

ΟΔΗΓΙΕΣ

ΟΔΗΓΙΑ 2009/9/ΕΚ ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 10ης Φεβρουαρίου 2009

για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας,

την οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα ⁽¹⁾, και ιδίως το άρθρο 88 παράγραφος 1,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Προκειμένου να τοποθετηθεί στην αγορά της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, ένα κτηνιατρικό φάρμακο πρέπει να του χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας στην αγορά από αρμόδια αρχή. Προς το σκοπό αυτό, πρέπει να υποβάλλεται ένας φάκελος αίτησης που να περιέχει αναλυτικά στοιχεία και έγγραφα σχετικά με τα αποτελέσματα των δοκιμών και αναλύσεων που έχουν διενεργηθεί για το εν λόγω κτηνιατρικό φάρμακο.
- (2) Ο σκοπός του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/82/ΕΚ είναι να καθορίσει αναλυτικές επιστημονικές και τεχνικές απαιτήσεις όσον αφορά τις δοκιμές των κτηνιατρικών φαρμάκων βάσει των οποίων πρέπει να αξιολογούνται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων. Επίσης, παρέχει οδηγίες όσον αφορά την παρουσίαση και το περιεχόμενο του φακέλου της αίτησης.
- (3) Οι αναλυτικές επιστημονικές και τεχνικές απαιτήσεις του παραρτήματος Ι της οδηγίας 2001/82/ΕΚ είναι αναγκαίο να αναπροσαρμόζονται με βάση την επιστημονική και τεχνική πρόοδο και, ιδιαίτερα, με βάση μια σειρά νέων απαιτήσεων που πηγάζουν από πρόσφατες νομοθετικές διατάξεις. Η παρουσίαση και το περιεχόμενο του φακέλου υποβολής αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να βελτιωθούν, προκειμένου να διευκολυνθεί η αξιολόγηση και η καλύτερη χρήση ορισμένων τμημάτων του φακέλου που είναι κοινά σε διάφορα κτηνιατρικά φάρμακα.

(4) Προκειμένου να απλοποιηθούν οι υφιστάμενες διαδικασίες για την αξιολόγηση κτηνιατρικών εμβολίων, τόσο όσον αφορά τη χορήγηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας όσο και σχετικά με τις επακόλουθες αλλαγές της, λόγω τροποποιήσεων της διαδικασίας παρασκευής και των δοκιμών επιμέρους αντιγόνων που εμπεριέχονται σε συνδυασμένα εμβόλια, για τα εμβόλια που περιέχουν διάφορα αντιγόνα είναι απαραίτητη η εισαγωγή ενός νέου συστήματος που βασίζεται στην έννοια του κύριου αρχείου αντιγόνων εμβολίων (Vaccine Antigen Master File, VAMF).

(5) Για να επιτρέπεται η χορήγηση άδειας κυκλοφορίας εμβολίων κατά των αντιγονικά μεταβλητών ιών με τρόπο ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα πιο αποτελεσματικά μέτρα μπορούν να λαμβάνονται γρήγορα από την Κοινότητα ενάντια στην εισβολή ή την εξάπλωση των επιζωοτιών, πρέπει να εισαχθεί η έννοια του αρχείου πολλαπλών στελεχών. Με τον τρόπο αυτό θα εξασφαλιστεί ταυτόχρονα ότι οι άδειες κυκλοφορίας χορηγούνται με βάση αντικειμενικά επιστημονικά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας.

(6) Τα μέτρα που προβλέπονται στην παρούσα οδηγία είναι σύμφωνα με τη γνώμη της μόνιμης επιτροπής κτηνιατρικών φαρμάκων,

ΕΞΕΛΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Το παράρτημα Ι της οδηγίας 2001/82/ΕΚ αντικαθίσταται από το κείμενο του παραρτήματος της παρούσας οδηγίας.

Άρθρο 2

Τα κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις που είναι απαραίτητες προκειμένου να συμμορφώνονται με την παρούσα οδηγία το αργότερο έως τις 6 Σεπτεμβρίου 2009. Ανακοινώνουν αμέσως στην Επιτροπή το κείμενο των εν λόγω διατάξεων καθώς και πίνακα αντιστοιχίας μεταξύ αυτών των διατάξεων και των διατάξεων της παρούσας οδηγίας.

Όταν τα κράτη μέλη θεσπίζουν τις εν λόγω διατάξεις, αυτές περιέχουν παραπομπή στην παρούσα οδηγία ή συνοδεύονται από την παραπομπή αυτή κατά την επίσημη δημοσίευσή τους. Ο τρόπος πραγματοποίησης αυτής της παραπομπής καθορίζεται από τα κράτη μέλη.

⁽¹⁾ ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 1.

Άρθρο 3

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Άρθρο 4

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Βρυξέλλες, 10 Φεβρουαρίου 2009.

Για την Επιτροπή
Günter VERHEUGEN
Αντιπρόεδρος

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

«ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΧΗΜΙΚΑ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΚΑΙ ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ, ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΟΠΩΝ, ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΟΚΙΜΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

| | |
|---|----|
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ | 17 |
| ΤΙΤΛΟΣ Ι | |
| ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ | 18 |
| ΜΕΡΟΣ 1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ | 18 |
| Α. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ | 18 |
| Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ .. | 18 |
| Γ. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ | 18 |
| ΜΕΡΟΣ 2: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ [ΦΥΣΙΚΟ-ΧΗΜΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ (ΠΟΙΟΤΗ- ΤΑ)] | 19 |
| Βασικές αρχές και απαιτήσεις | 19 |
| Α. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ | 20 |
| 1. Ποιοτικά στοιχεία | 20 |
| 2. Συνήθης ορολογία | 20 |
| 3. Ποσοτικά στοιχεία | 20 |
| 4. Ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων | 21 |
| Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ | 21 |
| Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ | 22 |
| 1. Γενικές απαιτήσεις | 22 |
| 1.1. Δραστικές ουσίες | 22 |
| 1.1.1. Δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες | 23 |
| 1.1.2. Δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται στη φαρμακοποιία | 24 |
| 1.1.3. Φυτικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα | 24 |
| 1.2. Έκδοχα | 24 |
| 1.3. Συστήματα κλεισίματος περιεκτών | 25 |
| 1.3.1. Δραστική ουσία | 25 |
| 1.3.2. Τελικό προϊόν | 25 |
| 1.4. Ουσίες βιολογικής προέλευσης | 25 |
| Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ ... | 26 |

| | | |
|----------|--|----|
| E. | ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ | 26 |
| 1. | Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος | 27 |
| 2. | Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών | 27 |
| 3. | Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου | 28 |
| 4. | Δοκιμές ασφαλείας | 28 |
| ΣΤ. | ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ | 28 |
| 1. | Δραστική(-ες) ουσία(-ες) | 28 |
| 2. | Τελικά προϊόντα | 28 |
| Z. | ΆΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ | 29 |
| ΜΕΡΟΣ 3: | ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ | 29 |
| A. | Δοκιμές ασφαλείας | 29 |
| | ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ | 29 |
| 1. | Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) του | 29 |
| 2. | Φαρμακολογία | 30 |
| 2.1. | Φαρμακοδυναμική | 30 |
| 2.2. | Φαρμακοκινητική | 30 |
| 3. | Τοξικολογία | 30 |
| 3.1. | Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης | 31 |
| 3.2. | Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης | 31 |
| 3.3. | Ανοχή στο ζωικό είδος προορισμού | 32 |
| 3.4. | Αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της περιβαλλοντικής τοξικότητας | 32 |
| 3.4.1. | Μελέτη των επιδράσεων στην αναπαραγωγή | 32 |
| 3.4.2. | Μελέτη τοξικότητας για την ανάπτυξη | 32 |
| 3.5. | Γονιδιοτοξικότητα | 32 |
| 3.6. | Καρκινογένεση | 33 |
| 3.7. | Εξαιρέσεις | 33 |
| 4. | Άλλες προδιαγραφές | 33 |
| 4.1. | Ειδικές μελέτες | 33 |
| 4.2. | Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων | 33 |
| 4.2.1. | Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου | 33 |
| 4.2.2. | Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων | 33 |
| 4.3. | Παρατηρήσεις σε ανθρώπους | 33 |
| 4.4. | Ανάπτυξη της αντίστασης | 34 |
| 5. | Ασφάλεια του χρήστη | 34 |

| | | | |
|----------|------|---|----|
| | 6. | Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων | 34 |
| | 6.1. | Εκτίμηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. | 34 |
| | 6.2. | Εκτίμηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. | 34 |
| | | ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ | 34 |
| | B. | Δοκιμές κατάλοιπων | 35 |
| | | ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ | 35 |
| | 1. | Εισαγωγή | 35 |
| | 2. | Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων | 36 |
| | 2.1. | Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση) | 36 |
| | 2.2. | Απομάκρυνση των καταλοίπων | 36 |
| | 3. | Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων | 36 |
| | | ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ | 37 |
| | 1. | Ταυτοποίηση του φαρμάκου | 37 |
| ΜΕΡΟΣ 4: | | ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ | 38 |
| | | ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ | 38 |
| | A. | Φαρμακολογία | 38 |
| | A.1. | Φαρμακοδυναμική | 38 |
| | A.2. | Ανάπτυξη ανθεκτικότητας | 38 |
| | A.3. | Φαρμακοκινητική | 38 |
| | B. | Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού | 39 |
| | | ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ | 39 |
| | 1. | Γενικές αρχές | 39 |
| | 2. | Διεξαγωγή των κλινικών αναλύσεων | 40 |
| | | ΚΕΦΑΛΑΙΟ III: ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ | 40 |
| | 1. | Αποτελέσματα προκλινικών αναλύσεων | 40 |
| | 2. | Αποτελέσματα κλινικών αναλύσεων | 41 |
| | | ΤΙΤΛΟΣ II | |
| | | ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ | 43 |
| ΜΕΡΟΣ 1: | | ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ | 43 |
| | A. | ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ | 43 |
| | B. | ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ | 43 |
| | Γ. | ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ | 43 |

| | | |
|----------|--|----|
| ΜΕΡΟΣ 2: | ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ/ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ (ΠΟΙΟΤΗΤΑ) | 44 |
| A. | ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ | 44 |
| 1. | Ποιοτικά στοιχεία | 44 |
| 2. | “Συνήθης ορολογία” | 44 |
| 3. | Ποσοτικά αναλυτικά στοιχεία | 45 |
| 4. | Ανάπτυξη προϊόντος | 45 |
| B. | ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ | 45 |
| Γ. | ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ | 45 |
| 1. | Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες | 46 |
| 2. | Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία | 46 |
| 2.1. | Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης | 46 |
| 2.2. | Αρχικό υλικό μη βιολογικής προέλευσης | 47 |
| Δ. | ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ | 47 |
| E. | ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ | 48 |
| 1. | Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος | 48 |
| 2. | Έλεγχος της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) | 48 |
| 3. | Τίτλος παρτίδας ή δραστικότητα | 48 |
| 4. | Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοεπιχυστικών | 48 |
| 5. | Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου | 48 |
| 6. | Δοκιμές ασφάλειας | 48 |
| 7. | Δοκιμή αποστείρωσης και καθαρότητας | 48 |
| 8. | Υπολειμματική υγρασία | 49 |
| 9. | Αδρανοποίηση | 49 |
| ΣΤ. | ΟΜΟΙΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ | 49 |
| Z. | ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ | 49 |
| H. | ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ | 49 |
| ΜΕΡΟΣ 3: | ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ | 49 |
| A. | ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ | 49 |
| B. | ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ | 50 |
| 1. | Ασφάλεια χορήγησης μίας δόσης | 50 |
| 2. | Ασφάλεια μίας χορήγησης υπερβολικής δόσης | 50 |
| 3. | Ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης μίας δόσης | 50 |
| 4. | Εξέταση αναπαραγωγικής απόδοσης | 51 |
| 5. | Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών | 51 |
| 6. | Ειδικές απαιτήσεις για ζώντα εμβόλια | 51 |
| 6.1. | Διάδοση του εμβολιακού στελέχους | 51 |
| 6.2. | Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο | 51 |

| | | |
|------------|---|----|
| 6.3. | Επαναφορά της λοιμοτοξικότητας δράσης των εξασθενημένων εμβολίων | 51 |
| 6.4. | Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους | 51 |
| 6.5. | Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών | 51 |
| 7. | Ασφάλεια του χρήστη | 51 |
| 8. | Μελέτη καταλοίπων | 52 |
| 9. | Αλληλεπιδράσεις | 52 |
| Γ. | ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ | 52 |
| Δ. | ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ | 52 |
| Ε. | ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ Ή ΑΠΟΤΕΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ | 53 |
| ΜΕΡΟΣ 4: | ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ | 53 |
| | ΚΕΦΑΛΑΙΟ I | 53 |
| | 1. Γενικές αρχές | 53 |
| | 2. Εκτέλεση πειραμάτων | 53 |
| | ΚΕΦΑΛΑΙΟ II | 53 |
| | A. Γενικές απαιτήσεις | 53 |
| | B. Εργαστηριακά πειράματα | 54 |
| | Γ. Πειράματα υπό φυσικές συνθήκες | 54 |
| ΜΕΡΟΣ 5: | ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ | 55 |
| | A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 55 |
| | B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ | 55 |
| | Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ | 56 |
| ΜΕΡΟΣ 6: | ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ | 57 |
| ΤΙΤΛΟΣ III | | |
| | ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ | 57 |
| | 1. Γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα | 57 |
| | 2. Παρεμφερή βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα | 57 |
| | 3. Παγιωμένη κτηνιατρική χρήση | 58 |
| | 4. Συνδυασμός κτηνιατρικών φαρμάκων | 59 |
| | 5. Αιτήσεις ενημερωμένης συναίνεσης | 59 |
| | 6. Τεκμηρίωση για αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις | 59 |
| | 7. Μεικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας | 59 |
| ΤΙΤΛΟΣ IV | | |
| | ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ | 59 |
| | 1. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ | 60 |
| | 2. ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ | 60 |

