



DIÁRIO DA REPÚBLICA

SUMÁRIO

Presidência do Conselho de Ministros e Ministérios da Economia, da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas e da Saúde

Portaria n.º 899/98:

Prorroga o prazo estipulado no n.º 2.º da Portaria n.º 271/95, de 4 de Abril (estabelece normas relativas às condições sanitárias da produção de carnes frescas e sua colocação no mercado) 5325

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

Portaria n.º 900/98:

Aprova as regras relativas à instrução do processo de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários 5325

Portaria n.º 901/98:

Aprova as normas técnicas a que ficam sujeitos os ensaios analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos dos medicamentos veterinários que não constituam medicamentos imunológicos veterinários. Revoga a Portaria n.º 562/89, de 20 de Julho 5326

Ministério do Ambiente

Decreto Regulamentar n.º 23/98:

Estabelece a reclassificação do Parque Natural da Arrábida 5339

Nota. — Foi publicado um suplemento ao *Diário da República*, n.º 202, de 2 de Setembro de 1998, inserindo o seguinte:

Ministérios das Finanças e da Economia

Portaria n.º 690-A/98:

Altera a Portaria n.º 53-A/98, de 4 de Fevereiro [altera a taxa do imposto sobre os produtos petrolíferos (ISP)] 4592-(2)

Portaria n.º 690-B/98:

Altera a Portaria n.º 53-B/98, de 4 de Fevereiro [altera a taxa do imposto sobre os produtos petrolíferos (ISP) na Região Autónoma da Madeira] 4592-(2)

Nota. — Foi publicado um 3.º suplemento ao *Diário da República*, n.º 200, de 31 de Agosto de 1998, inserindo o seguinte:

Presidência do Conselho de Ministros

Declaração de Rectificação n.º 13-I/98:

De ter sido rectificada a Declaração n.º 2/98/M, que publica a Conta Provisória da Região Autónoma da Madeira, no período de 1 de Janeiro a 31 de Março de 1998, publicada no *Diário da República*, 1.ª série-B, n.º 189, de 18 de Agosto de 1998 4522-(10)

Declaração de Rectificação n.º 13-J/98:

De ter sido rectificada a Portaria n.º 344/98, dos Ministérios da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas e do Ambiente, que altera o Regulamento de Aplicação do Regime de Ajudas às Medidas Agro-Ambientais, aprovado pela Portaria n.º 85/98, de 19 de Fevereiro, publicada no *Diário da República*, 1.ª série, n.º 130, de 5 de Junho de 1998 4522-(10)

Declaração de Rectificação n.º 13-L/98:

De ter sido rectificada a Portaria n.º 1244/97, dos Ministérios da Economia e da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, que sujeita ao regime cinegético especial os prédios rústicos denominados «Herdades da Cascalheira» e «Courela da Cascalheira», sítios na fre-

guesia de Santo André, município de Grândola, publicada no *Diário da República*, 1.ª série, n.º 291, de 18 de Dezembro de 1997 4522-(10)

Declaração de Rectificação n.º 13-M/98:

De ter sido rectificada a Resolução do Conselho de Ministros n.º 75/98, que reestrutura os instrumentos de combate ao trabalho infantil em Portugal, criando uma estrutura de projecto com vista à elaboração do Plano Nacional de Eliminação da Exploração do Trabalho Infantil (PEETI), e o Conselho Nacional contra a Exploração do Trabalho Infantil, em substituição da Comissão Nacional do Combate ao Trabalho Infantil, publicada no *Diário da República*, 1.ª série, n.º 150, de 2 de Julho de 1998 4522-(10)

Declaração de Rectificação n.º 13-N/98:

De ter sido rectificada a Portaria n.º 348-B/98, do Ministério da Saúde, que aprova as tabelas de preços a praticar pelo Serviço Nacional de Saúde em relação a todos os subsistemas de saúde, bem como a quaisquer entidades, públicas ou privadas, responsáveis pela assistência prestada, publicada no *Diário da República*, 1.ª série-B, n.º 138 (2.º suplemento), de 18 de Junho de 1998 4522-(11)

Declaração de Rectificação n.º 13-O/98:

De ter sido rectificado o Despacho Normativo n.º 23/98, do Ministério da Educação, que aprova o Regulamento de Equiparação a Bolseiro, publicado no *Diário da República*, 1.ª série, n.º 77, de 1 de Abril de 1998 4522-(13)

**PRESIDÊNCIA DO CONSELHO DE MINISTROS E
MINISTÉRIOS DA ECONOMIA, DA AGRICULTURA,
DO DESENVOLVIMENTO RURAL E DAS
PESCAS E DA SAÚDE**

Portaria n.º 899/98

de 14 de Outubro

Considerando a Portaria n.º 971/94, de 29 de Outubro, que aprova o Regulamento das Condições Sanitárias da Produção de Carnes Frescas e da Sua Colocação no Mercado;

Considerando a Directiva n.º 92/120/CEE, do Conselho, de 17 de Dezembro, relativa às condições de concessão de derrogações temporárias e limitadas às normas sanitárias específicas para a produção e comercialização de determinados produtos de origem animal;

Considerando que esta directiva foi alterada pelas Directivas n.ºs 94/70/CE, do Conselho, de 13 de Dezembro, e 95/5/CE, do Conselho, de 27 de Fevereiro, importando, pois, transpô-las para o ordenamento jurídico nacional:

Manda o Governo, pelos Ministros Adjunto, da Economia, da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas e da Saúde, ao abrigo do artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 178/93, de 12 de Maio, que no n.º 2.º da Portaria n.º 271/95, de 4 de Abril, a expressão «Até 31 de Dezembro de 1994:» seja substituída por «Até 30 de Junho de 1995:».

Presidência do Conselho de Ministros e Ministérios da Economia, da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas e da Saúde.

Assinada em 24 de Setembro de 1998.

Pelo Ministro Adjunto, *Fausto de Sousa Correia*, Secretário de Estado da Administração Pública e da Modernização Administrativa. — Pelo Ministro da Economia, *Vitor Manuel Sampaio Caetano Ramalho*, Secretário de Estado Adjunto do Ministro da Economia. — Pelo Ministro da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas, *Luis Manuel Capoulas Santos*, Secretário de Estado da Agricultura e do Desenvolvimento Rural. — A Ministra da Saúde, *Maria de Belém Roseira Martins Coelho Henriques de Pina*.

