2 - Metabolismo e cinética dos resíduos:

2.1 - Farmacocinética (absorção, distribuição, biotransformação e excreção):

No que se refere aos resíduos de medicamentos veterinários, os estudos farmacocinéticos destinam-se a avaliar a absorção, distribuição, biotransformação e excreção do produto na espécie a que se destina.

O produto final, ou a formulação bioequivalente, deve ser administrado à espécie alvo na dose máxima recomendada.

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

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

Devem ser descritas as vias de excreção do produto no animal alvo. Devem ser especificados e caracterizados os principais metabolitos.

2.2 - Depleção de resíduos:

O objectivo destes estudos, que determinam a velocidade a que os resíduos desaparecem no animal em questão após a última administração do medicamento, é permitir a determinação do intervalo de segurança.

Determinar-se-ão as quantidades de resíduos presentes nos diferentes tecidos edíveis, em sucessivos períodos temporais (mínimo, três), após os grupos de animais testados terem recebido a dose final do medicamento através de métodos físicos, químicos ou biológicos adequados; devem especificar-se os procedimentos técnicos e a especificidade e sensibilidade dos métodos utilizados.

3 - Método analítico de rotina para a detecção de resíduos:

Propor-se-ão procedimentos analíticos que possam ser efectuados no decurso de um exame de rotina e com um grau de sensibilidade tal que permita a detecção segura de ultrapassagens dos limites máximos de resíduos legalmente autorizados.

Deve descrever-se detalhadamente o método analítico proposto. O método deve ser validado e suficientemente robusto para que possa ser autorizado em condições normais de monitorização de rotina dos resíduos.

Devem descrever-se as seguintes características:

- Especificidade;
- Exactidão, incluindo sensibilidade;
- Precisão;
- Limiar de detecção;
- Limiar de quantificação;
- Exequibilidade e aplicabilidade em condições laboratoriais normais;
- Susceptibilidade às interferências.

A adequação do método analítico proposto deve ser avaliada à luz dos conhecimentos científicos e técnicos no momento em que o pedido for apresentado.

CAPÍTULO II

Apresentação das informações e documentos

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo ao estudo de resíduos deve incluir:

- a) Uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes;
- b) A identificação pormenorizada do produto, nomeadamente:

- A composição;
- A pureza;
- A identificação do lote;
- A relação com o produto final;
- A actividade específica e a radiopureza das substâncias marcadas;
- A posição na molécula dos átomos marcados;

- c) Um protocolo experimental pormenorizado que fundamente a eventual omissão de qualquer dos testes mencionados e que descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, as espécies, raças ou variedade de animais e a sua origem, número e condições em que foram instalados e alimentados, referindo, designadamente, se estavam isentos de agentes patogénicos específicos (SPF) ou tradicionais;
- d) Todos os resultados obtidos, independentemente de serem ou não favoráveis. Os dados originais devem ser descritos de modo suficientemente detalhado para que os resultados possam ser avaliados criticamente, independentemente da interpretação dada pelo autor. A título de explicação, os resultados podem ser acompanhados de ilustrações;

- e) A análise estatística dos resultados, caso tal seja requerido pelo programa de testes, e a variância dos dados;
- f) A discussão objectiva dos resultados obtidos, seguida de propostas de limites máximos de resíduos das substâncias activas contidas no produto, que especifiquem o resíduo marcador e os tecidos alvo em questão, bem como de propostas relativas aos intervalos de segurança necessários para assegurar a inexistência nos géneros alimentícios provenientes de animais tratados de resíduos susceptíveis de constituir um risco para o consumidor;
- g) Um relatório pericial final que apresente uma análise crítica pormenorizada da informação acima referida à luz dos conhecimentos científicos aquando da apresentação do pedido, bem como um resumo detalhado de todos os resultados dos testes de resíduos e referências bibliográficas precisas.

Parte IV do processo de autorização de introdução no mercado

SECÇÃO 3

Ensaio pré-clínicos e clínicos

Os elementos e documentos apensos aos pedidos de autorização de introdução no mercado devem ser apresentados em conformidade com o disposto nos capítulos I, II e III que se seguem.

CAPÍTULO I

Requisitos pré-clínicos

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

A - Farmacologia:

A.1 - Farmacodinâmica:

O estudo da farmacodinâmica deve envolver duas abordagens distintas.

Assim, descrever-se-á o mecanismo de acção e os efeitos farmacológicos que estão na base da aplicação prática recomendada. Os resultados devem ser expressos em termos quantitativos (por exemplo, através do recurso a curvas dose-efeito, tempo-efeito, etc.) e, sempre que possível, comparados com uma substância com actividade bem definida. Caso se reivindique a maior eficácia de uma substância activa, deve comprovar-se que essa diferença é estatisticamente significativa.