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

1. Τα αναλυτικά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας δυνάμει των άρθρων 12 έως 13δ υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα και πρέπει να ακολουθούν τις οδηγίες που εξέδωσε η Επιτροπή με τους "Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση", τόμος 6B, ανακοίνωση προς τους αιτούντες, κτηνιατρικά φάρμακα, παρουσίαση και περιεχόμενα του φακέλου.
2. Κατά τη συγκρότηση του φακέλου για την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, οι αιτούντες λαμβάνουν επίσης υπόψη το σημερινό επίπεδο των κτηνιατρικών γνώσεων και των επιστημονικών κατευθυντήριων γραμμών όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων που δημοσιεύτηκαν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (Οργανισμός) και άλλες φαρμακευτικές κοινοτικές κατευθυντήριες αρχές που δημοσιεύτηκαν από την Επιτροπή σε διάφορους τόμους της έκδοσης με τίτλο "Οι κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Ένωση".
3. Για τα κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, όσον αφορά το ποιοτικό (φαρμακολογικό) μέρος (φυσικο-χημικές, βιολογικές και μικροβιολογικές δοκιμές) του φακέλου, ισχύουν όλες οι σχετικές μονογραφίες, συμπεριλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, όσον αφορά τα τμήματα του φακέλου που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, ισχύουν όλες οι σχετικές μονογραφίες, συμπεριλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.
4. Η διαδικασία παρασκευής πρέπει να είναι σύμφωνη με τις απαιτήσεις της οδηγίας 91/412/ΕΟΚ της Επιτροπής⁽¹⁾ σχετικά με τον καθορισμό των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών για κτηνιατρικά φάρμακα και με τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τους κανόνες καλής παρασκευής (ΚΚΠ), που δημοσιεύτηκαν από την Επιτροπή στους "Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση", τόμος 4.
5. Στην αίτηση περιλαμβάνονται όλες οι πληροφορίες που είναι σημαντικές για την αξιολόγηση του εξεταζόμενου κτηνιατρικού φαρμάκου, ανεξάρτητα εάν είναι ευνοϊκές ή δυσμενείς για το προϊόν. Ιδιαίτερα, παρέχεται κάθε λεπτομέρεια σχετική με κάθε δοκιμή ή ανάλυση σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο που δεν έχει ολοκληρωθεί ή που εγκαταλείφθηκε.
6. Οι φαρμακολογικές και οι τοξικολογικές δοκιμές καθώς και οι δοκιμές καταλοίπων και ασφάλειας πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις διατάξεις των κανόνων ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) που καθορίζονται στην οδηγία 2004/10/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽²⁾ και στην οδηγία 2004/9/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽³⁾.
7. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι όλα τα πειράματα σε ζώα θα πραγματοποιούνται σύμφωνα με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου⁽⁴⁾.
8. Για να παρακολουθείται η αξιολόγηση κινδύνων/οφελών, υποβάλλονται στην αρμόδια αρχή τυχόν νέες πληροφορίες που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική αίτηση καθώς και όλες οι πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Ύστερα από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, κάθε αλλαγή του περιεχομένου του φακέλου υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές σύμφωνα με τους κανονισμούς της Επιτροπής (ΕΚ) αριθ. 1084/2003⁽⁵⁾ ή (ΕΚ) αριθ. 1085/2003⁽⁶⁾ για κτηνιατρικά φάρμακα που εγκρίθηκαν όπως ορίζεται στο άρθρο 1 των εν λόγω κανονισμών, αντιστοίχως.
9. Στο φάκελο πρέπει να περιλαμβάνεται η εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου όταν πρόκειται για την έγκριση κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ) με την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽⁷⁾. Οι πληροφορίες πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽⁸⁾, λαμβάνοντας υπόψη τα έγγραφα καθοδήγησης που εκδόθηκαν από την Επιτροπή.

⁽¹⁾ ΕΕ L 228 της 17.8.1991, σ. 70.

⁽²⁾ ΕΕ L 50 της 20.2.2004, σ. 44.

⁽³⁾ ΕΕ L 50 της 20.2.2004, σ. 28.

⁽⁴⁾ ΕΕ L 358 της 18.12.1986, σ. 1.

⁽⁵⁾ ΕΕ L 159 της 27.6.2003, σ. 1.

⁽⁶⁾ ΕΕ L 159 της 27.6.2003, σ. 24.

⁽⁷⁾ ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1.

⁽⁸⁾ ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.

10. Σε περίπτωση αιτήσεων για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμάκων που ενδείκνυνται για ζωικά είδη και για ενδείξεις που αντιπροσωπεύουν μικρότερους τομείς αγοράς, μπορεί να εφαρμόζεται πιο ευέλικτη προσέγγιση. Σε τέτοιου είδους περιπτώσεις, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές ή/και επιστημονικές συμβουλές.

Το παρόν παράρτημα διαιρείται σε τέσσερις τίτλους:

Ο τίτλος I περιγράφει τις τυποποιημένες απαιτήσεις για αιτήσεις που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων.

Ο τίτλος II περιγράφει τις τυποποιημένες απαιτήσεις για τις αιτήσεις που αφορούν ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Ο τίτλος III περιγράφει ειδικούς τύπους φακέλων άδειας κυκλοφορίας και απαιτήσεις.

Ο τίτλος IV περιγράφει τις απαιτήσεις φακέλου για ειδικούς τύπους κτηνιατρικών φαρμάκων.

ΤΙΤΛΟΣ I

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι ακόλουθες απαιτήσεις ισχύουν για κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, εξαιρουμένων αυτών που ορίζονται διαφορετικά στον τίτλο III.

ΜΕΡΟΣ 1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

A. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Το κτηνιατρικό φάρμακο, το οποίο αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, ταυτοποιείται με την ονομασία του και την ονομασία της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) του, μαζί με την ισχύ, τη φαρμακευτική μορφή του, την οδό και τη μέθοδο χορήγησης [βλέπε άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο στ) της οδηγίας] και την περιγραφή της τελικής παρουσίασης του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών [βλέπε άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ια) της οδηγίας].

Πρέπει να παρέχεται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, μαζί με το όνομα και τη διεύθυνση των παρασκευαστών καθώς και των τόπων που υπεισέρχονται στα διάφορα στάδια της παρασκευής, δοκιμής και έγκρισης κυκλοφορίας [όπου περιλαμβάνονται ο παραγωγός του τελικού προϊόντος και ο (οι) παραγωγός(-οί) της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών)], και, αν χρειάζεται, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηρίωσης που υποβάλλει προς υποστήριξη της αίτησης και επισημαίνει τα δείγματα, εάν υπάρχουν, που επίσης υποβάλλονται.

Στις πληροφορίες διοικητικής φύσης επισυνάπτεται έγγραφο που καταδεικνύει ότι ο κατασκευαστής έχει την άδεια να παράγει τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα, όπως ορίζεται στο άρθρο 44, μαζί με κατάλογο των χωρών όπου έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων με τα χαρακτηριστικά του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14, όπως εγκρίθηκαν από τα κράτη μέλη, και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί ή απορριφθεί αίτηση.

B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

Ο αιτών προτείνει περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14 της παρούσας οδηγίας.

Σύμφωνα με τον τίτλο V της παρούσας οδηγίας υποβάλλεται πρόταση κειμένου επισήμανσης για την άμεση και την εξωτερική συσκευασία μαζί με φυλλάδιο οδηγιών, εάν αυτό απαιτείται σύμφωνα με το άρθρο 61. Επιπλέον, ο αιτών πρέπει να υποβάλει ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της τελικής παρουσίασης του κτηνιατρικού φαρμάκου σε μία τουλάχιστον από τις επίσημες γλώσσες της Ευρωπαϊκής Ένωσης· η μακέτα μπορεί να υποβάλλεται σε ασπρόμαυρη μορφή και ηλεκτρονικά, εάν έχει επιτευχθεί εκ των προτέρων συμφωνία με την αρμόδια αρχή.

Γ. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

Σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3, υποβάλλονται αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις σχετικά με τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών (φυσικο-χημικών, βιολογικών και μικροβιολογικών) δοκιμών, των δοκιμών ασφάλειας και καταλοίπων, των προκλινικών και κλινικών αναλύσεων και των δοκιμών για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που ενέχει το κτηνιατρικό φάρμακο για το περιβάλλον.

Κάθε αναλυτική και κριτική περιλήψη εκπονείται με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων τη στιγμή της υποβολής της αίτησης. Περιέχει αξιολόγηση των διαφόρων δοκιμών και πειραμάτων, η οποία περιλαμβάνεται στο φάκελο για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και εξετάζει όλα τα σημεία σχετικά με την εκτίμηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου. Περιέχει τα αναλυτικά αποτελέσματα των δοκιμών και πειραμάτων που υποβάλλονται καθώς και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται σε προσάρτημα με τη μορφή, εάν είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων. Οι αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις και τα προσαρτήματα περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

Στις αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις προστίθενται υπογραφή και ημερομηνία και επισυνάπτονται πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό εκπαίδευσης, κατάρτισης και επαγγελματικής πείρας του συγγραφέα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του συγγραφέα με τον αιτούντα.

Εάν η δραστική ουσία έχει συμπεριληφθεί σε φάρμακο που προορίζεται για χρήση από τον άνθρωπο το οποίο εγκρίθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παραρτήματος I της οδηγίας 2001/83/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (1) η γενική περιλήψη ποιότητας που προβλέπεται στην ενότητα 2 του τμήματος 2.3 του εν λόγω παραρτήματος μπορεί να αντικαταστήσει την περιλήψη που αφορά την τεκμηρίωση σχετικά με τη δραστική ουσία ή το φάρμακο, κατά περίπτωση.

Εάν η αρμόδια αρχή αναγγείλει δημοσίως ότι οι χημικές, οι φαρμακευτικές και οι βιολογικές/μικροβιολογικές πληροφορίες για το τελικό προϊόν μπορούν να συμπεριλαμβάνονται στο φάκελο μόνον σε μορφότυπο του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου (ΚΤΕ), η αναλυτική και κριτική περιλήψη σχετικά με τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών δοκιμών μπορεί να παρουσιαστεί σε μορφότυπο της γενικής περιλήψης ποιότητας.

Στην περίπτωση αίτησης για ένα ζωικό είδος ή για ενδείξεις που αντιπροσωπεύουν μικρότερους τομείς της αγοράς, το μορφότυπο της γενικής περιλήψης ποιότητας μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς την εκ των προτέρων συμφωνία των αρμόδιων αρχών.

ΜΕΡΟΣ 2: ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ [ΦΥΣΙΚΟ-ΧΗΜΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ (ΠΟΙΟΤΗΤΑ)]

Βασικές αρχές και απαιτήσεις

Τα αναλυτικά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ια) πρώτη περίπτωση, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Τα φαρμακευτικά (φυσικοχημικά, βιολογικά ή μικροβιολογικά) στοιχεία πρέπει να περιλαμβάνουν, για τη (τις) δραστική(-ές) ουσία(-ες) και για το τελικό κτηνιατρικό φάρμακο, όλες τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τη διαδικασία παρασκευής, το χαρακτηρισμό και τις ιδιότητες, τις διαδικασίες και απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου, τη σταθερότητα καθώς και μια περιγραφή της σύνθεσης, της ανάπτυξης και της παρουσίασης του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Μπορούν να εφαρμόζονται όλες οι μονογραφίες, συμπεριλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*, ή ελλείψει αυτής, η φαρμακοποιία κράτους μέλους.

Όλες οι διαδικασίες δοκιμής πρέπει να πληρούν τα κριτήρια για την ανάλυση και τον έλεγχο της ποιότητας των αρχικών υλικών και του τελικού προϊόντος και πραγματοποιούνται λαμβάνοντας υπόψη τις καθιερωμένες οδηγίες και τις απαιτήσεις. Επίσης υποβάλλονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης.

Οι διαδικασίες δοκιμών περιγράφονται με επαρκώς ακριβείς λεπτομέρειες ώστε να δύνανται να αναπαράγονται σε δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται κατόπιν αίτησης των αρμοδίων αρχών· κάθε ειδική συσκευή και εξοπλισμός που μπορεί να χρησιμοποιείται, αποτελεί αντικείμενο διεξοδικής περιγραφής συνοδευομένης, ενδεχομένως, από διάγραμμα. Οι τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συνοδεύεται, αν χρειάζεται, και από τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δοκιμών περιλαμβάνονται στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία* ή στη φαρμακοποιία κράτους μέλους, η ανωτέρω περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.

Όπου χρειάζεται, χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*. Αν χρησιμοποιούνται άλλα παρασκευάσματα και πρότυπα αναφοράς, πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς.

(1) ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

Σε περιπτώσεις που η δραστική ουσία έχει συμπεριληφθεί σε φάρμακο που προορίζεται για χρήση από τον άνθρωπο το οποίο εγκρίθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παραρτήματος I της οδηγίας 2001/83/ΕΚ, οι χημικές, οι φαρμακολογικές και οι βιολογικές/μικροβιολογικές πληροφορίες που προβλέπονται στην ενότητα 3 της εν λόγω οδηγίας μπορούν να αντικαταστήσουν την τεκμηρίωση σχετικά με τη δραστική ουσία ή το τελικό προϊόν, κατά περίπτωση.

Οι χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές/μικροβιολογικές πληροφορίες για τη δραστική ουσία ή το τελικό προϊόν μπορούν να περιληφθούν στο φάκελο σε μορφότυπο ΚΤΕ, μόνον εάν η αρμόδια αρχή έχει αναγγείλει δημοσίως αυτή τη δυνατότητα.

Στην περίπτωση αίτησης για ένα ζωικό είδος ή για ενδείξεις που αντιπροσωπεύουν μικρότερους τομείς της αγοράς, το μορφότυπο ΚΤΕ μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς την εκ των προτέρων συμφωνία των αρμόδιων αρχών.

A. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

1. Ποιοτικά στοιχεία

Ως “ποιοτικά στοιχεία” όλων των συστατικών του φαρμάκου, νοείται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή:

- της ή των δραστικών ουσιών,
- των συστατικών των εκδόχων, ανεξάρτητα από τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των χρωστικών ουσιών, των συντηρητικών, των ανοσοεπιχυτών, των σταθεροποιητών, των πυκνωτικών μέσων, των γαλακτωματοποιητών, των βελτιωτικών γεύσης και των αρωματικών ουσιών,
- των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος των κτηνιατρικών φαρμάκων, όπως κάψουλες, κάψουλες ζελατινής, που προορίζονται για κατάποση ή για οποιοδήποτε άλλο τρόπο χορήγηση στα ζώα.

Τα συστατικά αυτά πρέπει να συνοδεύονται από κάθε χρήσιμο στοιχείο όσον αφορά την άμεση συσκευασία και, εάν υπάρχει, όσον αφορά τη δευτερεύουσα συσκευασία και, κατά περίπτωση, τον τρόπο κλεισίματός της καθώς και λεπτομέρειες για τις συσκευές με τις οποίες θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το φάρμακο και οι οποίες συσκευές θα παρέχονται με το φάρμακο.

2. Συνήθης ορολογία

Ως συνήθης ορολογία που πρέπει να χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμάκων, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο γ) νοείται:

- για τα συστατικά που εμφανίζονται στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία* ή, αν δεν υπάρχουν σε αυτήν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο κύριος τίτλος που υπάρχει στην επικεφαλίδα της σχετικής μονογραφίας με παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία,
- για τα άλλα συστατικά, η διεθνής κοινή ονομασία (ΔΚΟ) που συνιστάται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εάν δεν υπάρχει, η ακριβής επιστημονική ονομασία: τα συστατικά που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάστηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό “E” που τους έχει αποδοθεί σύμφωνα με την οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου ⁽¹⁾.

3. Ποσοτικά στοιχεία

3.1. Για την παροχή “ποσοτικών στοιχείων” για όλες τις δραστικές ουσίες των κτηνιατρικών φαρμάκων, είναι ανάγκη, ανάλογα με την εκάστοτε φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστική ουσία η μάζα ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας, είτε ανά μονάδα δόσης είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

⁽¹⁾ ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν χημικώς. Όταν έχει οριστεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας Διεθνής Μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, πρέπει να χρησιμοποιείται αυτή. Όταν δεν έχει οριστεί Διεθνής Μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα των ουσιών χρησιμοποιώντας, αν ισχύουν, τις Μονάδες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Όποτε είναι δυνατόν, επισημαίνεται η βιολογική δραστηριότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου. Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:

- για παρασκευάσματα μίας δόσης, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά περιέκτη μιας μονάδας, λαμβανομένου υπόψη του χρησιμοποιήσιμου όγκου του προϊόντος, ύστερα από ανασύσταση, κατά περίπτωση,
- για τα κτηνιατρικά φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας που περιέχεται ανά σταγόνα ή περιέχεται στον αριθμό σταγόνων που αντιστοιχεί σε 1 χιλιοστόλιτρο ή σε 1 γραμμάριο του παρασκευάσματος,
- για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα παρασκευάσματα κοκκώδους μορφής και τις άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται σε μετρημένες ποσότητες, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά μετρημένη ποσότητα.