**MINISTÉRIOS DA AGRICULTURA,
DO DESENVOLVIMENTO RURAL
E DAS PESCAS E DA SAÚDE**

Portaria n.º 900/98

de 14 de Outubro

O Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, que aprova o regime jurídico da introdução no mercado, do fabrico, da comercialização e da utilização do medicamento veterinário, impõe a criação de um quadro normativo claro e inequívoco como condição necessária para garantir a qualidade, segurança e eficácia da sua utilização. A defesa da saúde pública, da saúde animal e do ambiente não permitem que se actue de outro modo. Neste sentido,

é necessário implementar as regras relativas à introdução no mercado de medicamentos veterinários.

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 184/87, de 26 de Julho, o seguinte:

1.º São aprovadas as regras relativas à instrução do processo de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários.

2.º Os processos relativos aos pedidos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários devem ser apresentados em quatro partes, em conformidade com o anexo à presente portaria, da qual faz parte integrante.

3.º O conteúdo dos processos referidos no número anterior deve obedecer às directrizes em vigor, designadamente em matéria de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos, constantes de legislação aplicável ou de instruções que tenham sido emitidas pelo Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento (INFARMED), pela Direcção-Geral de Veterinária (DGV) ou pela União Europeia.

4.º Ao INFARMED e à DGV caberá emitir as directrizes que se revelem necessárias à boa execução da presente portaria, tendo em vista a adequada instrução dos processos de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários, bem como as respectivas alterações e renovações.

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, *Luis Manuel Capoulas Santos*, Secretário de Estado da Agricultura e do Desenvolvimento Rural. — A Ministra da Saúde, *Maria de Belém Roseira Martins Coelho Henriques de Pina*.

ANEXO

Procedimentos relativos à instrução do processo de autorização de introdução no mercado de medicamentos veterinários.

PARTE I

Resumo do processo

I.A. Informações administrativas. — Nos termos em vigor na União Europeia e divulgados pelo INFARMED e pela DGV nas instruções aos requerentes (formato CE) (i).

I.B. Características do medicamento:

- 1) Projecto do resumo das características do medicamento;
- 2) Projectos de embalagem, de rotulagem (ii) e de folheto informativo;
- 3) Cópia de RCM aprovado(s) por outro(s) Estado(s) membro(s) da União Europeia, acompanhado(s) de tradução em língua portuguesa.

I.C. Relatórios de peritos:

- 1) Sobre a documentação química, farmacêutica e biológica;
- 2) Sobre a documentação toxicológica e farmacológica;
- 3) Sobre a documentação clínica.

PARTE II

Documentação químico-farmacêutica (ensaios analíticos, tóxico-farmacológicos e clínicos), em conformidade com o anexo I à Portaria n.º .../98, de ...

II.A. Composição qualitativa e quantitativa dos componentes.

II.B. Descrição do modo de fabrico.

II.C. Controlo das matérias.

II.D. Testes de controlo efectuados nas fases intermédias do processo de fabrico.

II.E. Testes de controlo do produto acabado.

II.F. Ensaios de estabilidade.

II.G. Biodisponibilidade/bioequivalência.

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

II.I. Normas específicas para pré-misturas medicamentosas.

II.Q. Outras informações.

PARTE III

Documentação toxicológica e farmacológica, em conformidade com a secção 2 do anexo I à Portaria n.º .../98, de ...

III.A. Ensaios de segurança.

CAPÍTULO I

1 — Introdução.

2 — Farmacologia.

3 — Toxicologia.

4 — Outros requisitos.

5 — Ecotoxicidade.

CAPÍTULO II

Apresentação, informações e documentos

III.B. Estudo dos resíduos.

CAPÍTULO I

1 — Introdução.

2 — Metabolismo e cinética dos resíduos.

3 — Método analítico de rotina para detecção de resíduos.

CAPÍTULO II

Apresentação das informações e documentos

A utilização de medicamentos veterinários em animais produtores de alimentos para consumo humano pode dar origem a resíduos, quer sejam substâncias activas, excipientes ou produtos de decomposição e respectivos metabolitos.

Se a substância activa já foi avaliada de acordo com o estabelecido no Regulamento n.º 2377/90 (CEE), de 26 de Junho, e foi incluída nos anexos I, II ou III ao Regulamento, deve ser claramente referido no ponto de introdução da documentação de segurança.

Se não foi estabelecido um limite máximo de resíduos (LMR) pela Comunidade para a substância activa em avaliação e o medicamento se destinar a ser aplicado em animais que fazem parte da cadeia alimentar humana, esta deve ser primeiro avaliada e só depois

de incluída no respectivo anexo ao Regulamento n.º 2377/90 pode submeter o pedido de autorização de introdução no mercado.

PARTE IV

Documentação clínica, de acordo com a secção 3 do anexo I à Portaria n.º .../98, de ...

CAPÍTULO I

Requisitos pré-clínicos

IV.A. Farmacologia:

1) Farmacodinamia;

2) Farmacocinética.

IV.B. Tolerância na espécie animal a que se destina.

IV.C. Resistência.

CAPÍTULO II

Ensaaios clínicos

1 — Princípios gerais.

2 — Execução dos ensaios.

CAPÍTULO III

Informações e documentos

1 — Registo das observações pré-clínicas.

2 — Observações clínicas.

(i) As informações administrativas aqui referidas constam do volume 6 da publicação da Comissão Europeia denominada *Instruções aos Requerentes* e que é actualizada regularmente.

(ii) A rotulagem dos acondicionamentos primários sob a forma de fita contentora devem incluir, pelo menos, as seguintes menções: denominação do medicamento veterinário, tal como previsto na alínea a) do n.º 1 do artigo 65.º do Decreto-Lei n.º 184/97, de 26 de Julho, dosagem e substância activa, nome do titular da autorização de introdução no mercado, prazo de validade e número do lote de fabrico.

Portaria n.º 901/98

de 14 de Outubro

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, consequentemente, 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:

As 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:

As 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 medi-

camento 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.

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 $\pm 5\%$ 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 veri-

ficação 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.

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;

- b) 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 metabólitos 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 accidental;
- 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 excretórios, e em relatórios de necropsia 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 carcinogénicos conhecidos;

Que, quando dos ensaios de mutagenicidade, tenham conduzido a resultados sugestivos de efeitos carcinogénicos;

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, deverá processar-se 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 refração, 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 pos-

- ...sam 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, deverão 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 interacções 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 clínico

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 (ensaio clínico controlado). 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 requeira.

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.

MINISTÉRIO DO AMBIENTE

Decreto Regulamentar n.º 23/98

de 14 de Outubro

A criação do Parque Natural da Arrábida pelo Decreto-Lei n.º 622/76, de 28 de Julho, traduziu o reconhecimento da existência, nesta área da região metropolitana de Lisboa-Setúbal, de valores naturais, culturais e paisagísticos de incontestável valor que urgia defender, tendo sobretudo em conta as fortes pressões urbanísticas e industriais que os poderiam pôr em causa.