Por outro lado, o investigador deve apresentar a avaliação farmacológica global da substância activa, com especial incidência na possibilidade de efeitos indesejáveis. Há que investigar, por via de regra, as principais funções.

O investigador deve indicar as consequências da via de administração, da formulação, etc., na actividade farmacológica da substância activa.

As investigações devem ser mais intensivas caso a dose recomendada se aproxime do limiar tóxico.

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

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

As associações de medicamentos poder-se-ão justificar com base quer em motivos farmacológicos quer em indicações clínicas. No primeiro caso, os estudos farmacodinâmicos e ou farmacocinéticos devem revelar as interações susceptíveis de conduzir à utilidade clínica da própria associação. No segundo caso, se a fundamentação científica da associação medicamentosa assentar na experimentação clínica, a investigação deve apurar se os efeitos previsíveis da associação podem ser corroborados no animal e, no mínimo, dever-se-á investigar a importância dos eventuais efeitos indesejáveis. Caso uma associação inclua uma substância activa nova, esta deve ter sido previamente estudada em profundidade.

A.2 - Farmacocinética:

A informação farmacocinética básica relativa a uma nova substância activa é geralmente útil no contexto clínico.

Os objectivos farmacocinéticos dizem respeito a duas grandes áreas:

- i) Farmacocinética descritiva, que conduz à avaliação de parâmetros básicos;
- ii) Utilização destes parâmetros na investigação das relações entre o regime de dose, a concentração plasmática e tecidual e os efeitos farmacológicos, terapêuticos ou tóxicos.

São geralmente necessários estudos farmacocinéticos na espécie alvo, a fim de que os medicamentos utilizados apresentem a máxima eficácia e segurança possíveis. Estes estudos são especialmente úteis no apoio ao clínico quando do estabelecimento de regimes de dose (via e local de administração, dose, intervalo de dose, número de administrações, etc.) e da adopção dos regimes de dose em função de determinadas variáveis populacionais (por exemplo, idade e doença). Estes estudos poderão conduzir ao sacrifício de muito menos animais e geralmente proporcionam muito mais informação do que os estudos clássicos de titulação de dose.

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

A.2.1 - Biodisponibilidade/bioequivalência:

Sempre que for julgado necessário e de acordo com as recomendações do Note for Guidance III, 54/89-EN, e suas eventuais alterações, proceder-se-á a estudos adequados de biodisponibilidade com vista a estabelecer a bioequivalência:

Ao comparar um produto reformulado com um produto existente;

Ao comparar métodos ou vias de administração novos com os já estabelecidos;
Em todos os casos constantes do n.º 1 do artigo 7.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho.

B - Tolerância na espécie animal a que se destina:

O objectivo deste estudo, que se deve efectuar em todas as espécies animais a que o medicamento se destina, é proceder em todas essas espécies a ensaios de tolerância local e geral por forma a determinar uma dosagem tolerada suficientemente lata para que haja uma margem de segurança adequada, bem como os sintomas clínicos de intolerância para a ou as vias recomendadas, na medida em que o aumento da dose terapêutica e ou da duração do tratamento o permitam. O protocolo dos ensaios deve especificar o mais detalhadamente possível os efeitos farmacológicos e os efeitos indesejáveis previstos; estes últimos devem ser avaliados atendendo devidamente ao facto de os animais utilizados poderem ter um valor muito elevado.

No mínimo, o medicamento deve ser administrado através da via de administração e na posologia recomendada.

C - Resistência:

No que respeita aos medicamentos utilizados na prevenção ou tratamento de doenças infecciosas e infestações parasitárias dos animais são necessários dados relativos à ocorrência de organismos resistentes.

CAPÍTULO II

Ensaio clínicos

1 - Princípios gerais:

Os ensaios clínicos destinam-se a demonstrar ou confirmar o efeito do medicamento veterinário após a administração da dose recomendada, a especificar as suas indicações e contra-indicações consoante as espécies, idades, raças e sexos, as instruções para a sua utilização, quaisquer eventuais efeitos indesejáveis e a segurança e tolerância em condições normais de utilização.

Salvo justificação em contrário, os ensaios clínicos devem envolver animais de controlo (ensaios clínicos controlados). O efeito obtido deve ser comparado ao do placebo, da ausência de tratamento e ou ao efeito de um medicamento autorizado com valor terapêutico comprovado. Devem-se especificar todos os resultados obtidos, favoráveis ou desfavoráveis.