3.2. Οι δραστικές ουσίες που υπάρχουν με τη μορφή ενώσεων ή παραγώνων προσδιορίζονται ποσοτικώς με την ολική τους μάζα και, αν χρειάζεται ή είναι σκόπιμο, με τη μάζα του δραστικού τμήματος ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.

3.3. Για τα κτηνιατρικά προϊόντα που περιέχουν μια δραστική ουσία, η οποία αποτελεί αντικείμενο αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά σε οποιοδήποτε κράτος μέλος, η ποσοτική δήλωση μιας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή υδρίδιο εκφράζεται συστηματικά με βάση τη μάζα του δραστικού τμήματος ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Όλα τα κτηνιατρικά φάρμακα για τα οποία χορηγείται στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη οφείλουν να έχουν την ποσοτική σύνθεσή τους διατυπωμένη με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

4. Ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων

Παρέχεται εξήγηση όσον αφορά την επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών, της άμεσης συσκευασίας, ενδεχομένως της επιπλέον συσκευασίας, της εξωτερικής συσκευασίας, εάν υπάρχει, την προβλεπόμενη λειτουργία των εκδόχων στο τελικό προϊόν και τη μέθοδο της παρασκευής του τελικού προϊόντος. Η εν λόγω εξήγηση υποστηρίζεται από επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων. Επίσης, δηλώνεται τυχόν δοσολογική υπέρβαση με πλήρη αιτιολόγηση του γεγονότος. Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά (μικροβιολογική καθαρότητα και αντιμικροβιακή δραστηριότητα) και οι οδηγίες χρήσης πρέπει να αποδεικνύεται ότι ενδείκνυται για την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου όπως διευκρινίζεται στο φάκελο της αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Πρέπει να επισημαίνεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του εκάστοτε παρασκευαστή και κάθε προτεινόμενου τόπου ή εγκατάστασης παραγωγής που εμπλέκονται στην παρασκευή και τις δοκιμές.

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ), διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται ικανοποιητική εικόνα της φύσης των πραγματοποιούμενων εργασιών.

Για το λόγο αυτό, η περιγραφή αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- αναφορά των διαφόρων σταδίων της παραγωγής ώστε να είναι δυνατόν να εκτιμηθεί αν οι διαδικασίες που έχουν χρησιμοποιηθεί για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής θα μπορούσαν να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών,
- στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρως λεπτομερή στοιχεία ως προς τα προφυλακτικά μέτρα που λαμβάνονται για να εξασφαλισθεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,

- την πραγματική σύνθεση παραγωγής με δήλωση των ποσοτικών στοιχείων όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται, ενώ οι ποσότητες των εκδόχων είναι δυνατόν να παρέχονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που το επιβάλλει η φαρμακευτική μορφή· αναφέρονται τυχόν ουσίες που ενδέχεται να εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παραγωγής· οποιαδήποτε δοσολογική υπέρβαση επισημαίνεται και αιτιολογείται,
- τον προσδιορισμό των σταδίων της παραγωγής στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία με σκοπό τη διενέργεια δοκιμών ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και των ορίων που εφαρμόζονται, όταν προκύψει από άλλα στοιχεία των εγγράφων που υποστηρίζουν την αίτηση ότι αυτές οι δοκιμές είναι αναγκαίες για τον έλεγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος,
- πειραματικές μελέτες που επικυρώνουν τη διαδικασία κατασκευής και, εάν χρειάζεται, ένα σχήμα επικύρωσης της διαδικασίας για παρτίδες μαζικής παραγωγής,
- στην περίπτωση αποστειρωμένων προϊόντων, όταν χρησιμοποιούνται μη φαρμακοποιητικές κανονικές συνθήκες αποστείρωσης, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστείρωσης ή/και αντισηπτικές διαδικασίες.

Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

1. Γενικές απαιτήσεις

Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως “αρχικά υλικά” νοούνται όλα τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου και, εάν χρειάζεται, του περιέκτη του, συμπεριλαμβανομένου και του κλεισίματός του, όπως αναφέρεται στο τμήμα Α σημείο 1 ανωτέρω.

Ο φάκελος περιλαμβάνει τις προδιαγραφές και τις πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές που πρέπει να πραγματοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας όλων των παρτίδων αρχικών υλικών.

Στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα των αρχικών υλικών. Εάν χρησιμοποιούνται δοκιμές διαφορετικές από εκείνες που αναφέρονται στη φαρμακοποία, τότε πρέπει να αιτιολογούνται με την παροχή αποδεικτικών στοιχείων ότι τα αρχικά υλικά πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποίας αυτής.

Εάν έχει εκδοθεί πιστοποιητικό καταλληλότητας από την ευρωπαϊκή διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων και της υγειονομικής περιθάλψης για ένα αρχικό υλικό, δραστική ουσία ή έκδοχο, το πιστοποιητικό αυτό αποτελεί την παραπομπή στη σχετική μονογραφία της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας*.

Όταν υπάρχει παραπομπή σε πιστοποιητικό καταλληλότητας, ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτούντα γραπτή διαβεβαίωση ότι η παραγωγική διαδικασία δεν τροποποιήθηκε από τότε που χορηγήθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητας εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμάκων και της Υγειονομικής Περιθάλψης.

Πιστοποιητικά ανάλυσης υποβάλλονται για τα αρχικά υλικά έτσι ώστε να καταδεικνύεται η συμμόρφωση με τις καθορισμένες προδιαγραφές.

1.1. Δραστικές ουσίες

Πρέπει να επισημαίνεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του εκάστοτε παρασκευαστή, και κάθε προτεινόμενου τύπου ή εγκατάστασης παραγωγής που εμπλέκεται στην παρασκευή και τις δοκιμές μιας δραστικής ουσίας.

Για μια καθορισμένη δραστική ουσία, ο παρασκευαστής δραστικής ουσίας ή ο αιτών πρέπει να φροντίσουν ώστε οι ακόλουθες πληροφορίες να υποβάλλονται σε ξεχωριστό έγγραφο απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως κύριο αρχείο δραστικής ουσίας:

- α) αναλυτική περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής,
- β) περιγραφή του ελέγχου ποιότητας κατά την παρασκευή,
- γ) περιγραφή της διαδικασίας επικύρωσης.

Στην περίπτωση αυτή, ωστόσο, ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτούντα όλα τα στοιχεία που χρειάζεται για να αναλάβει τις ευθύνες του για το κτηνιατρικό φάρμακο. Ο παρασκευαστής δεσμεύεται γραπτώς έναντι του αιτούντος ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη διαδικασία παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Τα έγγραφα και τα αναλυτικά στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση για αυτή την αλλαγή υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές· αυτά τα έγγραφα και τα αναλυτικά στοιχεία υποβάλλονται επίσης στον αιτούντα όταν αφορούν το μέρος του κύριου αρχείου δραστικής ουσίας που ανήκει στον αιτούντα.

Επιπλέον, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη μέθοδο κατασκευής, τον έλεγχο ποιότητας και τις προσμείξεις καθώς και με την απόδειξη της μοριακής δομής, αν δεν διατίθεται πιστοποιητικό καταλληλότητας της δραστικής ουσίας:

1. Οι πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία παρασκευής περιλαμβάνουν περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας που εκφράζει τη δέσμευση του αιτούντος για την παρασκευή της δραστικής ουσίας. Απαριθμούνται όλα τα υλικά που απαιτούνται για να παρασκευαστεί(-ούν) η (οι) δραστική(-ές) ουσία(-ες), επισημαίνοντας σε πιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Επίσης παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Παρέχονται πληροφορίες που καταδεικνύουν ότι τα υλικά πληρούν τα πρότυπα τα σχετικά με την προβλεπόμενη χρήση τους.
2. Οι πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο ποιότητας περιέχουν δοκιμές (περιλαμβανομένων των κριτηρίων αποδοχής) που πραγματοποιήθηκαν σε κάθε κρίσιμη βαθμίδα, πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των ενδιάμεσων και, κατά περίπτωση, μελέτες επικύρωσης ή/και αξιολόγησης της διαδικασίας. Επίσης, περιέχουν στοιχεία επικύρωσης για τις αναλυτικές μεθόδους που εφαρμόζονται στη δραστική ουσία, εάν χρειάζεται.
3. Στις πληροφορίες σχετικά με προσμείξεις επισημαίνονται οι προβλεπόμενες προσμείξεις μαζί με τα επίπεδα και τη φύση των παρατηρηθέντων προσμείξεων. Επίσης περιέχονται πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια αυτών των προσμείξεων όπου υπάρχουν.
4. Για τα βιοτεχνολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, η απόδειξη της μοριακής δομής περιλαμβάνει τη σχηματική ακολουθία αμινοξέων και τη σχετική μοριακή μάζα.

1.1.1. Δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες

Οι γενικές και ειδικές μονογραφίες της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* εφαρμόζονται σε όλες τις δραστικές ουσίες που παρατίθενται σε αυτήν.

Τα συστατικά που πληρούν τις απαιτήσεις της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο η). Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων και των διαδικασιών ανάλυσης αντικαθίστανται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια προδιαγραφή που περιέχεται σε μονογραφία της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* ή στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν καταλληλότερες προδιαγραφές από τον αιτούντα, περιλαμβάνοντας όρια για συγκεκριμένες προσμείξεις με επικυρωμένες διαδικασίες δοκιμής.

Οι αρμόδιες υπηρεσίες ενημερώνουν γι' αυτό τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στις αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την υποτιθέμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Εάν δεν υπάρχει μονογραφία της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* για μια δραστική ουσία και εάν η δραστική ουσία περιγράφεται στη φαρμακοποιία κράτους μέλους, ισχύει η εν λόγω μονογραφία.

Σε περίπτωση που μια δραστική ουσία δεν περιγράφεται ούτε στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία* ούτε στη φαρμακοποιία κράτους μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με μονογραφία από φαρμακοποιία τρίτης χώρας, εάν αποδεικνύεται η καταλληλότητά της. Σε τέτοιες περιπτώσεις ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενης από μετάφραση, εάν χρειάζεται. Πρέπει να υποβάλλονται αποδείξεις σχετικά με το αν η μονογραφία καθιστά δυνατή τη διενέργεια κατάλληλου ελέγχου της ποιότητας της δραστικής ουσίας.

1.1.2. Δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται στη φαρμακοποιία

Τα συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε κάποια φαρμακοποιία περιγράφονται με τη μορφή μονογραφίας σύμφωνα με την ακόλουθη μέθοδο:

- α) η ονομασία του συστατικού, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του τμήματος Α σημείο 2, συμπληρώνεται με τα εμπορικά ή με τα επιστημονικά συνώνυμα·
- β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο εκείνου που χρησιμοποιείται στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία*, συνοδεύεται από τις αναγκαίες επεξηγηματικές αποδείξεις ιδίως όσον αφορά τη μοριακή δομή. Εάν οι ουσίες μπορούν να περιγραφούν μόνο με τη μέθοδο παρασκευής τους, η περιγραφή πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζει μια ουσία η οποία να είναι σταθερή τόσο ως προς τη σύστασή της όσο και ως προς τις επιδράσεις της·
- γ) οι μέθοδοι ταυτοποίησης μπορούν να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών, όπως αυτές χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της ουσίας, και με τη μορφή δοκιμών που πρέπει να διενεργούνται εν είδει ρουτίνας·
- δ) οι έλεγχοι καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με κάθε επιμέρους προβλεπόμενη πρόσμειξη, ιδίως εκείνων που μπορεί να έχουν κάποια επιβλαβή επίδραση και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού των ουσιών που αποτελούν αντικείμενο της αίτησης, θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμάκου ή να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων·
- ε) περιγράφονται οι έλεγχοι και τα όρια των παραμέτρων ελέγχου σχετικά με το τελικό προϊόν, όπως το μέγεθος των σωματιδίων και η αποστείρωση, και επικυρώνονται οι μέθοδοι, εάν χρειάζεται·
- στ) ως προς τις σύνθετες ουσίες φυτικής ή ζωικής προέλευσης, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περίπτωσης εκείνης στην οποία οι πολλαπλές φαρμακολογικές επιδράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κύριων συστατικών και της περίπτωσης εκείνης ουσιών που περιέχουν μία ή περισσότερες δραστικές ομάδες με παρόμοια δραστηριότητα, για τις οποίες μπορεί να γίνει αποδεκτή μια γενική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού.

Αυτά τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η προτεινόμενη σειρά διαδικασιών δοκιμής είναι επαρκής για τον έλεγχο της ποιότητας μιας δραστικής ουσίας από την καθορισμένη πηγή.

1.1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα

Οι παρακάτω πληροφορίες για δραστικές ουσίες, ανεξάρτητα αν περιλαμβάνονται ή όχι στις φαρμακοποιίες παρέχονται ως μέρος της γενικής περιγραφής των δραστικών ουσιών, αν η βιοδιαθεσιμότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου εξαρτάται από αυτές:

- κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένως μετά την κωνιοποίηση,
- κατάσταση ενυδάτωσης,
- συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος,
- τιμές pH.

Τα τρία πρώτα στοιχεία δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

1.2. Έκδοχα

Για όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία*, εφαρμόζονται οι γενικές και ειδικές μονογραφίες της φαρμακοποιίας αυτής.

Τα έκδοχα πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις της αντίστοιχης μονογραφίας της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*. Εάν δεν υπάρχει τέτοιου είδους μονογραφία πρέπει να υπάρχει παραπομπή στη φαρμακοποιία κράτους μέλους. Εάν δεν υπάρχει τέτοια μονογραφία πρέπει να υπάρχει παραπομπή στη φαρμακοποιία τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να καταδεικνύεται η καταλληλότητα της εν λόγω μονογραφίας. Εάν χρειάζεται, οι απαιτήσεις της μονογραφίας πρέπει να συμπληρώνονται με πρόσθετες δοκιμές με τις παραμέτρους ελέγχου όπως είναι το μέγεθος των κόκκων, η στείριότητα και τα υπολείμματα διαλυτών. Εάν δεν υπάρχει μονογραφία φαρμακοποιίας προτείνονται και αιτιολογούνται προδιαγραφές. Για τις προδιαγραφές πρέπει να τηρούνται οι απαιτήσεις όπως ορίζονται στο τμήμα 1.1.2 [από το α) έως το ε)] για τη δραστική ουσία. Υποβάλλονται οι μέθοδοι και τα συνοδευτικά στοιχεία επικύρωσης.

Οι χρωστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να πληρούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ, εκτός από ορισμένα κτηνιατρικά φάρμακα για τοπική χρήση, όπως τα εντομοκτόνα περιλαίμια και τα ενώτια σήμανσης, στα οποία αιτιολογείται η χρήση άλλων χρωστικών ουσιών.