A salvaguarda do património vegetal representado por formações notáveis de matas e matagais mediterrânicos e da fauna da região, a protecção dos valores paisagísticos e do património geológico, arquitectónico e arqueológico, para além do património cultural, e a dinamização da vida rural tradicional constituem objectivos de interesse público que justificam a manutenção das medidas de protecção que estiveram na origem deste Parque Natural.

O litoral marinho não foi incluído nos limites do Parque Natural da Arrábida, tendo, no entanto, o preâmbulo do seu decreto-lei chamado a atenção para o facto de a «zona costeira da Arrábida fazer parte de uma baía que constitui um dos principais mananciais do Atlântico Norte, absolutamente indispensável à criação e manutenção das espécies marítimas animais e vegetais que deverão justificar oportunamente a criação do parque marítimo de Sesimbra».

Desde a criação do Parque Natural da Arrábida que a Pedra da Anicha se encontra classificada como reserva zoológica, considerando-se carecer de um estatuto de protecção mais forte e eficaz, atendendo à permanente perturbação de que é alvo, à sua vulnerabilidade e carácter único. Atendendo às características do ecossistema marinho, não é possível conceber a protecção de áreas pontuais, devendo antes ser constituídas áreas suficientemente vastas por forma a garantir uma gestão sustentável.

Este troço de costa apresenta sectores em que a acção antropogénica não produziu ainda impactes negativos irreversíveis, sendo uma zona onde é possível implementar uma correcta gestão integrada da orla costeira, conciliando a protecção adequada dos ambientes marinhos com as actividades humanas desenvolvidas quer no meio marinho quer no meio terrestre.

Assim, considera-se importante classificar como parque marinho toda uma área costeira que se estende dos baixios da entrada do estuário do Sado até aos biótopos rochosos situados a norte do cabo Espichel, com limite na praia da Foz. Esta área designar-se-á «Parque Marinho do Professor Luís Saldanha», complementando no meio marinho os objectivos de conservação da natureza subjacentes à criação do Parque Natural da Arrábida.

Também a publicação do Decreto-Lei n.º 19/93, de 23 de Janeiro, que cria o novo quadro de classificação das áreas protegidas nacionais, impõe a reclassificação do Parque Natural da Arrábida segundo os critérios aí estabelecidos.

Foram ouvidas as Câmaras Municipais de Palmela, Setúbal e Sesimbra.

Assim:

Ao abrigo do disposto nos artigos 13.º e 32.º do Decreto-Lei n.º 19/93, de 23 de Janeiro, e nos termos da alínea c) do artigo 199.º da Constituição, o Governo decreta o seguinte:

Artigo 1.º

Reclassificação

1 — É reclassificado o Parque Natural da Arrábida, adiante denominado «Parque Natural», com alteração dos seus limites e inclusão de uma área de parque marinho.

2 — O Parque Natural engloba igualmente diversas áreas cuja definição e limites constam do anexo II a este diploma, do qual faz parte integrante.

3 — O parque marinho referido no número anterior é designado «Parque Marinho do Professor Luís Saldanha» e abrange a área da Arrábida-Espichel.

Artigo 2.º

Limites

1 — Os limites do Parque Natural e as áreas descritas no n.º 2 do artigo anterior são os fixados nos textos

e na carta simplificada que constituem os anexos I, II e III ao presente diploma, do qual fazem parte integrante.

2 — As dúvidas eventualmente suscitadas são resolvidas pela consulta da carta à escala de 1:25 000, arquivada para o efeito na sede do Parque Natural.

Artigo 3.º

Objectivos

Constituem objectivos específicos do Parque Natural:

- a) Promover a conservação dos recursos naturais da região, desenvolvendo acções tendentes à salvaguarda da flora, principalmente a vegetação terrestre climática, da fauna, nomeadamente dos recursos marinhos, e dos aspectos geológicos e paisagísticos;
- b) Promover a gestão e valorização dos recursos naturais, nomeadamente os marinhos, possibilitando a manutenção dos sistemas ecológicos essenciais e os suportes de vida, garantindo a sua utilização sustentável, a preservação da biodiversidade e a recuperação dos recursos depauperados ou sobreexplorados;
- c) Salvaguardar o património arqueológico, nomeadamente o subaquático, e o património arquitectónico, histórico ou tradicional da região, bem como promover uma arquitectura integrada na paisagem;
- d) Contribuir para a ordenação e disciplina das actividades urbanísticas, industriais, recreativas e turísticas, de forma a evitar a degradação dos valores naturais, seminaturais e paisagísticos, estéticos e culturais da região, possibilitando o exercício de actividades compatíveis, nomeadamente o turismo de natureza;
- e) Promover o desenvolvimento sustentável da região e o bem-estar das populações.

Artigo 4.º

Gestão

O Parque Natural é gerido pelo Instituto da Conservação da Natureza, adiante designado por ICN.

Artigo 5.º

Órgãos

São órgãos do Parque Natural:

- a) A comissão directiva;
- b) O conselho consultivo.

Artigo 6.º

Composição e funcionamento da comissão directiva

1 — A comissão directiva, composta por um presidente e dois vogais, é o órgão executivo do Parque Natural.

2 — O presidente da comissão directiva é nomeado por despacho do Ministro do Ambiente, sob proposta do presidente do ICN, de quem depende hierarquicamente, observadas as disposições legais aplicáveis ao recrutamento para cargos dirigentes.

3 — Um dos vogais é nomeado pelo ICN o outro pelas Câmaras Municipais de Setúbal, Palmela e Sesimbra, as quais dispõem, para o efeito, de um prazo de 60 dias após a entrada em vigor do presente diploma.

4 — Na falta de nomeação do vogal pelas Câmaras Municipais no prazo estipulado no número anterior, o mesmo é nomeado pelo membro do Governo responsável pela área da administração local.

5 — O mandato dos titulares da comissão directiva é de três anos.

6 — A comissão directiva reúne ordinariamente uma vez por mês e extraordinariamente sempre que convocada pelo presidente, por sua iniciativa ou a solicitação de um dos vogais.

7 — O presidente tem voto de qualidade.

8 — É aditado ao quadro de pessoal dirigente do ICN, constante do anexo ao Decreto-Lei n.º 193/93, de 24 de Maio, um lugar de presidente da comissão directiva, equiparado a director de serviços, nos termos do n.º 1 do artigo 17.º do Decreto-Lei n.º 19/93, de 23 de Janeiro.

Artigo 7.º

Competência da comissão directiva

1 — Compete à comissão directiva, em geral, a administração dos interesses específicos do Parque Natural, executando as medidas contidas nos instrumentos de gestão e assegurando o cumprimento das normas legais e regulamentares em vigor.