Os métodos de diagnóstico devem ser especificados. Os resultados devem ser expressos em termos de critérios clínicos quantitativos ou convencionais. Devem-se utilizar métodos estatísticos adequados, os quais devem ser fundamentados.

No caso dos medicamentos veterinários destinados principalmente a aumentar o rendimento, dever-se-á prestar particular atenção:

Ao rendimento dos produtos animais;

À qualidade dos produtos animais (qualidades organolépticas, nutritivas, higiénicas e tecnológicas);

Ao rendimento nutricional e ao crescimento do animal;

Ao estado geral de saúde do animal.

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

Quando, no que respeita a indicações terapêuticas específicas, o requerente possa comprovar não poder fornecer dados completos sobre o efeito terapêutico porque:

- a) As indicações previstas para o medicamento em questão serem tão raras que não se possa esperar que o requerente apresente dados completos;
- b) No actual estado de conhecimentos não ser possível fornecer dados completos.

A autorização de introdução no mercado só pode ser concedida mediante as seguintes condições:

- 1) O medicamento apenas pode ser fornecido mediante receita veterinária e pode, em determinados casos, ser administrado apenas sob controlo veterinário estrito;
- 2) A inclusão de literatura e quaisquer outras informações devem chamar a atenção do clínico veterinário para o facto de, em determinados aspectos, as informações disponíveis quanto ao medicamento em questão serem ainda incompletas.

2 - Execução dos ensaios:

Todos os ensaios clínicos veterinários devem ser efectuados em conformidade com um protocolo de ensaio pormenorizado, devidamente analisado e redigido antes do início do ensaio. O bem-estar dos animais submetidos ao ensaio será objecto de controlo veterinário e inteiramente analisado quando da elaboração de protocolo de ensaio e durante todo o período de duração do ensaio.

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

Antes do início dos ensaios deve informar-se o proprietário dos animais e obter e documentar o seu consentimento. Este deve ser, designadamente, informado por escrito sobre as consequências da participação no ensaio no que respeita ao destino subsequente ou à obtenção de géneros alimentícios dos animais tratados.

A documentação do ensaio deve incluir uma cópia desta notificação, assinada e datada pelo proprietário dos animais.

A menos que se trate de um ensaio cego, o disposto nos artigos 65.º, 66.º e 67.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, aplica-se por analogia às preparações destinadas a ensaios clínicos veterinários. Além disso, a rotulagem deve conter sempre a menção «Destinado apenas a ensaios clínicos veterinários», bem visível e indelével.

CAPÍTULO III

Informações e documentos

Como em qualquer trabalho científico, o processo relativo à eficácia deve incluir uma introdução que defina o assunto, eventualmente acompanhada por quaisquer referências bibliográficas pertinentes.

Toda a documentação pré-clínica e clínica deve ser pormenorizada o suficiente para que permita uma avaliação objectiva. Devem especificar-se todos os estudos e ensaios, independentemente de serem ou não favoráveis ao requerente.

1 - Registos das observações pré-clínicas:

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

- 1.1 - Ensaio que comprovem acções farmacológicas.
- 1.2 - Ensaio que demonstrem os mecanismos fisiológicos em que assenta o efeito terapêutico.
- 1.3 - Ensaio que demonstrem os principais processos farmacocinéticos.

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

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

- a) Um resumo;
- b) Um protocolo experimental pormenorizado que descreva os métodos, aparelhos e materiais utilizados, elementos como a espécie, idade, peso, sexo, número, raça e variedade dos animais, a identificação dos animais e a dose, via e calendário de administração;
- c) Se aplicável, a análise estatística dos resultados;
- d) Uma discussão objectiva dos resultados obtidos, que conduza a conclusões sobre a segurança e eficácia do produto.

Dever-se-á fundamentar a omissão parcial ou total destes dados.

2 - Observações clínicas:

2.1 - Registos das observações clínicas:

Os investigadores devem apresentar todos os elementos em fichas individuais, no que respeita aos tratamentos individuais, e em fichas colectivas, no que se refere aos tratamentos colectivos.