Οι χρωστικές ουσίες πρέπει να ανταποκρίνονται στα κριτήρια καθαρότητας όπως καθορίζονται στην οδηγία 95/45/ΕΚ της Επιτροπής (1).

Για νέου είδους έκδοχα, δηλαδή έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά σε κτηνιατρικά φάρμακα ή με νέο τρόπο χορήγησης, παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες για την παρασκευή, το χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές σε σχετικά στοιχεία ασφαλείας, τόσο κλινικά όσο και μη κλινικά.

1.3. Συστήματα κλεισίματος περιεκτών

1.3.1. Δραστική ουσία

Υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με το σύστημα κλεισίματος των περιεκτών της δραστικής ουσίας. Το επίπεδο πληροφοριών που απαιτείται καθορίζεται από τη φυσική κατάσταση (υγρή ή σταθερή) της δραστικής ουσίας.

1.3.2. Τελικό προϊόν

Υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με το σύστημα κλεισίματος των περιεκτών του τελικού προϊόντος. Το επίπεδο των απαιτούμενων πληροφοριών καθορίζεται από τον τρόπο χορήγησης του κτηνιατρικού φαρμάκου και τη φυσική κατάσταση (υγρή, στερεή) της μορφής δόσης.

Τα υλικά συσκευασίας πρέπει να συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις της αντίστοιχης μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Εάν δεν υπάρχει τέτοιου είδους μονογραφία πρέπει να υπάρχει παραπομπή στη φαρμακοποιία κράτους μέλους. Εάν δεν υπάρχει τέτοια μονογραφία πρέπει να υπάρχει παραπομπή στη φαρμακοποιία τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να καταδεικνύεται η καταλληλότητα της εν λόγω μονογραφίας.

Εάν δεν υπάρχει μονογραφία φαρμακοποιίας προτείνονται και αιτιολογούνται προδιαγραφές για το υλικό συσκευασίας.

Πρέπει να υποβάλλονται επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την επιλογή και την καταλληλότητα του υλικού συσκευασίας.

Για νέα υλικά συσκευασίας που έρχονται σε επαφή με το προϊόν, υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση, την κατασκευή και την ασφάλειά τους.

Κατά περίπτωση υποβάλλονται προδιαγραφές και στοιχεία επίδοσης για κάθε δόση ή συσκευή χορήγησης που παρέχεται μαζί με το κτηνιατρικό φάρμακο.

1.4. Ουσίες βιολογικής προέλευσης

Εάν, για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται υλικά όπως μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωικής προέλευσης, κύτταρα ή υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή βιοτεχνολογικά κυτταρικά σκευάσματα, περιγράφεται και τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των αρχικών υλικών.

Η περιγραφή των αρχικών υλικών περιλαμβάνει τη στρατηγική της παραγωγής, τις διαδικασίες καθαρισμού/αδραναιοποίησης με την εγκυρότητά τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, της ασφαλείας και της ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αναλλοίωτα κατά την παραγωγή όσο και μετέπειτα.

Υλικά ενοφθαλμισμού, τράπεζες κυττάρων και δεξαμενές ορού και, όπου είναι δυνατόν, τα αρχικά υλικά από τα οποία προέρχονται εξετάζονται για τυχόν εξωγενείς παράγοντες.

(1) ΕΕ L 226 της 22.9.1995, σ. 1.

Όταν χρησιμοποιούνται αρχικά υλικά ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσης περιγράφονται τα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν για να εξασφαλιστεί η απαλλαγή τους από δυνητικούς παθογόνους παράγοντες.

Αν η παρουσία δυνητικών παθογόνων εξωγενών παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το υλικό χρησιμοποιείται μόνον αν με την περαιτέρω κατεργασία εξασφαλίζεται η εξάλειψη ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό είναι επιβεβαιωμένο με έγκυρο τρόπο.

Υποβάλλεται τεκμηρίωση που αποδεικνύει ότι τα υλικά ενοφθαλμισμού, τα κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισμού, παρτίδες ορού και άλλα υλικά που προέρχονται από ζωικά είδη που έχουν σχέση με τη μετάδοση του ΜΣΕ συμμορφώνονται με το *Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση* ⁽¹⁾, καθώς και με την αντίστοιχη μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Τα πιστοποιητικά καταλληλότητας που εκδίδονται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων και της υγειονομικής περίθαλψης, με παραπομπή στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται για να αποδεικνύεται η συμμόρφωση.

Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Ο φάκελος περιλαμβάνει αναλυτικά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου του προϊόντος που ενδεχομένως διενεργούνται σε ενδιάμεσο στάδιο της διαδικασίας παρασκευής, με σκοπό τη διασφάλιση της συνοχής των τεχνικών χαρακτηριστικών και της διεργασίας παραγωγής.

Οι δοκιμές αυτές είναι ουσιαστικές για τον έλεγχο της συμμόρφωσης του κτηνιατρικού φαρμάκου με τον τύπο σύνθεσης όταν, κατ' εξαίρεση, ο αιτών προτείνει αναλυτική μέθοδο για τη δοκιμή του τελικού προϊόντος η οποία δεν περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό για όλες τις δραστικές ουσίες (ή για όλα τα έκδοχα που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με εκείνες των δραστικών ουσιών).

Το ίδιο ισχύει και όταν ο ποιοτικός έλεγχος του τελικού προϊόντος εξαρτάται άμεσα από τις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, ιδιαίτερα αν η ουσία καθορίζεται από τη μέθοδο παρασκευής της.

Εάν ένα ενδιάμεσο προϊόν μπορεί να αποθηκευτεί πριν από την περαιτέρω επεξεργασία του ή την αρχική του συναρμολόγηση, ορίζεται η διάρκεια αποθήκευσης για το ενδιάμεσο προϊόν με βάση τα δεδομένα που προέρχονται από τις μελέτες σταθερότητας.

Ε. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα του τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακευτικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν υποβληθεί στην ίδια σειρά παρασκευαστικών ή/και αποστειρωτικών διεργασιών ή, στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, το σύνολο των μονάδων που έχουν παρασκευασθεί σε μία δεδομένη χρονική περίοδο.

Η αίτηση για τη χορήγηση αδειας κυκλοφορίας παραθέτει τις δοκιμασίες που εφαρμόζονται συνήθως σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τις δοκιμασίες που δεν διεξάγονται συνήθως αναφέρεται η συχνότητά τους. Επισημαίνονται τα όρια για την έγκριση κυκλοφορίας του προϊόντος.

Ο φάκελος περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό προϊόν κατά την έγκρισή του. Υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Οι διατάξεις των σχετικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχουν, της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους εφαρμόζονται για όλα τα προϊόντα που ορίζονται σε αυτές.

Αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες δοκιμών και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις σχετικές μονογραφίες και στα γενικά κεφάλαια της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχουν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, αυτό πρέπει να αιτιολογείται με την υποβολή αποδεικτικών στοιχείων ότι, αν το τελικό προϊόν εξεταζόταν σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της εν λόγω φαρμακοποιίας για τη συγκεκριμένη φαρμακευτική μορφή.

⁽¹⁾ ΕΕ C 24 της 28.1.2004, σ. 6.

1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Ορισμένες δοκιμές των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού προϊόντος. Οι δοκιμές αυτές, όποτε εφαρμόζονται, αφορούν τον έλεγχο των μέσων όρων μαζών και μεγίστων αποκλίσεων, σε μηχανικές, φυσικές, χημικές ή μικροβιολογικές δοκιμές, οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ή ο δείκτης διάθλασης. Για κάθε ένα από αυτά τα χαρακτηριστικά, ο αιτών πρέπει να διευκρινίζει τα πρότυπα και τα όρια ανοχής σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση.

Οι συνθήκες των δοκιμών, κατά περίπτωση, ο εξοπλισμός/συσκευές που χρησιμοποιήθηκαν και τα πρότυπα περιγράφονται με ακριβείς λεπτομέρειες, εάν δεν περιλαμβάνονται ούτε στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία* ούτε στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών· το ίδιο ισχύει και στις περιπτώσεις στις οποίες οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες.

Περαιτέρω, οι στερεές φαρμακευτικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες *in vitro* ως προς την ταχύτητα απελευθέρωσης και διάλυσης της ή των δραστικών ουσιών, εκτός και αν αιτιολογείται με άλλο τρόπο. Οι μελέτες αυτές διεξάγονται επίσης και σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση γίνεται με διαφορετικό τρόπο, εφόσον κριθεί αναγκαίο από τις αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

2. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών

Η ταυτοποίηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών διενεργούνται, είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής, είτε σε ένα αριθμό μονάδων δόσης που αναλύονται ξεχωριστά.

Εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικές ουσίες στο τελικό προϊόν δεν μπορούν να υπερβαίνουν το $\pm 5\%$ κατά τη στιγμή της παραγωγής.

Ο παραγωγός, με βάση τις δοκιμές σταθερότητας, προτείνει και δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια απόκλισης ως προς την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία έως το τέλος της περιόδου του διάρκειας αποθήκευσης που προτείνεται.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιδιαίτερα πολύπλοκων μειγμάτων, στις οποίες ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών ουσιών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους και της ύπαρξής τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε επίπονες έρευνες που δύσκολα εφαρμόζονται σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός μίας η περισσότερων δραστικών ουσιών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραληφθεί, με τη ρητή προϋπόθεση ότι τέτοιοι προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική δεν μπορεί να επεκταθεί και στο χαρακτηρισμό των εν λόγω ουσιών. Συμπληρώνεται με μέθοδο ποσοτικής εκτίμησης, που επιτρέπει στην αρμόδια αρχή να επαληθεύει τη συμμόρφωση του φαρμάκου με τις προδιαγραφές του μετά την τοποθέτησή του στην αγορά.

Ένας *in vivo* ή *in vitro* προσδιορισμός της βιολογικής δραστηριότητας είναι υποχρεωτικός, εφόσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριών σχετικά με την ποιότητα του προϊόντος. Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, μπορούν να πραγματοποιούνται σε ενδιάμεσο στάδιο, το αργότερο δυνατό κατά την πορεία της διαδικασίας παραγωγής.

Εάν προκύψει αποσύνθεση του τελικού προϊόντος στη διάρκεια της κατασκευής του, επισημαίνονται τα μέγιστα αποδεκτά επίπεδα επιμέρους ή συνολικής αποσύνθεσης των προϊόντων αμέσως μετά την κατασκευή.

Όταν, σύμφωνα με τα στοιχεία που παρέχονται στο τμήμα Β, διαφαίνεται ότι κατά την παρασκευή του φαρμάκου εφαρμόζεται δοσολογική υπέρβαση μίας δραστικής ουσίας ή όταν από τα στοιχεία σταθερότητας προκύπτει ότι ο ποσοτικός προσδιορισμός της δραστικής ουσίας παρουσιάζει αποκλίσεις στη συντήρηση, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, τη χημική και, αν απαιτείται, μία τοξικοφαρμακολογική έρευνα των αλλαγών που υπέστη η ουσία αυτή και, ενδεχομένως, τον χαρακτηρισμό ή/και ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποσύνθεσης.

3. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

Η δοκιμή ταυτοποίησης και η δοκιμή ανώτερου και κατώτερου ορίου είναι υποχρεωτικές για κάθε επιμέρους αντιμικροβιολογικό συντηρητικό και για κάθε έκδοχο που είναι δυνατό να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα της δραστικής ουσίας, εκτός και αν η βιοδιαθεσιμότητα είναι εγγυημένη από άλλες δέουσες δοκιμές. Η δοκιμή ταυτοποίησης και η δοκιμή ανώτερου και κατώτερου ορίου είναι υποχρεωτικές για κάθε αντιοξειδωτικό και για κάθε έκδοχο που είναι δυνατό να επηρεάσει αρνητικά τις φυσιολογικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένης επίσης μιας δοκιμής χαμηλότερου ορίου για αντιοξειδωτικά κατά την απελευθέρωση.

4. Δοκιμές ασφαλείας

Εκτός από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμές που υποβάλλονται με την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στο στοιχείο αναλύσεων περιλαμβάνονται και στοιχεία δοκιμών ασφαλείας, όπως έλεγχος στεριότητας και βακτηριακής ενδοτοξίνης, όταν οι δοκιμές αυτές πρέπει να εκτελούνται ως διαδικασία ρουτίνας για τον έλεγχο της ποιότητας του προϊόντος.

ΣΤ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

1. Δραστική(-ές) ουσία(-ες)

Διευκρινίζονται η περίοδος εκ νέου δοκιμής και οι συνθήκες διατήρησης για τη δραστική ουσία με εξαίρεση την περίπτωση στην οποία η δραστική ουσία αποτελεί το αντικείμενο μονογραφίας της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* και ο κατασκευαστής του τελικού προϊόντος δοκιμάσει εκ νέου τη δραστική ουσία αμέσως πριν από τη χρήση της στην κατασκευή του τελικού προϊόντος.

Υποβάλλονται στοιχεία σταθερότητας για την υποστήριξη της καθορισμένης περιόδου εκ νέου δοκιμής και των συνθηκών συντήρησης. Υποβάλλονται ο τύπος των μελετών σταθερότητας που πραγματοποιήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν, οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν και η επικύρωσή τους μαζί με τα αναλυτικά τους αποτελέσματα. Παρέχεται η δέσμευση σταθερότητας με περιλήψη του πρωτοκόλλου.

Ωστόσο, εάν διατίθεται πιστοποιητικό καταλληλότητας για τη δραστική ουσία από την προτεινόμενη πηγή και διευκρινίζεται η περίοδος εκ νέου δοκιμής και οι συνθήκες συντήρησης, δεν απαιτούνται στοιχεία σταθερότητας για τη δραστική ουσία από αυτή την πηγή.

2. Τελικά προϊόντα

Υποβάλλεται περιγραφή των ερευνών με τις οποίες προσδιορίστηκαν η διάρκεια συντήρησης, οι συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσης και οι προδιαγραφές στο τέλος της διάρκειας συντήρησης που προτείνονται από τον αιτούντα.

Υποβάλλονται ο τύπος των μελετών σταθερότητας που πραγματοποιήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν, οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν και η επικύρωσή τους μαζί με τα αναλυτικά τους αποτελέσματα.

Όταν ένα τελικό προϊόν χρειάζεται να επανασυσταθεί ή να διαλυθεί πριν να χορηγηθεί, πρέπει να παρέχονται αναλυτικά στοιχεία για την προτεινόμενη διάρκεια συντήρησης του επανασυστημένου διαλυμένου προϊόντος, υποστηριζόμενα και από σχετικά στοιχεία σταθερότητας.

Στην περίπτωση φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων, αν χρειάζεται, υποβάλλονται στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που δικαιολογούν το χρόνο συντήρησης του προϊόντος μετά το άνοιγμα για πρώτη φορά και ορίζεται προδιαγραφή για τη διάρκεια της χρήσης.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποσύνθεσης, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους ταυτοποίησης και μεθόδους δοκιμής.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιέχουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια συντήρησης και, αν ενδείκνυται, την εν χρήσει διάρκεια συντήρησης, υπό τις υποδεικνυόμενες συνθήκες συντήρησης και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος της διάρκειας συντήρησης και της εν χρήσει διάρκειας συντήρησης, εάν χρειάζεται, του τελικού προϊόντος υπό τις ίδιες συνθήκες συντήρησης.