2 — Compete, em especial, ao presidente da comissão directiva:

- a) Representar o Parque Natural;
- b) Dirigir os serviços e o pessoal com os quais o Parque Natural seja dotado;
- c) Submeter anualmente ao ICN um relatório sobre o estado do Parque Natural;
- d) Fiscalizar a conformidade do exercício de actividades no Parque Natural com as normas do Decreto-Lei n.º 19/93, de 23 de Janeiro, do presente diploma e do plano de ordenamento;
- e) Cobrar as receitas e autorizar as despesas para que seja competente.

3 — Compete, em especial, à comissão directiva:

- a) Preparar e executar planos e programas anuais e plurianuais de gestão e investimento, submetendo-os previamente à apreciação do conselho consultivo;
- b) Elaborar os relatórios anuais e plurianuais de actividades, bem como o relatório anual de contas de gerência, submetendo-os previamente à apreciação do conselho consultivo;
- c) Decidir da elaboração periódica de relatórios científicos e culturais sobre o estado do Parque Natural;
- d) Autorizar actos ou actividades condicionados no Parque Natural, tendo em atenção o plano de ordenamento;
- e) Tomar as medidas administrativas de reposição previstas no Decreto-Lei n.º 19/93, de 23 de Janeiro;
- f) Ordenar o embargo e a demolição das obras, bem como fazer cessar outras acções realizadas em violação ao disposto no presente diploma e legislação complementar;

- g) Ordenar a imobilização das embarcações encontradas em infracção ao disposto no presente diploma e legislação complementar, até à chegada da respectiva autoridade marítima.

4 — Das deliberações da comissão directiva cabe recurso tutelar para o Ministro do Ambiente.

Artigo 8.º

Composição e funcionamento do conselho consultivo

1 — O conselho consultivo é um órgão de natureza consultiva, constituído pelo presidente da comissão directiva e por um representante de cada uma das seguintes entidades:

- a) Universidade de Lisboa pela Faculdade de Ciências, Universidade Nova de Lisboa pela Faculdade de Ciências e Tecnologia e Universidade Técnica de Lisboa pelo Instituto Superior de Agronomia, consideradas em conjunto e em sistema rotativo com mandato de um ano;
- b) Instituto de Investigação das Pescas e do Mar;
- c) Instituto Português de Arqueologia;
- d) Administração dos Portos de Setúbal e Sesimbra, S. A.;
- e) Capitania do Porto de Setúbal;
- f) Direcção Regional de Agricultura do Ribatejo e Oeste;
- g) Direcção Regional de Geologia e Minas de Lisboa e Vale do Tejo;
- h) Comissão de Coordenação da Região de Lisboa e Vale do Tejo;
- i) Câmara Municipal de Palmela;
- j) Câmara Municipal de Sesimbra;
- k) Câmara Municipal de Setúbal;
- m) Juntas de freguesia da área do Parque Natural, consideradas em conjunto e em sistema rotativo com mandato de um ano;
- n) Organizações não governamentais de ambiente (ONGA), de âmbito regional ou de âmbito nacional, com intervenção na área do Parque Natural, consideradas em conjunto e em sistema rotativo com mandato de um ano;
- o) Associações representativas dos diferentes sectores económicos com intervenção na área do Parque Natural, consideradas em conjunto.

2 — A Direcção Regional do Ambiente de Lisboa e Vale do Tejo será ouvida pelo conselho, participando nas suas reuniões com estatuto de observador, nos termos do regulamento interno a aprovar pelo conselho.

3 — O conselho consultivo poderá ouvir outras entidades representativas com intervenção na área do Parque Natural, nomeadamente a Federação Portuguesa de Actividades Subaquáticas, participando nas reuniões com estatuto de observador, nos termos do regulamento interno.

4 — O conselho consultivo reúne ordinariamente duas vezes por ano e extraordinariamente sempre que convocado pelo respectivo presidente, por sua iniciativa ou a solicitação de, pelo menos, um terço dos seus membros.

Artigo 9.º

Competência do conselho consultivo

Compete ao conselho consultivo, em geral, a apreciação das actividades desenvolvidas no Parque Natural e, em especial:

- a) Eleger o respectivo presidente e aprovar o regulamento interno de funcionamento;
- b) Apreciar as propostas de planos e os programas anuais e plurianuais de gestão e investimento;
- c) Apreciar os relatórios anuais e plurianuais de actividades, bem como o relatório anual de contas de gerência;
- d) Apreciar os relatórios científicos e culturais sobre o estado do Parque Natural;
- e) Dar parecer sobre qualquer assunto com interesse para o Parque Natural.

Artigo 10.º

Interdições

Na área do Parque Natural são interditos os seguintes actos e actividades:

- a) A realização de obras de construção civil ou a alteração do uso actual dos terrenos ou da morfologia do solo para instalação de estabelecimentos industriais das classes A e B, segundo a classificação constante no quadro anexo ao Regulamento do Exercício da Actividade Industrial;
- b) A alteração do uso actual dos terrenos para estabelecimento de novas explorações mineiras ou de materiais inertes ou pela ampliação das explorações existentes;
- c) A remoção ou danificação de quaisquer substratos marinhos;
- d) Alterações da configuração e topologia das zonas marinhas;
- e) A alteração à morfologia do solo pela deposição de ferro-velho, de sucata, de veículos, de inertes ou de resíduos sólidos que causem impacte visual negativo ou poluam o solo, o ar ou a água, bem como o vazamento de lixos, detritos, entulhos ou sucatas fora dos locais para tal destinados;
- f) A colheita, corte, captura, abate ou detenção de exemplares de quaisquer espécies vegetais ou animais sujeitas a medidas de protecção, em qualquer fase do seu ciclo biológico, bem como a perturbação ou a destruição dos seus *habitats* com excepção das acções levadas a efeito pelo Parque Natural e das acções de âmbito científico devidamente autorizadas pelo mesmo;
- g) A introdução no estado selvagem de espécies zoológicas ou botânicas exóticas ou estranhas ao ambiente;
- h) A prática de actividades desportivas motorizadas fora das estradas, dos caminhos municipais ou florestais, dos arrifes ou aceiros, susceptíveis de provocarem poluição ou ruído ou de deteriorarem os factores naturais da área, onde se incluem passeios e *raids* organizados de veículos todo o terreno e o *motocross*;

- i) A prática de campismo ou caravanismo fora dos locais para tal destinados;
- j) A pesca e a caça nos termos do disposto nos artigos 13.º e 14.º

Artigo 11.º

Actos e actividades sujeitos a autorização

Sem prejuízo dos restantes condicionalismos legais, ficam sujeitos a autorização do Parque Natural os seguintes actos e actividades:

- a) O fraccionamento ou parcelamento de terrenos rústicos que respeite as possibilidades e os limites estabelecidos por lei para as unidades de cultura, salvo se para efeitos de emparcelamento;
- b) A alteração da morfologia do solo, a alteração do uso actual dos terrenos de culturas permanentes para culturas anuais, ou vice-versa, ou a adaptação a regadio, quando abranjam uma área superior a 1 ha;
- c) A alteração do coberto vegetal através da realização de cortes rasos de povoamentos florestais, pelo corte de vegetação arbórea ou arbusativa ripícola destinado a acções de limpeza ou pela destruição das compartimentações existentes de sebes vivas, exceptuando-se as acções decorrentes do combate a incêndios e da normal actividade agrícola e florestal;
- d) O sobrevoo de aeronaves com motor abaixo dos 1000 pés, incluindo a utilização de locais de descolagem para actividades desportivas que têm como suporte o ar, excepto as acções de vigilância, combate a incêndios, operações de salvamento e trabalhos científicos autorizados pelo Parque Natural;
- e) A instalação, afixação, inscrição ou pintura mural de mensagens de publicidade ou propaganda, temporárias ou permanentes, de cariz comercial ou não, incluindo a colocação de meios amovíveis, fora do perímetro dos aglomerados urbanos, com excepção da sinalização específica do Parque Natural ou da respectiva câmara municipal;
- f) A criação de espécies zoológicas não autóctones, com excepção da decorrente da normal actividade agro-pecuária;
- g) A recolha de amostras geológicas;
- h) A remoção de quaisquer substratos marinhos para fins exclusivamente científicos;
- i) A utilização de aparelhagem de amplificação sonora, excepto dentro dos perímetros dos aglomerados urbanos, locais de festividade religiosa e recintos de feira;
- j) A venda ambulante de produtos de qualquer natureza, excepto dentro dos perímetros dos aglomerados urbanos, locais de festividade religiosa e recintos de feira, não carecendo de autorização os produtos extraídos ou manufacturados na área geográfica do Parque Natural;
- k) A realização de fogos controlados, efectuados ao abrigo da alínea d) do artigo 10.º do Decreto Regulamentar n.º 55/81, de 18 de Dezembro, e a realização de queimadas ao abrigo do Decreto-Lei n.º 316/95, de 28 de Novembro.

Artigo 12.º

Actos e actividades sujeitos a parecer vinculativo

Sem prejuízo dos restantes condicionalismos legais, ficam sujeitos a parecer vinculativo do Parque Natural os seguintes actos e actividades:

- a) A realização de obras de construção civil, a alteração do uso actual ou da morfologia do solo, designadamente para edificações, instalação/ampliação de parques de campismo e caravanismo, empreendimentos turísticos, fora dos perímetros dos aglomerados urbanos como tal definidos nos planos municipais de ordenamento do território (PMOT), para explorações agro-pecuárias ou agro-industriais, açudes, projectos de irrigação ou de tratamento de águas residuais, estaleiros temporários ou permanentes, portos, ancoradouros e marinas;
- b) A realização de obras de construção civil ou a alteração do uso actual dos terrenos ou da morfologia do solo para instalação de estabelecimentos industriais das classes C e D, segundo a classificação constante no quadro anexo ao Regulamento do Exercício da Actividade e para o estabelecimento de áreas destinadas a indústrias transformadoras ou a parques industriais, fora do perímetro dos aglomerados urbanos;
- c) O licenciamento de loteamentos urbanos e industriais;
- d) A alteração à morfologia do solo por escavações ou aterros;
- e) A alteração à morfologia do solo, incluindo o enxugo ou a drenagem dos terrenos e a alteração da rede de drenagem natural, da qualidade das águas superficiais e subterrâneas e respectivo caudal, a abertura de poços, furos e captações, excepto para usos agrícolas;
- f) A abertura de novas estradas, caminhos ou acessos, o alargamento ou qualquer modificação dos existentes, bem como as obras de manutenção e conservação que impliquem a destruição do coberto vegetal;
- g) A instalação de infra-estruturas eléctricas e telefónicas aéreas ou subterrâneas, de telecomunicações, de gás natural, de saneamento básico e de aproveitamento de energias renováveis, fora dos perímetros dos aglomerados urbanos;
- h) A prática de actividades desportivas, nomeadamente o mergulho com escafandro autónomo e actividades turísticas susceptíveis de deteriorarem os valores naturais da área;
- i) A prática de actividades desportivas motorizadas susceptíveis de provocarem poluição, ruído ou deteriorarem os valores naturais da área, nomeadamente a motonáutica, a utilização de motos de água e similares, os *raids* de veículos todo o terreno e o enduro;
- j) A pesca nos termos do disposto no artigo 13.º

Artigo 13.º

Pesca, apanha e aqüicultura

1 — A prática de actividades ligadas à pesca, apanha e aqüicultura na área do Parque Natural está sujeita a legislação específica.

2 — Por despacho conjunto dos Ministros da Agricultura, do Desenvolvimento Rural e das Pescas e do Ambiente poderão ser estabelecidos condicionalismos específicos ao exercício da pesca profissional e lúdica, incluindo a fixação de um número máximo de embarcações a operar na área do Parque Natural.

3 — Sempre que se verifiquem situações de restrição de acesso às actividades previstas no número anterior, poderá ser dada prioridade às comunidades locais dependentes da pequena pesca.

4 — O licenciamento para as actividades de apanha de organismos marinhos, bem como para a instalação de estabelecimentos de culturas marinhas, está sujeito ao parecer vinculativo do Parque Natural.

5 — Na área do Parque Natural é proibida a pesca com ganchorra e a apanha de bivalves com escafandro autónomo.

Artigo 14.º

Caça

A prática de actividades venatórias no Parque Natural está sujeita às regras previstas na Portaria n.º 833/93, de 8 de Setembro.

Artigo 15.º

Infracções

1 — Constitui contra-ordenação a prática dos actos e actividades estabelecidos no artigo 10.º ou sem as autorizações e os pareceres vinculativos necessários previstos nos artigos 11.º e 12.º, respectivamente.

2 — A punição e o processamento das contra-ordenações previstas no número anterior são feitos de acordo com os n.ºs 2 e 3 dos artigos 22.º e seguintes do Decreto-Lei n.º 19/93, de 23 de Janeiro.

3 — Acessoriamente à aplicação da respectiva coima, poderá ser determinada a apreensão, a favor do Parque Natural da Arrábida, do produto da infracção e dos objectos pertencentes ao agente que tenham sido utilizados como instrumento na prática da infracção ao disposto no presente diploma, sem prejuízo do disposto no artigo 23.º do Decreto-Lei n.º 19/93, de 23 de Janeiro.

4 — As infracções cometidas no exercício da actividade da pesca, apanha e aquicultura são processadas e punidas nos termos da legislação específica.