Os referidos elementos serão os seguintes:

- a) Nome, morada, função e habilitações do investigador responsável;
- b) Local e data do tratamento; nome e morada do proprietário dos animais;
- c) Informações sobre o protocolo de ensaio, com a descrição dos métodos utilizados, incluindo os aleatórios e de utilização de métodos cegos,

- elementos como a via de administração, o calendário de administração, a dose, a identificação dos animais, espécies, raças ou variedade de animais, a idade, peso, sexo e estado fisiológico;
- d) Método de criação e alimentação que descreva a composição dos alimentos e a natureza e quantidade de quaisquer aditivos neles contidos;
 - e) Caso clínico (tão pormenorizado quanto possível), ocorrência e evolução de quaisquer doenças intercorrentes;
 - f) Diagnóstico e respectivos meios;
 - g) Sintomas e gravidade da doença, se possível em termos de critérios convencionais;
 - h) Identificação exacta da formulação utilizada no ensaio clínico;
 - i) Dosagem do medicamento, método, via e frequência de administração e eventuais precauções adoptadas no decurso da administração (duração da injeção, etc.);
 - j) Duração do tratamento e do período de observação subsequente;
 - l) Todas as informações relativas aos medicamentos para além do em estudo administrados durante o período de exame, quer antes do medicamento ensaiado quer durante, e, neste último caso, informações sobre as interacções observadas;
 - m) Todos os resultados dos ensaios clínicos (incluindo os desfavoráveis ou negativos), com menção integral das observações clínicas e dos resultados dos testes objectivos de actividade (análises laboratoriais, testes fisiológicos) necessários à avaliação do pedido. As técnicas utilizadas devem ser especificadas; deve-se explicar a significância de quaisquer variações dos resultados (como a variância do método, a variância individual e dos efeitos da medicação); a demonstração dos efeitos farmacodinâmicos no animal não bastará por si só para justificar conclusões quanto aos efeitos terapêuticos;
 - n) Todas as informações relativas a quaisquer efeitos imprevistos observados, independentemente de serem ou não lesivos e das medidas adoptadas em consequência; se possível, investigar-se-á a relação causa-efeito;
 - o) Efeitos no rendimento dos animais (por exemplo, postura de ovos, produção de leite e função reprodutora);
 - p) Efeitos na qualidade dos géneros alimentícios provenientes de animais tratados, designadamente no que respeita aos medicamentos destinados a aumentar o rendimento;
 - q) Uma conclusão sobre cada caso específico ou, se se tratar de um tratamento colectivo, sobre cada caso colectivo.

Deve justificar-se a omissão de quaisquer dos pontos de a) a q).

O responsável pela introdução do medicamento veterinário no mercado adoptará 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 produto.

2.2 - Resumo e conclusões das observações clínicas:

No que respeita a cada ensaio clínico, dever-se-á elaborar uma sinopse das observações clínicas que resuma os ensaios e os respectivos resultados e especifique, designadamente:

- a) O número de controlos e de animais tratados individual ou colectivamente, discriminados em termos de espécies, raças ou variedade, idade e sexo;
- b) O número de animais retirados prematuramente dos ensaios e os respectivos motivos;
- c) No que respeita aos animais de controlo, uma indicação sobre se:
 - Não receberam tratamento;
 - Receberam um placebo;
 - Receberam outro medicamento autorizado com efeitos conhecidos;
 - Receberam a substância activa objecto de investigação numa outra formulação ou através de uma via diferente;
- d) A frequência dos efeitos indesejáveis observados;
- e) Observações sobre as consequências em termos de rendimento (por exemplo, postura de ovos, produção de leite, função reprodutora e qualidade dos alimentos);
- f) Informações sobre os animais submetidos ao ensaio que possam estar sujeitos a um risco acrescido em virtude da idade, do modo como foram criados ou alimentados e do objectivo a que se destinam ou sobre animais cujas condições fisiológicas ou patológicas mereçam especial atenção;
- g) Uma avaliação estatística dos resultados, caso o programa de testes o requiera.

Por último, o investigador deve formular conclusões de carácter geral com base nos dados experimentais e emitir parecer sobre a inocuidade do medicamento nas condições de utilização propostas, os seus efeitos terapêuticos e apontar quaisquer informações úteis quanto às indicações e contra-indicações, posologia, duração média de tratamento e, dado o caso, interacções observadas com outros medicamentos ou aditivos alimentares, bem como precauções especiais eventualmente adoptadas no decurso do tratamento ou sintomas clínicos de hiperdosagem.

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

3 - Relatório final do perito:

O relatório final do perito deve apresentar uma análise crítica pormenorizada de toda a documentação pré-clínica e clínica à luz dos conhecimentos científicos no momento em que o pedido é apresentado, bem como um resumo detalhado dos resultados apresentados nos testes e ensaios e referências bibliográficas precisas.

ANEXO II

Coloração de medicamentos - Matérias corantes para medicamentos

As matérias corantes para adicionar aos medicamentos com vista à sua coloração são as aprovadas como aditivos alimentares pela legislação nacional e de acordo com a Farmacopeia Portuguesa, VI, edição oficial de 1997, e suas futuras actualizações.