Υποδεικνύεται το μέγιστο ανεκτό επίπεδο επιμέρους και συνολικών προϊόντων αποσύνθεσης στη λήξη της διάρκειας συντήρησης.

Εάν θεωρείται υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης μεταξύ προϊόντος και περιέκτη, υποβάλλεται μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση προϊόντος και περιέκτη, ιδιαίτερα αν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα.

Παρέχεται η δέσμευση σταθερότητας με περιλήψη του πρωτοκόλλου.

Z. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Στο φάκελο συμπεριλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν καλύπτονται στα προηγούμενα τμήματα.

Για φαρμακούχα προμείγματα (προϊόντα που προορίζονται για ενσωμάτωση σε φαρμακούμενες ζωοτροφές), παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα ποσοστά περιεκτικότητας, τις οδηγίες για την ανάμειξη, την ομοιογένεια χορήγησης, τη συμβατότητα/κατάλληλες ζωοτροφές, τη σταθερότητα χορήγησης και την προτεινόμενη διάρκεια συντήρησης κατά τη χορήγηση. Επίσης, υποβάλλεται προδιαγραφή για τις φαρμακούμενες ζωοτροφές, που κατασκευάζονται χρησιμοποιώντας αυτά τα προμείγματα σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες χρήσης.

ΜΕΡΟΣ 3: ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ

Τα αναλυτικά στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ια) δεύτερη και τέταρτη περίπτωση υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

A. Δοκιμές ασφαλείας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

Η τεκμηρίωση ως προς την ασφάλεια πρέπει να παρουσιάζει:

- α) την πιθανή τοξικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου και κάθε επικίνδυνη ή ανεπιθύμητη επίδραση που μπορεί να επέλθει υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης στα ζώα· η επίδραση αυτή πρέπει να εκτιμάται σε συνδυασμό με τη βαρύτητα της προκύπτουσας παθολογικής κατάστασης·
- β) τις πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις στον άνθρωπο από κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή ουσίας σε τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή και τις δυσκολίες που μπορεί να δημιουργήσουν τα κατάλοιπα αυτά στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων·
- γ) τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο κτηνιατρικό φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στο ζώο·
- δ) τους πιθανούς κινδύνους για το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και γενικεύσιμα. Εφόσον ενδείκνυται, κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες. Επιπλέον, παρέχονται πληροφορίες ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες του προϊόντος και τους κινδύνους που είναι συναφασμένοι με τη χρήση του.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται δοκιμή των μεταβολιτών της μητρικής ενώσεως εφόσον αυτοί παρουσιάζουν σημασία ως κατάλοιπα.

Όταν κάποιο έκδοχο χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα, αυτό πρέπει να θεωρείται ως δραστική ουσία.

1. Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) του

- κοινή διεθνής ονομασία (ΚΔΟ),
- Διεθνής Ένωση Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας ονοματολογία της Διεθνούς Ένωσης Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας (IUPAC-International Union of Pure and Applied Chemistry),
- αριθμός κατά CAS - Chemical Abstract Service (Ευρετήριο Χημικών Ουσιών),
- θεραπευτική, φαρμακολογική και χημική ταξινόμηση,

- συνώνυμα και συντμήσεις,
- συντακτικό τύπο,
- μοριακό τύπο,
- μοριακό βάρος,
- βαθμός καθαρότητας,
- ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμείξεων,
- περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων,
- σημείο τήξης,
- σημείο ζέσης,
- πίεση ατμού,
- διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας,
- πυκνότητα,
- φάσματα διάθλασης, περιστροφής, κ.λπ.,
- τυποποίηση του προϊόντος.

2. Φαρμακολογία

Οι φαρμακολογικές μελέτες είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διαλεύκανση των μηχανισμών στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμάκου. Γι' αυτό το λόγο οι μελέτες που πραγματοποιούνται στα πειραματικά ζωικά είδη και στα ζωικά είδη προορισμού πρέπει να περιλαμβάνονται στο μέρος 4.

Ωστόσο, φαρμακολογικές μελέτες μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην κατανόηση τοξικολογικών φαινομένων. Εξάλλου, εάν ένα κτηνιατρικό φάρμακο έχει φαρμακολογικές επιδράσεις που εμφανίζονται εν απουσία τοξικής αντίδρασης ή σε μια δόση μικρότερη από την τοξική δόση, αυτές οι φαρμακολογικές επιδράσεις πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ασφάλειας του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Συνεπώς, η τεκμηρίωση ασφάλειας συνοδεύεται πάντοτε από λεπτομερή στοιχεία των φαρμακολογικών ερευνών που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και όλες τις σχετικές πληροφορίες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών στο ζώο προορισμού.

2.1. Φαρμακοδυναμική

Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς της δράσης της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών), μαζί με πληροφορίες σχετικά με τις πρωτεύουσες και δευτερεύουσες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που θα βοηθούσαν στην κατανόηση τυχόν δυσμενών επιπτώσεων στις μελέτες επί των ζώων.

2.2. Φαρμακοκινητική

Υποβάλλονται στοιχεία σχετικά με την τύχη της δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών της στα ζωικά είδη που χρησιμοποιούνται στις τοξικολογικές μελέτες, που να καλύπτουν την απορρόφηση, τη διανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση (ΑΔΜΑ). Τα στοιχεία σχετίζονται με τα ευρήματα δόσης/επίδρασης σε φαρμακολογικές και τοξικολογικές μελέτες, για να καθορίζεται η σωστή έκθεση. Στο μέρος 4 συμπεριλαμβάνεται σύγκριση με τα φαρμακοκινητικά στοιχεία που προέκυψαν από τις μελέτες σχετικά με τα ζωικά είδη προορισμού, μέρος 4, κεφάλαιο I, τμήμα Α.2, για τον καθορισμό της σχέσης των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις τοξικολογικές μελέτες για την τοξικότητα στα ζωικά είδη προορισμού.

3. Τοξικολογία

Η τεκμηρίωση για την τοξικολογία ακολουθεί τις οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από τον Οργανισμό σχετικά με τη γενική προσέγγιση για τις δοκιμές και τις οδηγίες για ειδικές μελέτες. Οι οδηγίες αυτές περιλαμβάνουν:

1. βασικές δοκιμές που απαιτούνται για όλα τα νέα κτηνιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε τροφοπαραγωγικά ζώα για την αξιολόγηση της ασφάλειας τυχόν καταλοίπων στα τρόφιμα που προορίζονται για κατανάλωση από τον άνθρωπο·
2. πρόσθετες δοκιμές απαιτούνται ενδεχομένως ανάλογα με ειδικά τοξικολογικά προβλήματα όπως αυτά που συνδέονται με τη δομή, την τάξη και τον τρόπο δράσης της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών)·
3. ειδικές δοκιμές οι οποίες βοηθούν πιθανώς στην ερμηνεία των στοιχείων τα οποία προέκυψαν στις βασικές και πρόσθετες δοκιμές.

Οι μελέτες πρέπει να διεξάγονται με την (τις) δραστική(-ές) ουσία(-ίες), και όχι με το τυποποιημένο προϊόν. Εάν απαιτούνται μελέτες του τυποποιημένου προϊόντος, αυτό διευκρινίζεται στο παρακάτω κείμενο.

3.1. Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης

Οι μελέτες τοξικότητας μεμονωμένης δόσης μπορούν να χρησιμοποιούνται για να προβλέπονται:

- οι πιθανές επιδράσεις από οξεία υπέρβαση δοσολογίας στο ζωικό είδος προορισμού,
- οι πιθανές επιδράσεις τυχάιας χορήγησης στον άνθρωπο,
- οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης.

Οι μελέτες τοξικότητας μεμονωμένης δόσης θα πρέπει να καταδεικνύουν τα αποτελέσματα οξείας τοξικότητας της ουσίας και τη χρονική πορεία εμφάνισης και υποχώρησής τους.

Οι μελέτες που πρέπει να πραγματοποιηθούν επιλέγονται με στόχο την παροχή πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του χρήστη, π.χ. εάν αναμένεται σημαντική έκθεση του χρήστη με εισπνοή ή δερματική επαφή με το κτηνιατρικό φάρμακο, εξετάζονται αυτές οι δυνατότητες έκθεσης.

3.2. Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

Οι δοκιμές τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης προορίζονται να καταδείξουν τυχόν φυσιολογικές ή/και παθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της δραστικής ουσίας ή συνδυασμού των υπό εξέταση δραστικών ουσιών και να προσδιορίσουν τον τρόπο με τον οποίο οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τη δοσολογία.

Στην περίπτωση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται αποκλειστικά για χρήση σε μη τροφοπαραγωγικά ζώα, κανονικά είναι αρκετή μία μελέτη τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης σε ένα είδος πειραματόζωου. Η μελέτη αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με μελέτη πραγματοποιούμενη στο ζώο για το οποίο προορίζεται η ουσία. Η συχνότητα και η οδός χορήγησης όπως και η διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσης. Ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των αναλύσεων και των επιλεγόμενων δοσολογιών.

Στην περίπτωση ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε τροφοπαραγωγικά ζώα, πραγματοποιείται δοκιμή τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης (90 ημέρες) σε τρωκτικό και σε μη τρωκτικό είδος· προκειμένου να επισημανθούν τα όργανα στόχοι και τα τοξικολογικά τελικά σημεία και να εντοπιστούν τα κατάλληλα ζωικά είδη και τα επίπεδα δόσης που πρέπει να χρησιμοποιούνται σε δοκιμή χρόνιας τοξικότητας, εάν χρειάζεται.

Ο ερευνητής αιτιολογεί την επιλογή των ζωικών ειδών σε συνάρτηση με τις διαθέσιμες γνώσεις για το μεταβολισμό του προϊόντος στα ζώα και στον άνθρωπο. Η ουσία δοκιμής χορηγείται από το στόμα. Ο ερευνητής δηλώνει σαφώς και αιτιολογεί τη μέθοδο και τη συχνότητα χορήγησης, όπως επίσης και τη διάρκεια των αναλύσεων.

Η μέγιστη δόση πρέπει κανονικά να επιλέγεται με τρόπο ώστε να επιφέρει την εμφάνιση νοσηρών αποτελεσμάτων. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να παράγει οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην παρατήρηση της συμπεριφοράς, της ανάπτυξης, των αιματολογικών χαρακτηριστικών και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα απεκκριτικά όργανα, όπως επίσης και σε εκθέσεις νεκρωσίας που συνοδεύονται από ιστολογικά στοιχεία. Η επιλογή και το εύρος κάθε ομάδας δοκιμών εξαρτάται από το είδος του χρησιμοποιούμενου ζώου και από το επίπεδο της τρέχουσας επιστημονικής γνώσεως.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν διερευνηθεί με βάση τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, οι δοκιμές επαναλαμβανόμενης δόσης μπορούν, εκτός αν οι δοκιμές τοξικότητας έχουν καταδείξει ενίσχυση τοξικότητας ή νέες τοξικές επιδράσεις, να τροποποιούνται κατάλληλα από τον ερευνητή ο οποίος και αιτιολογεί τις τροποποιήσεις αυτές.

3.3. Ανοχή στο ζωικό είδος προορισμού

Παρέχεται σύνοψη τυχόν ενδείξεων δυσανεξίας που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μελετών που πραγματοποιήθηκαν, συνήθως με την τελική τυποποίηση, στα ζωικά είδη προορισμού σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του μέρους 4 κεφάλαιο I τμήμα Β. Επισημαίνονται οι εν λόγω μελέτες, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα ζωικά είδη καθώς και οι ράτσες των ζώων. Επίσης περιγράφονται λεπτομερώς τυχόν μη αναμενόμενες φυσιολογικές αλλαγές. Οι πλήρεις εκθέσεις αυτών των μελετών περιλαμβάνονται στο μέρος 4.

3.4. Αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της περιβαλλοντικής τοξικότητας

3.4.1. Μελέτη των επιδράσεων στην αναπαραγωγή

Ο σκοπός της μελέτης αυτής είναι να εντοπίσει πιθανές μεταβολές στην αναπαραγωγική λειτουργία αρρένων ή θηλέων ή επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους οι οποίες προκαλούνται από τη χορήγηση του υπό έρευνα κτηνιατρικού φαρμάκου ή ουσίας.

Στην περίπτωση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε τροφοπαραγωγικά ζώα, η μελέτη της επίδρασης στην αναπαραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται με μορφή μελέτης σχετικά με την αναπαραγωγή πολλαπλών γενεών, με στόχο την ανίχνευση τυχόν επίδρασης στην αναπαραγωγή των θηλαστικών. Πρόκειται για επιδράσεις στη γονιμότητα των αρσενικών και θηλυκών ζώων, στο ζευγάρι, στη σύλληψη, στην εμφύτευση εμβρύων, στην ικανότητα ολοκλήρωσης της κύησης, στον τοκετό, στη γαλουχία, στην επιβίωση, στην αύξηση και ανάπτυξη των γόνων από τη γέννηση έως τον απογαλακτισμό, στη σεξουαλική ωρίμανση και στην επακόλουθη αναπαραγωγική λειτουργία των γόνων ως ενηλίκων. Χρησιμοποιούνται τρία τουλάχιστον επίπεδα δόσης. Η μέγιστη δόση επιλέγεται έτσι ώστε να καθιστά εμφανείς τις επιβλαβείς επιδράσεις. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να παράγει οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

3.4.2. Μελέτη τοξικότητας για την ανάπτυξη

Στην περίπτωση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε τροφοπαραγωγικά ζώα, πραγματοποιούνται δοκιμές σχετικά με την τοξικότητα για την ανάπτυξη. Οι δοκιμές αυτές αποσκοπούν στην ανίχνευση τυχόν δυσμενών επιδράσεων στα κυοφορούντα θηλυκά και στην ανάπτυξη του εμβρύου και του κυήματος μετά την έκθεση του θηλυκού από την εμφύτευση του εμβρύου κατά την κυοφορία έως την ημέρα πριν από τον προβλεπόμενο τοκετό. Τέτοιες δυσμενείς επιδράσεις είναι, μεταξύ άλλων, αυξημένη τοξικότητα στις κυοφορούσες μητέρες, θάνατος του εμβρύου/κυήματος, διαταραγμένη ανάπτυξη του κυήματος και δομικές ανωμαλίες του κυήματος. Απαιτείται δοκιμή της τοξικότητας στην ανάπτυξη σε αρουραίο. Ανάλογα με τα αποτελέσματα, μπορεί να πραγματοποιηθεί μελέτη σε δεύτερο ζωικό είδος, σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες.

Σε περίπτωση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμάκων που δεν προορίζονται για χρήση σε τροφοπαραγωγικά ζώα, πραγματοποιείται μελέτη της τοξικότητας για την ανάπτυξη σε τουλάχιστον ένα ζωικό είδος το οποίο μπορεί να είναι το είδος προορισμού, αν το προϊόν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε θηλυκά ζώα τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για εκτροφή. Ωστόσο, εάν η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική έκθεση σε χρήστες, πραγματοποιούνται οι συνήθεις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη.