5 — As infracções cometidas no exercício da actividade da caça são processadas e punidas nos termos da Portaria n.º 833/93, de 8 de Setembro.

Artigo 16.º

Reposição da situação anterior à infracção

A comissão directiva do Parque Natural pode ordenar que se proceda à reposição da situação anterior à infracção, nos termos do disposto no artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 19/93, de 23 de Janeiro.

Artigo 17.º

Fiscalização

As funções de fiscalização, para efeitos do disposto no presente diploma e legislação complementar apli-

cável no Parque Natural, competem ao ICN, às autarquias locais, à autoridade marítima e demais entidades competentes, nos termos da legislação em vigor.

Artigo 18.º

Plano de ordenamento

1 — O Parque Natural é dotado de um plano de ordenamento do território, nos termos do Decreto-Lei n.º 151/95, de 24 de Junho, a elaborar no prazo máximo de três anos a contar da data da publicação do presente diploma.

2 — Na elaboração do plano de ordenamento será tida em conta a área do porto de Sesimbra, na qual não serão aplicadas restrições ao tráfego nem às características das embarcações.

3 — Até à aprovação do plano de ordenamento referido no n.º 1, aplica-se o plano de ordenamento preliminar e o regulamento publicados pela Portaria n.º 26-F/80, de 9 de Janeiro, incluindo as interdições e condicionamentos nele previstos, em tudo o que não seja contrário ao disposto no presente diploma.

Artigo 19.º

Autorizações e pareceres vinculativos

1 — Salvo disposição em contrário, as autorizações emitidas pela comissão directiva do Parque Natural não dispensam outros pareceres, autorizações ou licenças que legalmente forem devidos.

2 — Os pareceres emitidos pela comissão directiva são vinculativos, sem prejuízo de outros pareceres, autorizações ou licenças que legalmente forem devidos.

3 — Na falta de disposição especial aplicável, o prazo para a emissão das autorizações e pareceres pela comissão directiva do Parque Natural é de 45 dias.

4 — As autorizações e pareceres emitidos pela comissão directiva do Parque Natural ao abrigo do presente diploma caducam decorridos dois anos sobre a data da sua emissão, salvo se nesse prazo as entidades competentes tiverem procedido ao respectivo licenciamento.

5 — São nulos e de nenhum efeito os actos administrativos que contrariem o disposto no presente diploma.

Artigo 20.º

Revogações

É revogada a Portaria n.º 26-F/80, de 9 de Janeiro, com excepção do disposto nos artigos 8.º a 16.º, em tudo o que não disponham em contrário ao presente diploma.

Artigo 21.º

Entrada em vigor

O presente diploma entra em vigor no dia imediato ao da sua publicação.

Presidência do Conselho de Ministros, 23 de Julho de 1998.

António Manuel de Oliveira Guterres — José Veiga Simão — Fernando Teixeira dos Santos — Fausto de Sousa Correia — Emanuel José Leandro Maranhã das Neves — José Manuel de Matos Fernandes — Vítor

Manuel Sampaio Caetano Ramalho — Manuel Maria Cardoso Leal — Guilherme d'Oliveira Martins — António Ricardo Rocha de Magalhães — Manuel Maria Ferreira Carrilho — José Mariano Rebelo Pires Gago.

Promulgado em 18 de Setembro de 1998.

Publique-se.

O Presidente da República, JORGE SAMPAIO.

Referendado em 21 de Setembro de 1998.

O Primeiro-Ministro, António Manuel de Oliveira Guterres.

ANEXO I

Limites do Parque Natural

Os limites terrestres do Parque Natural começam a nascente, e com início no Forte de Albarquel, pela estrada que liga o mesmo à estrada nacional n.º 10-4; pela estrada nacional n.º 10-4, no sentido poente-nascente, até ao quilómetro 0, ligando depois à estrada que leva ao Castelo de São Filipe; segue depois ao longo da estrada citada anteriormente até ao caminho vicinal que se inicia no Castelo de São Filipe e passa junto à Quinta do Lopes, vai ao longo do mesmo até ao entroncamento do Viso Grande; aí inflecte para a direita, ao longo do caminho vicinal que passa ao Casal do Valido, Casal do Machado e Casal Ligeiro; no Casal Ligeiro inflecte para a esquerda, segue ao longo da azinhaga que passa ao Casal das Noivas, Quinta de Santa Efigénia e Quintão, até entroncar na estrada nacional n.º 10; no sentido nascente-poente, pela estrada nacional n.º 10, pela azinhaga que liga ao lugar de Combros, Casal da Fé, Casal do Olival, Casal do Guarda-Mor e Azinhaga de Alferrare; do sítio de Arca de Água, pela azinhaga, do limite do concelho de Setúbal até à estrada municipal n.º 531; no sentido sul-norte pela estrada municipal n.º 531, Estrada da Cobra até ao entroncamento com a estrada nacional n.º 379, na vila de Palmela; ao longo da estrada nacional n.º 379, desde Palmela à povoação de Santana, inflectindo pela Estrada do Facho e terminando no moinho do mesmo nome; pelo alinhamento do marco geodésico do moinho do Facho com o marco geodésico do Alto da Califórnia; pelo alinhamento do marco geodésico do Alto da Califórnia com a ponta da Meia Velha; seguindo-se toda a linha costeira que delimita o domínio público marítimo até intersectar a foz da ribeira da praia da Foz.

Os limites marinhos do Parque Natural começam a poente na linha de água da foz, praia da Foz a norte do cabo Espichel; segue-se o paralelo 38° 27' 18" N. até ao ponto 1 assinalado no mapa anexo com as coordenadas 38° 27' 18" N. e 9° 14' 00" W. e que dista da costa 2,2 milhas marítimas; segue-se o meridiano 9° 14' 00" W. até ao ponto 2 assinalado no mapa anexo, de coordenadas 38° 23' 54" N. e 9° 14' 00" W.; segue-se o paralelo 38° 23' 54" N. até ao ponto 3 assinalado no mapa anexo, de coordenadas 38° 23' 54" N. e 9° 11' 42" W. e que dista da costa 0,7 milhas; segue-se o enfiamento do ponto referido na alínea anterior e a baliza n.º 2 da entrada da barra de Setúbal; segue-se o enfiamento da baliza n.º 2, a baliza n.º 4 e o pontão este da praia da Figueirinha, onde estes limites terminam a nascente.

O limite do Parque Natural segue para nascente pela linha de máxima baixa-mar de águas vivas equinociais até ao Forte de Albarquel.

ANEXO II

1 — As áreas englobadas no Parque Natural da Arrábida são as seguintes:

1.1 — *Reserva integral*. — Abrange as zonas vulgarmente designadas por Mata do Solitário, Mata Coberta e Mata dos Vidais.

1.2 — *Reserva parcial*. — Engloba os seguintes tipos de reservas:

1.2.1 — *Reserva botânica*. — Toda a zona envolvente às reservas integrais descritas anteriormente e que, em linhas gerais, abrange o Alto do Poios do Cortiço, Rocha do Cardoso, Valongo, Murteira, Cabeça Gorda, Fonte do Veado, Formosinho e Estaganhais.

1.2.2 — *Reserva geológica*. — A zona situada entre as estradas nacionais n.ºs 379-1 e 10-4 da parte superior às praias da Figueirinha e de Galapos; a zona situada entre as mesmas estradas citadas anteriormente, mas na parte superior da baía do Portinho da Arrábida; toda a zona da falésia entre o Calhau dos Alhos e a ponta da Meia Velha.

1.2.3 — *Reserva zoológica*. — Pedra da Anicha.

1.2.4 — *Reserva paisagística*. — Abrange grande parte da Herdade e Mata da Comenda, a serra de São Luís e a serra dos Gaiteiros.

1.3 — *Sítio do Convento*. — Constitui todo o conjunto arquitectónico do Convento Novo do Bom Jesus da Arrábida e o Convento Velho.

1.4 — *Sítio arqueológico*. — Abrange as seguintes zonas e locais vulgarmente conhecidos por:

Lugar do Pedrão — povoado situado na encosta este da serra de São Luís, à cota de 165 m; Grutas artificiais da Quinta do Anjo, situadas no limite da referida povoação;

Rotura — povoado situado na encosta sudeste da serra de São Luís;

Roça do Casal do Meio — monumento funerário do final da Idade do Bronze situado a 400 m para nor-nordeste do Casal do Meio, Quinta do Calhariz.

2 — As zonas referidas no n.º 1 caracterizam-se por:

2.1 — *Reserva integral*. — Zonas destinadas à protecção absoluta de todos os elementos naturais, que ficarão sujeitas às recomendações internacionais sobre este assunto e cujo acesso só será autorizado para fim de estudo e de investigação científica.

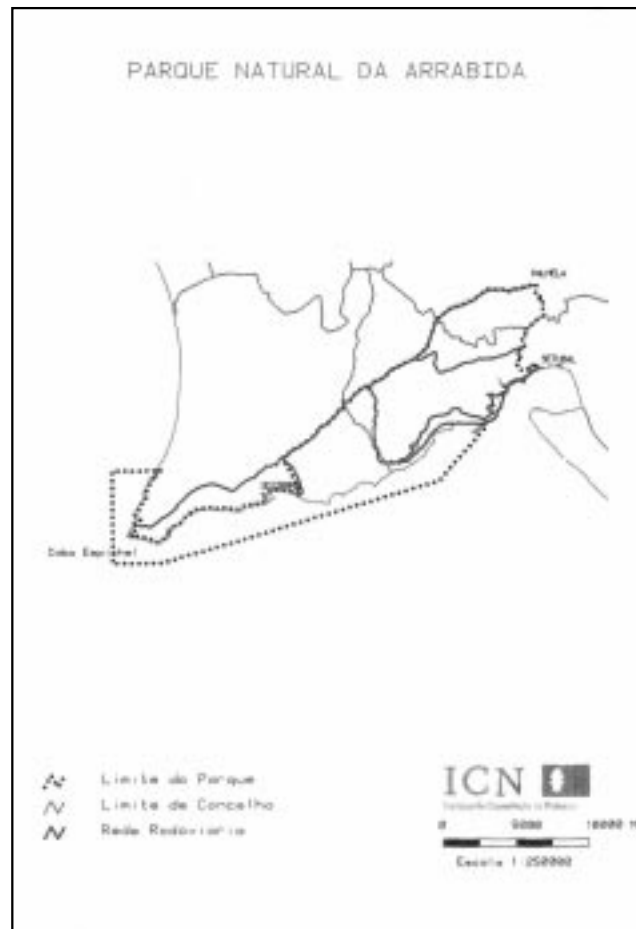
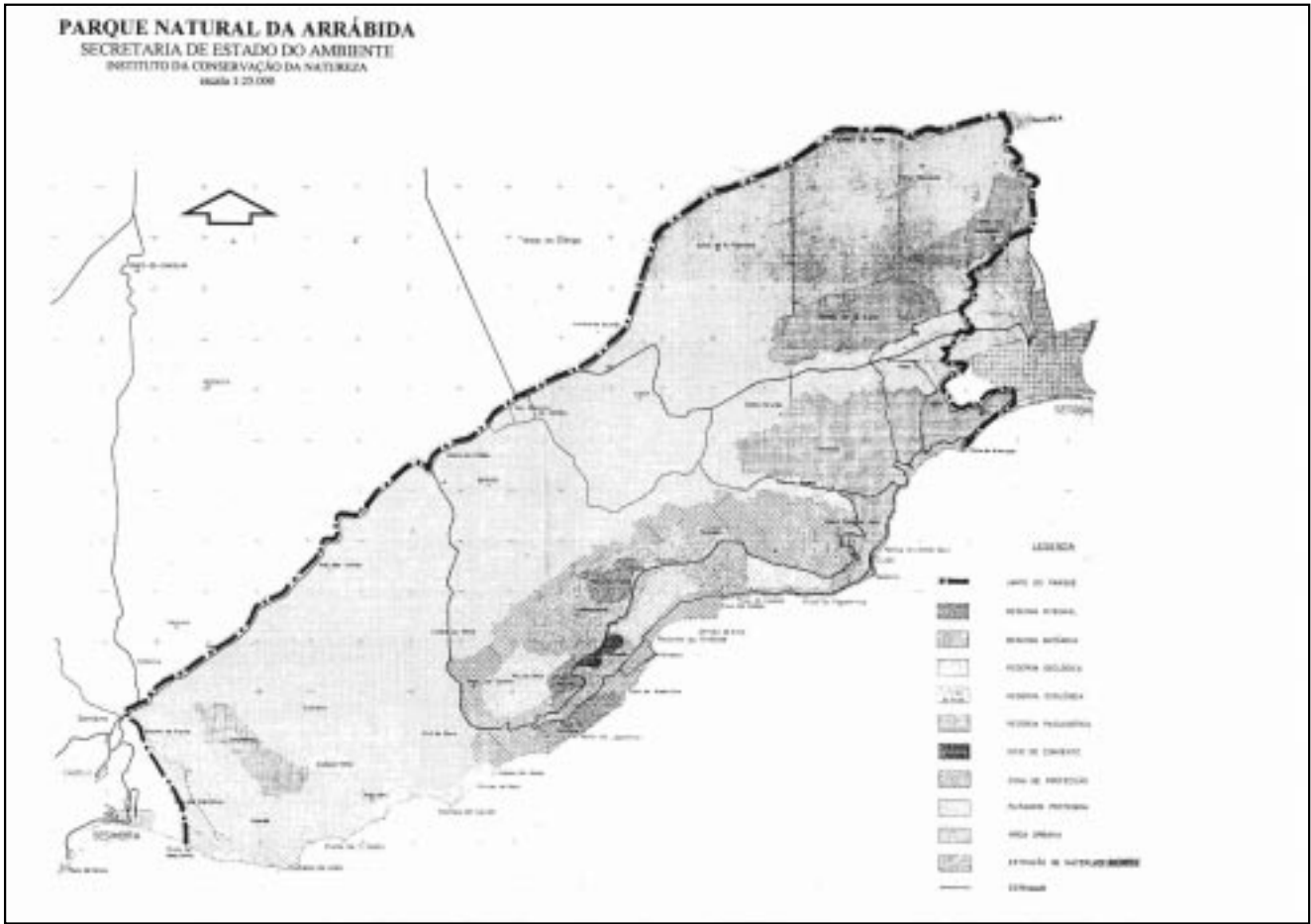
2.2 — *Reservas parciais*. — Zonas de protecção especial sobre determinados elementos naturais, ficando sujeitas às disposições das convenções internacionais sobre a protecção da natureza e cujo acesso será também limitado.