3.5. Γονιδοτοξικότητα

Πραγματοποιούνται δοκιμές για γονιδοτοξικό δυναμικό με στόχο να αποκαλυφθούν αλλαγές τις οποίες μπορεί να προκαλέσει μια ουσία στο γενετικό υλικό των κυττάρων. Κάθε ουσία που προορίζεται να συμπεριληφθεί για πρώτη φορά σε κτηνιατρικό φάρμακο πρέπει να εκτιμάται όσον αφορά τις γονιδοτοξικές ιδιότητες.

Κανονική σειρά δοκιμών γονιδοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo* σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες πραγματοποιούνται συνήθως στη (στις) δραστική(-ές) ουσία(-ες). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χρειάζεται να δοκιμαστούν ένας ή δύο μεταβολίτες που εμφανίζονται ως κατάλοιπα σε τρόφιμα.

3.6. Καρκινογένεση

Στην απόφαση σχετικά με το αν απαιτείται δοκιμή καρκινογένεσης λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα των δοκιμών γονιδοτοξικότητας, τις σχέσεις δομής-δραστηριότητας και τα ευρήματα των δοκιμών τοξικότητας στον οργανισμό που μπορεί να σχετίζονται με νεοπλασματικές αλλοιώσεις σε μακροπρόθεσμες μελέτες.

Εξετάζεται κάθε ιδιαιτερότητα γνωστών ζωικών ειδών του μηχανισμού τοξικότητας, καθώς και κάθε διαφορά στο μεταβολισμό μεταξύ των ειδών δοκιμής, των ζωικών ειδών προορισμού και των ανθρώπινων όντων.

Εάν είναι αναγκαία η δοκιμή καρκινογένεσης, απαιτείται γενικά διετής μελέτη αρουραίου και δεκαοκτάμηνη μελέτη σε ποντικούς. Με την κατάλληλη επιστημονική αιτιολόγηση, οι μελέτες καρκινογένεσης μπορούν να διεξάγονται σε ένα είδος τρωκτικού, κατά προτίμηση σε αρουραίους.

3.7. Εξαιρέσεις

Όταν ένα κτηνιατρικό φάρμακο προορίζεται για τοπική χρήση, ερευνάται και η απορρόφηση από τον οργανισμό του ζωικού είδους προορισμού. Αν αποδειχθεί ότι η απορρόφηση είναι αμελητέα, οι δοκιμές τοξικότητας σε επαναλαμβανόμενη δόση, οι δοκιμές τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και οι δοκιμές καρκινογένεσης μπορούν να παραλειφθούν, εκτός και αν:

- με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης, αναμένεται κατάποση του κτηνιατρικού φαρμάκου από το ζώο, ή
- με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης, αναμένεται έκθεση του χρήστη του κτηνιατρικού φαρμάκου με άλλο τρόπο εκτός της δερματικής επαφής, ή
- η δραστική ουσία ή οι μεταβολίτες ενδέχεται να εισέλθουν σε τρόφιμα που προέρχονται από το υπό θεραπεία ζώο.

4. Άλλες προδιαγραφές

4.1. Ειδικές μελέτες

Για ειδικές ομάδες ουσιών ή εάν οι επιδράσεις που παρατηρούνται κατά τη διεξαγωγή μελετών επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα περιλαμβάνουν αλλαγές ένδειξης π.χ. ανοσοτοξικότητας, νευροτοξικότητας ή, ενδοκρινικής δυσλειτουργίας, απαιτείται περαιτέρω δοκιμή, π.χ. μελέτες ευαισθητοποίησης ή δοκιμές καθυστερημένης νευροτοξικότητας. Ανάλογα με τη φύση του προϊόντος, μπορεί να χρειάζεται η διεξαγωγή επιπρόσθετων μελετών για την αξιολόγηση του βασικού μηχανισμού της τοξικής επίδρασης ή της ερεθιστικής ικανότητας. Τέτοιου είδους μελέτες διεξάγονται συνήθως με την τελική σύνθεση.

Κατά το σχεδιασμό των μελετών αυτών και κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων και των καθορισμένων οδηγιών.

4.2. Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων

4.2.1. Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου

Ο πιθανός μικροβιολογικός κίνδυνος που ενέχουν τα κατάλοιπα αντιμικροβιακών για την εντερική χλωρίδα των ανθρώπων ερευνώνται σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες.

4.2.2. Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν δοκιμές για να διαπιστωθεί αν μικροβιολογικά ενεργά κατάλοιπα μπορούν να παρέμβουν αρνητικά στις τεχνολογικές διαδικασίες κατά τη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων.

4.3. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους

Παρέχονται πληροφορίες ως προς το εάν οι φαρμακολογικά δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμάκου χρησιμοποιούνται ως φάρμακα στη θεραπεία ανθρώπων· εάν πράγματι συμβαίνει κάτι τέτοιο, θα πρέπει να συγκεντρωθούν όλες οι επιδράσεις που παρατηρούνται (συμπεριλαμβανομένων και των αρνητικών αντιδράσεων) στους ανθρώπους και για την αιτία τους, στο βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικές για την αξιολόγηση της ασφάλειας του κτηνιατρικού φαρμάκου, παραθέτοντας, κατά περίπτωση τα αποτελέσματα δημοσιευμένων μελετών· αν συστατικά των κτηνιατρικών φαρμάκων δεν χρησιμοποιούνται τα ίδια ή δεν χρησιμοποιούνται πλέον ως φάρμακα για θεραπεία ανθρώπων, πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι.

4.4. Ανάπτυξη της αντίστασης

Στην περίπτωση των κτηνιατρικών φαρμάκων είναι αναγκαίο να υποβάλλονται στοιχεία σχετικά με τη δυνητική εμφάνιση ανθεκτικών βακτηριδίων που είναι σημαντικά για την ανθρώπινη υγεία. Ο μηχανισμός ανάπτυξης τέτοιου είδους ανθεκτικότητας είναι ιδιαίτερα σημαντικός από την άποψη αυτή. Εάν χρειάζεται, προτείνονται μέτρα για τον περιορισμό της ανάπτυξης ανθεκτικότητας για την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Η ανθεκτικότητα σε σχέση με την κλινική χρήση του προϊόντος εξετάζεται σύμφωνα με το μέρος 4. Εάν χρειάζεται, παρατίθεται παραπομπή στα στοιχεία που ορίζονται στο μέρος 4.

5. Ασφάλεια του χρήστη

Το τμήμα αυτό περιλαμβάνει εξέταση των επιδράσεων που διαπιστώθηκαν στα προηγούμενα τμήματα και συσχετίζει αυτό με το είδος και το βαθμό έκθεσης των ανθρώπων στο προϊόν με στόχο τη διατύπωση των δεόντων προειδοποιήσεων για το χρήστη και άλλα μέτρα διαχείρισης του κινδύνου.

6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

6.1. Εκτίμηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς

Πραγματοποιείται εκτίμηση των περιβαλλοντικών κινδύνων για την εκτίμηση των δυνητικών επιβλαβών επιπτώσεων, που μπορεί να προκαλέσει στο περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου και τον εντοπισμό του κινδύνου αυτών των επιπτώσεων. Η εκτίμηση εντοπίζει επίσης τυχόν προληπτικά μέτρα που ενδεχομένως χρειάζονται για τη μείωση αυτού του κινδύνου.

Η εκτίμηση πραγματοποιείται κανονικά σε δύο φάσεις: Η πρώτη φάση της εκτίμησης πραγματοποιείται πάντα. Τα αναλυτικά στοιχεία της εκτίμησης παρέχονται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες οδηγίες. Επισημαίνεται η δυνητική έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν και το επίπεδο κινδύνου που συνδέεται με τυχόν έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη ιδίως τα ακόλουθα θέματα:

- το ζωικό είδος προορισμού και το προτεινόμενο σχήμα χρήσης,
- τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στα περιβαλλοντικά συστήματα,
- την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών ουσιών ή των σχετικών μεταβολιτών του στο περιβάλλον από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα, την υπολειμματικότητα στις απεκκρίσεις αυτές,
- τη διάθεση αγραιοποιημένων κτηνιατρικών φαρμάκων ή άλλων αποβλήτων.

Στη δεύτερη φάση, πραγματοποιείται περαιτέρω ειδική έρευνα της τύχης και των επιδράσεων του προϊόντος σε ειδικά οικοσυστήματα, σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες. Λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός έκθεσης του προϊόντος στο περιβάλλον και οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές και ή τοξικολογικές ιδιότητες της (των) εν λόγω ουσίας(-ιών), συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών σε περίπτωση εμφάνισης κινδύνου, που προέκυψαν κατά τη διεξαγωγή άλλων δοκιμών και αναλύσεων που απαιτούνται από την παρούσα οδηγία.

6.2. Εκτίμηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς η αίτηση πρέπει επίσης να συνοδεύεται από τα έγγραφα που απαιτούνται σύμφωνα με το άρθρο 2 και το μέρος Γ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

Ο φάκελος των δοκιμών ασφαλείας περιέχει τα ακόλουθα:

- κατάλογο όλων των μελετών που περιλαμβάνονται στο φάκελο·

- δήλωση που επιβεβαιώνει ότι περιλαμβάνονται όλα τα στοιχεία που γνωρίζει ο αιτών τη στιγμή υποβολής της αίτησης, ανεξάρτητα από το αν είναι ευμενής ή δυσμενής·
- αιτιολόγηση για την παράλειψη κάποιου είδους μελέτης·
- εξήγηση της υποβολής εναλλακτικού είδους μελέτης·
- εξέταση της συμβολής που μπορεί να προσφέρει στην εκτίμηση του γενικού κινδύνου κάθε μελέτη που προηγήθηκε των μελετών οι οποίες πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) σύμφωνα με την οδηγία 2004/10/ΕΚ.

Κάθε έκθεση μελέτης περιλαμβάνει:

- αντίγραφο του σχεδίου μελέτης (πρωτόκολλο)·
- δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, κατά περίπτωση·
- περιγραφή των μεθόδων, εργαλείων και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν·
- περιγραφή και αιτιολόγηση του συστήματος δοκιμής·
- περιγραφή των αποτελεσμάτων που προέκυψαν με επαρκείς λεπτομέρειες, έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η κριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συγγραφέα·
- στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, κατά περίπτωση·
- εξέταση των αποτελεσμάτων με σχόλια σχετικά με τα επίπεδα των παρατηρηθέντων και μη παρατηρηθέντων επιδράσεων και σχετικά με τυχόν ασυνήθη ευρήματα·
- λεπτομερή περιγραφή και διεξοδική εξέταση των αποτελεσμάτων της μελέτης σχετικά με τα χαρακτηριστικά ασφάλειας της δραστικής ουσίας και της σημασίας της για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για τον άνθρωπο.

B. Δοκιμές καταλοίπων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

1. Εισαγωγή

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, ισχύουν οι ορισμοί του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου ⁽¹⁾.

Ο σκοπός της μελέτης της απομάκρυνσης των καταλοίπων από βρώσιμους ιστούς ή αυγά, γάλα και μέλι που προέρχονται από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή είναι να προσδιορισθεί υπό ποιες συνθήκες και σε ποιο βαθμό παραμένουν κατάλοιπα στα τρόφιμα που παράγονται από αυτά τα ζώα. Εξάλλου, οι μελέτες καθιστούν δυνατό τον καθορισμό της περιόδου αναμονής.

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε τροφοπαραγωγικά ζώα, η τεκμηρίωση ως προς τα κατάλοιπα πρέπει να παρουσιάζει:

1. σε ποιο βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή των μεταβολτών του παραμένουν στους βρώσιμους ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στο γάλα, στα αυγά ή/και στο μέλι που προέρχονται από αυτό·
2. ότι για την εξάλειψη κάθε κινδύνου για την υγεία του καταναλωτή τροφίμων, προερχομένων από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή ή δυσκολιών στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων, είναι δυνατόν να καθορισθούν ρεαλιστικές περίοδοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στα πλαίσια των εφαρμοζόμενων στην πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων·
3. ότι η (οι) αναλυτική(-κές) μέθοδος(-δοι) που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη απομάκρυνσης των καταλοίπων είναι επαρκώς έγκυρη(-ες) ώστε να παρέχει(-ουν) την αναγκαία εγγύηση ότι τα στοιχεία καταλοίπων που υποβάλλονται είναι κατάλληλα ως βάση για την περίοδο αναμονής.

⁽¹⁾ ΕΕ L 224 της 18.8.1990, σ. 1.

2. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων

2.1. Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση)

Περίληψη των φαρμακοκινητικών στοιχείων υποβάλλεται με διαπραπομπή σε φαρμακοκινητικές μελέτες σε ζωικά είδη προορισμού που υποβάλλονται στο μέρος 4. Η πλήρης έκθεση της μελέτης δεν χρειάζεται να υποβληθεί.

Σκοπός των φαρμακοκινητικών μελετών για τα κατάλοιπα των κτηνιατρικών φαρμάκων είναι να εκτιμηθεί η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του φαρμάκου στο ζώο προορισμού.

Το τελικό προϊόν ή η τελική σύνθεση, που έχει συγκρίσιμα χαρακτηριστικά από την άποψη βιοδιαθεσιμότητας με το τελικό προϊόν, χορηγείται στο ζωικό είδος προορισμού στη μέγιστη συνιστώμενη δόση.

Περιγράφεται πλήρως ο βαθμός απορρόφησης του κτηνιατρικού φαρμάκου, σε συνάρτηση με τον τρόπο χορήγησης. Εάν καταδειχθεί ότι η απορρόφηση προϊόντων από τον οργανισμό που προορίζονται για τοπική χρήση είναι αμελητέα, τότε δεν απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για κατάλοιπα.

Περιγράφεται η διανομή του κτηνιατρικού προϊόντος στο ζώο προορισμού· εξετάζεται η δυνατότητα δέσμευσης με πρωτεΐνη πλάσματος ή η μεταφορά του στο γάλα ή στα αυγά καθώς και η πιθανότητα συσσώρευσης λιπόφιλων ενώσεων.

Περιγράφονται οι οδοί απέκκρισης του φαρμάκου από το ζώο προορισμού. Ταυτοποιούνται και χαρακτηρίζονται οι κύριοι μεταβολίτες.

2.2. Απομάκρυνση των καταλοίπων

Σκοπός των μελετών αυτών, που μετρούν την ταχύτητα με την οποία τα κατάλοιπα απομακρύνονται από το ζώο προορισμού μετά την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου, είναι να καταστήσει δυνατό τον καθορισμό των περιόδων αναμονής.

Αρκετές φορές αφότου το ζώο δοκιμασίας έλαβε την τελική δόση του κτηνιατρικού φαρμάκου, οι ποσότητες καταλοίπων που παραμένουν καθορίζονται με επικυρωμένες αναλυτικές μεθόδους· οι τεχνικές διαδικασίες και η αξιοπιστία και η ευαισθησία των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν πρέπει να διευκρινίζονται.

3. Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων

Οι αναλυτικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται στη (στις) μελέτη(-τες) απομάκρυνσης των καταλοίπων και στην επικύρωσή τους πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς.

Πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- η εξειδίκευση,
- η ακρίβεια,
- η ορθότητα,
- το όριο ανίχνευσης,
- το όριο ποσοτικοποίησης,
- η πρακτικότητα και η ικανότητα εφαρμογής στις συνήθεις εργαστηριακές συνθήκες,
- η ευαισθησία σε παρεμβαίνουσες ουσίες,
- η σταθερότητα των πραγματικών καταλοίπων.