Estas reservas poderão ser botânicas, zoológicas e geológicas.

2.3 — *Reserva paisagística*. — Zonas destinadas à protecção e conservação de locais ou paisagens, bem como de panorâmicas de grande valor cultural, histórico e estético.

2.4 — *Paisagem protegida*. — Zonas rurais onde subsistem aspectos característicos de hábitos e cultura dos habitantes e onde se pretende que sejam prosseguidas as actividades tradicionais apoiadas numa estrutura de recreio, como fonte de receita e promoção.

2.5 — *Sítio*. — Conjunto ou conjuntos constituídos com uma função ou unidade histórica e uma continuidade física com interesse científico e ou arquitectónico.



AVISO

1 — Os preços das assinaturas das três séries do *Diário da República* (em papel) para 1998, a partir do dia 3 de Março, corresponderão ao período decorrente entre o início da recepção das publicações e 31 de Dezembro. A INCM não se obriga a fornecer os exemplares entretanto publicados.

2 — Não serão aceites pedidos de anulação de assinaturas com devolução de valores, salvo se decorrerem de situações da responsabilidade dos nossos serviços.

3 — Cada assinante deverá indicar sempre o número de assinante que lhe está atribuído e mencioná-lo nos contactos que tenha com a INCM.

4 — A efectivação dos pedidos de assinatura, bem como dos novos serviços, poderá ser feita através das nossas lojas.

5 — Toda a correspondência sobre assinaturas deverá ser dirigida para a Imprensa Nacional-Casa da Moeda, E. P., Departamento Comercial, Sector de Publicações Oficiais, Rua de D. Francisco Manuel de Melo, 5, 1099 Lisboa Codex.

Preços para 1998

CD ROM (inclui IVA 17%)		
	Assin. papel *	Não assin. papel
Contrato anual (envio mensal)	30 000\$00	39 000\$00
Histórico (1974-1997) (a)	70 000\$00	91 000\$00
Histórico avulso (a)	5 500\$00	7 150\$00
Licença de utilização em rede (máximo de 5 utilizadores)	45 000\$00	
Licença de utilização em rede (máximo de 10 utilizadores)	60 000\$00	
Internet (inclui IVA 17%)		
	Assin. papel *	Não assin. papel
DR, I série	8 500\$00	11 050\$00
DR, III série (concursos públicos)	10 000\$00	13 000\$00
DR, I e III séries (concursos públicos)	17 000\$00	22 100\$00

* Preço exclusivo por assinatura do *Diário da República* em suporte de papel.

(a) Processo em fase de certificação pelo ISQ.



DIÁRIO DA REPÚBLICA

Depósito legal n.º 8814/85

ISSN 0870-9963

AVISO

Por ordem superior e para constar, comunica-se que não serão aceites quaisquer originais destinados ao *Diário da República* desde que não tragam aposta a competente ordem de publicação, assinada e autenticada com selo branco.

Os prazos para reclamação de faltas do *Diário da República* são, respectivamente, de 30 dias para o continente e de 60 dias para as Regiões Autónomas e estrangeiro, contados da data da sua publicação.

PREÇO DESTES NÚMEROS 380\$00 (IVA INCLuíDO 5%)

Diário da República Electrónico: Endereço Internet: <http://www.incm.pt> • Correio electrónico: dre@incm.pt • Linha azul: 0808 200 110



INCM

IMPRESA NACIONAL-CASA DA MOEDA, E. P.

LOCAIS DE INSCRIÇÃO DE NOVOS ASSINANTES, VENDA DE PUBLICAÇÕES, IMPRESSOS E ESPÉCIMES NUMISMÁTICOS

- Rua de D. Francisco Manuel de Melo, 5 — 1099 Lisboa Codex
Telef. (01)387 30 02 Fax (01)384 01 32
- Rua da Escola Politécnica, 135 — 1250 Lisboa
Telef. (01)397 30 35/(01)397 47 68 Fax (01)396 94 33 Metro — Rato
- Rua do Marquês de Sá da Bandeira, 16-A e 16-B — 1050 Lisboa
Telef. (01)353 03 99 Fax (01)353 02 94 Metro — S. Sebastião
- Rua de D. Filipa de Vilhena, 12 — 1000 Lisboa
Telef. (01)796 55 44 Fax (01)797 68 72 Metro — Saldanha
- Avenida do Engenheiro Duarte Pacheco — 1070 Lisboa
(Centro Comercial das Amoreiras, loja 2112)
Telef. (01)387 71 07 Fax (01)353 02 94
- Avenida Lusitana — 1500 Lisboa
(Centro Colombo, loja 0.503)
Telefs. (01)711 11 19/23/24 Fax (01)711 11 21 Metro — C. Militar
- Praça de Guilherme Gomes Fernandes, 84 — 4050 Porto
Telef. (02)205 92 06/(02)205 91 66 Fax (02)200 85 79
- Avenida de Fernão de Magalhães, 486 — 3000 Coimbra
Telef. (039)82 69 02 Fax (039)83 26 30

Toda a correspondência, quer oficial, quer relativa a anúncios e a assinaturas do «Diário da República» e do «Diário da Assembleia da República» deve ser dirigida à administração da Imprensa Nacional-Casa da Moeda, E. P., Rua de D. Francisco Manuel de Melo, 5 — 1099 Lisboa Codex