Η καταλληλότητα της προτεινόμενης αναλυτικής μεθόδου εκτιμάται βάσει του επιπέδου των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων κατά τη στιγμή υποβολής της αίτησης.

Η αναλυτική μέθοδος παρουσιάζεται σε διεθνώς εγκεκριμένο τύπο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

1. Ταυτοποίηση του φαρμάκου

Το (τα) κτηνιατρικό(-κά) φάρμακο(-α) που χρησιμοποιείται(-ούνται) στη δοκιμή ταυτοποιείται(-ούνται) με βάση:

- τη σύνθεση,
- τα φυσικά και χημικά (δραστικότητα και καθαρότητα) αποτελέσματα της δοκιμής για τη (τις) σχετική(-ές) παρτίδα(-ες),
- την ταυτοποίηση παρτίδας,
- τη σχέση με το τελικό προϊόν,
- την ειδική δραστηριότητα και τη ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών,
- τη θέση των επισημασμένων ατόμων στο μόριο.

Ο φάκελος των δοκιμών καταλοίπων περιλαμβάνει:

- κατάλογο όλων των μελετών που περιλαμβάνονται στο φάκελο·
- δήλωση που επιβεβαιώνει ότι περιλαμβάνονται όλα τα στοιχεία που γνωρίζει ο αιτών τη στιγμή υποβολής της αίτησης, ανεξάρτητα από το αν είναι ευμενή ή δυσμενή·
- αιτιολόγηση για την παράλειψη τυχόν μελέτης·
- εξήγηση της υποβολής εναλλακτικού είδους μελέτης·
- εξέταση της συμβολής που μπορεί να προσφέρει κάθε μελέτη που προηγήθηκε των ΟΕΠ στην γενική εκτίμηση του κινδύνου·
- πρόταση περιόδου αναμονής.

Κάθε έκθεση μελέτης περιλαμβάνει:

- αντίγραφο του σχεδίου μελέτης (πρωτόκολλο)·
- δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, κατά περίπτωση·
- περιγραφή των μεθόδων, εργαλείων και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν·
- περιγραφή των αποτελεσμάτων που προέκυψαν, με επαρκείς λεπτομέρειες έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η κριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συγγραφέα·
- στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται·
- συζήτηση των αποτελεσμάτων·
- αντικειμενική εξέταση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν και προτάσεις σχετικά με τις αναγκαίες περιόδους αναμονής για να εξασφαλιστεί ότι δεν παραμένουν κατάλοιπα τα οποία μπορεί να αποτελούν κίνδυνο για τους καταναλωτές στα τρόφιμα που προέρχονται από ζώα τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή.

ΜΕΡΟΣ 4: ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

Τα αναλυτικά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν τις αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ια) τρίτη περίπτωση υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Απαιτούνται προκλινικές μελέτες για να προσδιορισθεί η φαρμακολογική δραστικότητα και η ανοχή του φαρμάκου.

A. Φαρμακολογία**A.1. Φαρμακοδυναμική**

Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της (των) δραστικής(-κών) ουσίας(-ιών) που περιέχονται στο κτηνιατρικό φάρμακο πρέπει να προσδιορίζονται.

Κατά πρώτον, περιγράφονται επαρκώς ο μηχανισμός δράσης και οι φαρμακολογικές ενέργειες στις οποίες βασίζεται στην πράξη η συνιστώμενη αίτηση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοτική μορφή (χρησιμοποιώντας, π.χ., καμπύλες δόσης-επίδρασης, καμπύλες χρόνου-επίδρασης, κ.λπ.) και, αν είναι δυνατόν, σε σύγκριση με κάποια ουσία της οποίας η δραστικότητα είναι πολύ γνωστή. Εάν μία δραστική ουσία παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η διαφορά πρέπει να είναι αποδεδειγμένη και στατιστικά σημαντική.

Κατά δεύτερο, παρέχεται γενική φαρμακολογική εκτίμηση της δραστικής ουσίας, με ειδική αναφορά στην πιθανότητα δευτερογενών φαρμακολογικών επιδράσεων. Γενικώς, ερευνώνται οι επιδράσεις στις κύριες λειτουργίες του σώματος.

Ερευνάται κάθε επίδραση των άλλων χαρακτηριστικών των προϊόντων (όπως ο τρόπος χορήγησης ή η σύνθεση) σχετικά με τη φαρμακολογική δραστικότητα της δραστικής ουσίας.

Οι έρευνες εντατικοποιούνται, όταν η συνιστώμενη δόση προσεγγίζει τη δόση η οποία ενδέχεται να προκαλέσει παρενέργειες.

Οι πειραματικές τεχνικές, εκτός κι αν είναι τυποποιημένες διαδικασίες, πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται και ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει την εγκυρότητά τους. Τα πειραματικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με σαφή τρόπο και, για ορισμένες δοκιμές, πρέπει να αναφέρεται η στατιστική σημαντικότητά τους.

Εκτός αν υπάρχει επαρκής αιτιολόγηση, κάθε ποσοτική τροποποίηση αποκρίσεων που προκύπτουν από επαναλαμβανόμενη δόση της ουσίας πρέπει να διερευνάται και αυτή.

Είναι δυνατόν να επέλθουν σταθεροί φαρμακευτικοί συνδυασμοί είτε για φαρμακολογικούς λόγους είτε λόγω κλινικών ενδείξεων. Στην πρώτη περίπτωση, οι φαρμακοδυναμικές ή/και οι φαρμακοκινητικές μελέτες πρέπει να καταδεικνύουν τις αλληλεπιδράσεις εκείνες που καθιστούν αυτό τούτο το συνδυασμό πολύτιμο για κλινική χρήση. Στη δεύτερη περίπτωση, εάν ζητείται επιστημονική αιτιολόγηση για το φαρμακευτικό συνδυασμό μέσω κλινικού πειραματισμού, η έρευνα πρέπει να προσδιορίζει αν οι επιδράσεις που αναμένονται από το συνδυασμό μπορούν να καταδειχθούν σε ζώα και να ελέγχει τουλάχιστον τη σπουδαιότητα των παρενεργειών. Εάν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει κάποια νέα δραστική ουσία, η τελευταία πρέπει προηγουμένως να μελετάται σε βάθος.

A.2. Ανάπτυξη ανθεκτικότητας

Κατά περίπτωση, για κτηνιατρικά φάρμακα χρειάζονται στοιχεία σχετικά με την πιθανή εμφάνιση ανθεκτικών οργανισμών με κλινική καταλληλότητα. Ο μηχανισμός ανάπτυξης τέτοιου είδους ανθεκτικότητας είναι ιδιαίτερα σημαντικός από την άποψη αυτή. Ο αιτών προτείνει μέτρα για τον περιορισμό της ανάπτυξης ανθεκτικότητας από την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Κατά περίπτωση, παρατίθεται παραπομπή στα στοιχεία που ορίζονται στο μέρος 3.

A.3. Φαρμακοκινητική

Απαιτούνται βασικά φαρμακοκινητικά στοιχεία σχετικά με μια νέα δραστική ουσία στο πλαίσιο της εκτίμησης της κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Οι στόχοι των φαρμακοκινητικών μελετών στα ζωικά είδη προορισμού μπορούν να χωριστούν σε τρεις κύριους τομείς:

- i) περιγραφική φαρμακοκινητική που οδηγεί στον καθορισμό των βασικών παραμέτρων·
- ii) χρήση των παραμέτρων αυτών για να διερευνηθούν οι σχέσεις μεταξύ δοσολογίας, η διαχρονική συγκέντρωση στο πλάσμα και στους ιστούς και τα φαρμακολογικά, θεραπευτικά ή τοξικά αποτελέσματα·
- iii) αν χρειάζεται, σύγκριση της κινητικής μεταξύ διαφόρων ζωικών ειδών προορισμού και διερεύνηση πιθανών διαφορών μεταξύ των ζωικών ειδών που έχουν αντίκτυπο στην ασφάλεια του ζώου προορισμού και στην αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Στα ζωικά είδη προορισμού, οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι κατά κανόνα αναγκαίες ως συμπλήρωμα στις φαρμακοδυναμικές μελέτες για την υποστήριξη του προσδιορισμού του δοσολογικού καθεστώτος (οδό και τόπο χορήγησης, δόση, ενδιάμεσα δόσεων, αριθμό χορηγήσεων, κ.λπ.). Επιπρόσθετες φαρμακοκινητικές μελέτες απαιτούνται ενδεχομένως για τη θέσπιση καθεστώτων δοσολογίας ανάλογα με ορισμένες μεταβλητές του πληθυσμού.

Εάν έχουν υποβληθεί φαρμακοκινητικές μελέτες στο μέρος 3 πρέπει να υπάρχει παραπομπή στις εν λόγω μελέτες.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, δεν απαιτούνται μελέτες φαρμακοκινητικής για το σταθερό συνδυασμό αν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι η χορήγηση των δραστικών ουσιών ως σταθερός συνδυασμός δεν αλλάζει τις φαρμακοκινητικές τους ιδιότητες.

Στις ακόλουθες περιπτώσεις πρέπει να αναλαμβάνονται οι κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας για τον προσδιορισμό της βιοισοδυναμίας:

- όταν συγκρίνεται ένα ανασυντεθέν κτηνιατρικό φάρμακο με το ήδη υπάρχον,
- όταν χρειάζεται για τη σύγκριση μίας νέας μεθόδου ή οδού χορήγησης με μια ήδη καθιερωμένη.

B. Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού

Η τοπική ανοχή και η ανοχή από τον οργανισμό του κτηνιατρικού φαρμάκου πρέπει να ερευνώνται στα ζωικά είδη προορισμού. Στόχος αυτών των μελετών είναι ο χαρακτηρισμός των ενδείξεων δυσανεξίας και ο καθορισμός σωστού περιθωρίου ασφάλειας κατά τη χρήση της (των) συνιστώμενης(-ων) οδού(-ών) χορήγησης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση της θεραπευτικής δόσης και ή της διάρκειας της θεραπείας. Η έκθεση σχετικά με τις δοκιμές πρέπει να περιέχει λεπτομερή στοιχεία για όλες τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις και όλες τις παρενέργειες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

1. Γενικές αρχές

Σκοπός των κλινικών δοκιμών είναι να καταδείξουν ή επαληθεύσουν την επίδραση του κτηνιατρικού φαρμάκου μετά τη χορήγηση του συνιστώμενης δοσολογίας μέσω της προτεινόμενης οδού χορήγησης και να προσδιορίσουν τις ενδείξεις και αντενδείξεις του ανάλογα με το είδος, την ηλικία, τη ράτσα και το φύλο, τις κατευθύνσεις όσον αφορά τις χρήσεις του, καθώς και κάθε τυχόν παρενέργεια που μπορεί να έχει.

Τα πειραματικά στοιχεία πρέπει να επαληθεύονται με δεδομένα που λαμβάνονται κάτω από φυσικές συνθήκες.

Στο μέτρο του δυνατού, οι κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται σε ζώα-μάρτυρες (ελεγχόμενες κλινικές αναλύσεις). Τα αποτελέσματα αποδοτικότητας που προκύπτουν πρέπει να συγκρίνονται με εκείνα τα ζωικά είδη προορισμού τα οποία έχουν λάβει κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο εγκρίθηκε στην Κοινότητα για τις ίδιες ενδείξεις προς χρήση στα ίδια ζωικά είδη προορισμού, ή ψευδοφάρμακο ή δεν είχαν θεραπευτική αγωγή. Όλα τα αποτελέσματα που προκύπτουν, θετικά ή αρνητικά, πρέπει να αναφέρονται.

Στο σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, την ανάλυση και την αξιολόγηση των κλινικών δοκιμών, πρέπει να χρησιμοποιούνται εγκεκριμένες στατιστικές αρχές, εκτός και αν υπάρχει αιτιολογία.

Στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που προορίζεται πρωταρχικά να χρησιμοποιείται ως βελτιωτικό απόδοσης, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή:

1. στην απόδοση της ζωικής παραγωγής,
2. στην ποιότητα της ζωικής παραγωγής (οργανοληπτικές, διατροφικές, υγειονομικές και τεχνολογικές ιδιότητες),
3. στη διατροφική αποτελεσματικότητα και στην αύξηση του ζωικού είδους προορισμού,
4. στη γενική κατάσταση υγείας του ζωικού είδους προορισμού.

2. Διεξαγωγή των κλινικών αναλύσεων

Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές αναλύσεις διεξάγονται σύμφωνα με αναλυτικό πρωτόκολλο δοκιμών.

Οι κλινικές δοκιμές υπό φυσικές συνθήκες πραγματοποιούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες αρχές ορθής κλινικής πρακτικής, εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία.

Πριν από την έναρξη κάθε ανάλυσης υπό φυσικές συνθήκες πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημέρωσης συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στην ανάλυση όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της κοινοποίησης αυτής, υπογεγραμμένο και χρονολογημένο από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της ανάλυσης.

Αν η ανάλυση υπό φυσικές συνθήκες δεν πραγματοποιείται σε τυφλό δείγμα, οι διατάξεις των άρθρων 55, 56 και 57 εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές αναλύσεις υπό φυσικές συνθήκες. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση "μόνον για χρήση σε κτηνιατρική ανάλυση υπό φυσικές συνθήκες".

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III: ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

Ο φάκελος σχετικά με την αποτελεσματικότητα περιλαμβάνει όλη την προκλινική και κλινική τεκμηρίωση ή/και τα αποτελέσματα αναλύσεων, ανεξάρτητα αν είναι ευμενής ή δυσμενής για τα κτηνιατρικά φάρμακα, προκειμένου να καταστεί δυνατή μια αντικειμενική γενική εκτίμηση του ισολογισμού κινδύνου/οφέλους του προϊόντος.

1. Αποτελέσματα προκλινικών αναλύσεων

Εφόσον είναι δυνατόν, πρέπει να δίνονται στοιχεία για τα αποτελέσματα:

- α) των δοκιμών που καταδεικνύουν φαρμακολογικές δράσεις·
- β) των δοκιμών που καταδεικνύουν τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα·
- γ) των δοκιμασιών που καταδεικνύουν τα κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά·
- δ) των δοκιμών που καταδεικνύουν την ασφάλεια των ζώων προορισμού·
- ε) των δοκιμών που διερευνούν την ανθεκτικότητα.

Εάν κατά την πορεία των δοκιμών παρατηρούνται μη αναμενόμενα αποτελέσματα, τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να αναφέρονται λεπτομερώς.

Επιπλέον, σε όλες τις προκλινικές μελέτες, πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα αναλυτικά στοιχεία:

- α) μια περίληψη·
- β) αναλυτικό πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να περιγράφονται οι χρησιμοποιούμενες μέθοδοι, οι συσκευές και τα υλικά, τα λεπτομερή στοιχεία για το είδος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τον αριθμό, τη ράτσα ή το γένος των ζώων, την ταυτοποίηση των ζώων, τη δόση, την οδό και το χρονοδιάγραμμα χορήγησης·

- γ) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται·
- δ) αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, που οδηγούν σε συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Οποιαδήποτε ολική ή μερική παράλειψη αυτών των στοιχείων πρέπει να αιτιολογείται.

2. Αποτελέσματα κλινικών αναλύσεων

Όλα τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται από καθένα από τους ερευνητές σε ξεχωριστά φύλλα έκθεσης, στην περίπτωση ατομικής θεραπευτικής αγωγής και σε συλλογικά φύλλα εκθέσεως, στην περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής.

Τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται με την ακόλουθη μορφή:

- α) όνομα, διεύθυνση, ειδικότητα και τίτλοι του υπεύθυνου ερευνητή·
- β) τόπος και ημερομηνία της θεραπευτικής αγωγής· ονοματεπώνυμο και διεύθυνση του ιδιοκτήτη των ζώων·
- γ) στοιχεία για το πρωτόκολλο κλινικών αναλύσεων με περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, συμπεριλαμβανομένων και μεθόδων χρησιμοποίησης τυχαίων και τυφλών δειγμάτων, λεπτομέρειες ως προς την οδό χορήγησης, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, την ταυτοποίηση των πειραματόζωων, το είδος, τη ράτσα ή το γένος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τη φυσιολογική κατάσταση·
- δ) μέθοδος εκτροφής και διατροφής του ζώου, με δήλωση της σύνθεσης των ζωοτροφών και της φύσης και ποσότητας τυχόν πρόσθετων ουσιών που χρησιμοποιούνται στις ζωοτροφές·
- ε) ιστορικό της υπόθεσης (πλήρες κατά το δυνατόν), συμπεριλαμβανομένης της εκδήλωσης και πορείας τυχόν παρεμπιπτούσων ασθενειών·
- στ) διάγνωση και χρησιμοποιηθέντα προς τούτο μέσα·
- ζ) κλινικές ενδείξεις, εάν είναι δυνατό σύμφωνα με τα συμβατικά κριτήρια·
- η) επακριβής ταυτοποίηση της σύνθεσης του κτηνιατρικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην κλινική δοκιμή και τα φυσικά και χημικά αποτελέσματα της δοκιμής για τη (τις) σχετική(-ές) παρτίδα(-ες)·
- θ) δόση του κτηνιατρικού φαρμάκου, μέθοδος, οδός και συχνότητα χορήγησης και προφυλάξεις, (εάν υπάρχουν) που ελήφθησαν κατά τη χορήγηση (διάρκεια εγχύσεως, κ.λπ.)·
- ι) διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και περίοδος μετέπειτα παρακολούθησης·
- ια) όλα τα στοιχεία σχετικά με άλλα κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγήθηκαν κατά την περίοδο της εξέτασεως, είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο φάρμακο και, στην τελευταία περίπτωση, στοιχεία για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις·
- ιβ) όλα τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών, για την πλήρη περιγραφή των αποτελεσμάτων με βάση τα κριτήρια αποτελεσματικότητας και τα τελικά σημεία ελέγχου που διευκρινίζονται στο πρωτόκολλο κλινικής δοκιμής και, κατά περίπτωση, συμπεριλαμβανομένων των στατιστικών αναλύσεων·
- ιγ) κάθε στοιχείο για τυχόν ανεπιθύμητα περιστατικά, επιζήμια ή όχι και για κάθε τυχόν μέτρο που ελήφθη στη συνέχεια· αν είναι δυνατόν, ερευνάται η σχέση αιτίου-αποτελέσματος·
- ιδ) επίδραση στην επίδοση του ζώου, κατά περίπτωση·

ιε) επιδράσεις στην ποιότητα των τροφίμων που λαμβάνονται από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα, ειδικότερα στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται ως βελτιωτικά επιδόσεων·

ιστ) συμπέρασμα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα κάθε επιμέρους περίπτωσης ή, περιληπτικά όσον αφορά τις συχνότητες ή άλλες κατάλληλες μεταβλητές όταν πρόκειται για συγκεκριμένη μαζική θεραπευτική αγωγή.

Τυχόν παράλειψη ενός ή περισσότερων από τα στοιχεία α) έως ιστ) πρέπει να αιτιολογείται.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλιστεί ότι τα πρωτότυπα έγγραφα, που απετέλεσαν τη βάση των παρασχεθέντων στοιχείων, να διατηρούνται επί πέντε έτη τουλάχιστον, μετά τη λήξη της άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Σχετικά με κάθε κλινική δοκιμή, οι κλινικές παρατηρήσεις συνοψίζονται σε μία σύνοψη των δοκιμών και των αποτελεσμάτων τους, που υποδεικνύουν ειδικότερα:

α) τον αριθμό των ζώων ελέγχου και δοκιμής που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή είτε ξεχωριστά είτε συλλογικά, κατανεμημένα ανάλογα με το είδος, τη ράτσα ή το γένος, την ηλικία και το φύλο·

β) τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους για την απόσυρση αυτή·

γ) στην περίπτωση ζώων-μαρτύρων, αν:

— δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή, ή

— έλαβαν εικονικό φάρμακο, ή

— έλαβαν άλλο εγκεκριμένο στην Κοινότητα κτηνιατρικό προϊόν με την ίδια ένδειξη χρήσης στο ίδιο ζωικό είδος προορισμού, ή

— έλαβαν την ίδια δραστική ουσία που ευρίσκεται υπό έρευνα σε διαφορετική σύνθεση ή με διαφορετική οδό χορήγησης·

δ) τη συχνότητα των παρατηρηθεισών παρενεργειών·

ε) παρατηρήσεις όσον αφορά την επίδραση στην επίδοση του ζώου, εάν υπάρχουν·

στ) στοιχεία σχετικά με τα ζώα δοκιμής που μπορεί να είναι αυξημένου κινδύνου λόγω της ηλικίας τους, του τρόπου εκτροφής ή διατροφής τους, ή του σκοπού για τον οποίο προορίζονται ή τα ζώα των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ειδική θέρση.

ζ) στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

Τελικά, ο ερευνητής πρέπει να εξάγει γενικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμάκου υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης και, ιδίως, κάθε πληροφορία σχετικά με ενδείξεις και αντενδείξεις, δοσολογία και μέση διάρκεια θεραπείας και, κατά περίπτωση, τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα κτηνιατρικά φάρμακα ή πρόσθετα ζωοτροφών, όπως επίσης τυχόν ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη θεραπευτική αγωγή και τα κλινικά συμπτώματα δοσολογικής υπέρβασης, αν παρατηρούνται.

Στην περίπτωση σταθερών προϊόντων συνδυασμού, ο ερευνητής πρέπει επίσης να εξάγει συμπεράσματα όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος σε σύγκριση με τη χωριστή χορήγηση των εμπειροχόμενων δραστικών ουσιών.

ΤΙΤΛΟΣ II

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Με την επιφύλαξη των ειδικών απαιτήσεων που καθορίζονται από την κοινοτική νομοθεσία για τον έλεγχο και την εκρίζωση συγκεκριμένων λοιμωδών ζωνόσων, οι ακόλουθες απαιτήσεις ισχύουν σε ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, εκτός και αν τα προϊόντα προορίζονται για χρήση στα ίδια ζωικά είδη ή με ειδικές ενδείξεις όπως ορίζεται στον τίτλο III και στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

ΜΕΡΟΣ 1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ**A. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

Το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης ταυτοποιείται με την ονομασία του και την ονομασία της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) του μαζί με τη βιολογική δραστηριότητα, τη δραστικότητα ή τον τίτλο, τη φαρμακευτική μορφή, την οδό και τη μέθοδο, αν χρειάζεται, χορήγησης και την περιγραφή της τελικής παρουσίας του προϊόντος συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών. Τα αραιωτικά μπορούν να συσκευάζονται μαζί με τα φιαλίδια εμβολίου ή ξεχωριστά.

Οι πληροφορίες σχετικά με τα αραιωτικά που χρειάζονται για την τελική προετοιμασία του εμβολίου περιλαμβάνονται στο φάκελο. Ένα ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο θεωρείται ως ένα προϊόν ακόμη και αν απαιτείται περισσότερο από ένα αραιωτικό έτσι ώστε να μπορούν να κατασκευαστούν διαφορετικά παρασκευάσματα του προϊόντος, το οποίο μπορεί να χορηγείται με διαφορετικούς οδούς ή μεθόδους χορήγησης.

Αναφέρεται το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, μαζί με το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή και τους τόπους που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια παρασκευής και ελέγχου [(συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του (των) παρασκευαστή(-ών) της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών)] και, αν χρειάζεται, το όνομα και τη διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών προσδιορίζει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και επισημαίνει, αν υπάρχουν, τα δείγματα που επίσης υποβάλλονται.

Μαζί με τις διοικητικές πληροφορίες συνοποβάλλονται και αντίγραφα εγγράφου που αποδεικνύουν ότι ο παρασκευαστής έχει την άδεια να παράγει ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα, όπως ορίζεται στο άρθρο 44. Επιπλέον, υποβάλλεται ο κατάλογος οργανισμών που χρησιμοποιούνται στον τόπο παραγωγής.

Ο αιτών υποβάλλει κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας και κατάλογο των χωρών στις οποίες μια αίτηση έχει υποβληθεί ή έχει απορριφθεί.

B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

Ο αιτών προτείνει μια περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14.

Σύμφωνα με τον τίτλο V της παρούσας οδηγίας πρέπει να υποβάλλεται πρόταση κειμένου επισήμανσης για την άμεση και την εξωτερική συσκευασία μαζί με φυλλάδιο οδηγιών, εάν αυτό απαιτείται σύμφωνα με το άρθρο 61. Επιπλέον, ο αιτών υποβάλλει ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της τελικής παρουσίας του κτηνιατρικού φαρμάκου σε μία τουλάχιστον από τις επίσημες γλώσσες της Ευρωπαϊκής Ένωσης· η μακέτα μπορεί να υποβάλλεται σε ασπρόμαυρη μορφή και ηλεκτρονικά, εάν έχει επιτευχθεί εκ των προτέρων σχετική συμφωνία με την αρμόδια αρχή.

Γ. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

Κάθε αναλυτική και κριτική περίληψη που αναφέρεται στο δεύτερο εδάφιο του άρθρου 12 παράγραφος 3 εκπονείται με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων τη στιγμή της υποβολής της αίτησης. Περιέχει αξιολόγηση των διαφόρων δοκιμών και αναλύσεων, η οποία περιλαμβάνεται στο φάκελο για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και εξετάζει όλα τα σημεία σχετικά με την εκτίμηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Αναφέρει αναλυτικά αποτελέσματα των δοκιμών και αναλύσεων που υποβάλλονται και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται σε προσάρτημα στις αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις εφόσον είναι δυνατόν, σε μορφή πινάκων ή διαγραμμάτων. Οι αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στην κύρια τεκμηρίωση.

Οι αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις πρέπει να φέρουν την υπογραφή και την ημερομηνία καθώς και να επισυνάπτονται πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό εκπαίδευσης, κατάρτισης και επαγγελματικής πείρας του συντάκτη. Δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του συντάκτη με τον αιτούντα.

ΜΕΡΟΣ 2: ΧΗΜΙΚΕΣ, ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ/ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ (ΠΟΙΟΤΗΤΑ)

Όλες οι διαδικασίες δοκιμής πρέπει να πληρούν τα αναγκαία κριτήρια για την ανάλυση και τον έλεγχο της ποιότητας των αρχικών υλικών και του τελικού προϊόντος και πρέπει να είναι επικυρωμένες διαδικασίες. Επίσης παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης. Τυχόν ειδικές συσκευές και εξοπλισμός που πιθανόν χρησιμοποιούνται, περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες και συνοδεύονται ενδεχομένως από διάγραμμα. Η σύνθεση των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συμπληρώνεται, αν χρειάζεται, με τη μέθοδο παρασκευής τους.

Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία* ή στη φαρμακοποία κράτους μέλους η προαναφερόμενη περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποία.

Εάν διατίθεται, χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας*. Αν χρησιμοποιούνται άλλα παρασκευάσματα και πρότυπα αναφοράς, πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς.

A. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

1. Ποιοτικά στοιχεία

Ως “ποιοτικά στοιχεία” όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:

- της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ιών),
- των συστατικών των ανοσοενισχυτικών,
- του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών, των σταθεροποιητών, των γαλακτωματοποιητών, των χρωστικών ουσιών, των βελτιωτικών γεύσεως, των αρωματικών ουσιών, των χυνηθετών, κ.λπ.,
- των συστατικών της φαρμακευτικής μορφής που χορηγείται σε ζώα.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία όσον αφορά τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο κλεισίματός του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τις συσκευές με τις οποίες χρησιμοποιείται ή χορηγείται το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο και οι οποίες παραδίδονται μαζί με αυτό. Εάν οι συσκευές δεν παρέχονται μαζί με το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο, παρέχονται σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τη συσκευή, εάν χρειάζεται για την αξιολόγηση του προϊόντος.

2. “Συνήθης ορολογία”

Ως “συνήθης ορολογία” που πρέπει να χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων νοείται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο γ):

- για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία* ή, αν δεν υπάρχουν, στη φαρμακοποία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος της σχετικής μονογραφίας, ο οποίος είναι υποχρεωτικός για όλες αυτές τις ουσίες, με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποία,
- για τις άλλες ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία που υποδεικνύεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας και η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εάν δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μία δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάστηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό “E” που τους έχει δοθεί στην οδηγία 78/25/ΕΟΚ.

3. Ποσοτικά αναλυτικά στοιχεία

Για την παροχή των “ποσοτικών στοιχείων” για τις δραστικές ουσίες των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται, όταν είναι δυνατόν, ο αριθμός των μικροοργανισμών, η ειδική περιεκτικότητα σε πρωτεΐνη, η μάζα, ο αριθμός των διεθνών μονάδων (ΔΜ) ή των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας είτε ανά μονάδα δόσης είτε κατ’ όγκο και όσον αφορά τα ανοσοενισχυτικά και τα συστατικά των εκδόχων, η μάζα ή ο όγκος για καθένα από αυτά, λαμβανομένων υπόψη των λεπτομερειών που αναφέρονται στο τμήμα Β.

Όπου έχει οριστεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή και χρησιμοποιείται.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας για τις οποίες δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία εκφράζονται έτσι ώστε να μη μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως προς τη δραστηριότητα των συστατικών, π.χ. δηλώνοντας την ανοσολογική επίδραση στην οποία βασίζεται η μέθοδος προσδιορισμού της δόσης.

4. Ανάπτυξη προϊόντος

Παρέχονται εξηγήσεις όσον αφορά τη σύνθεση, τα συστατικά και τους περιέκτες, στηριζόμενες σε επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη του προϊόντος. Δηλώνεται η δοσολογική υπέρβαση με την αντίστοιχη αιτιολόγησή της.

Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ) διατυπώνεται με τρόπο ώστε να παρέχεται μια σωστή περιγραφή της φύσης των εργασιών που χρησιμοποιήθηκαν.

Προς το σκοπό αυτό, η περιγραφή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών παραγωγής του αντιγόνου και κάθαρσης) έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαραγωγιμότητα της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους παρενεργειών στα τελικά προϊόντα, όπως π.χ. κάποια μικροβιακή μόλυνση, αποδεικνύεται η εγκυρότητα των θεμελιωδών σταδίων της διαδικασίας παραγωγής και η εγκυρότητα της συνολικής διαδικασίας παραγωγής με την παροχή των αποτελεσμάτων από 3 διαδοχικές παρτίδες που παρασκευάστηκαν χρησιμοποιώντας την περιγραφόμενη μέθοδο,
- στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρη στοιχεία για τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιογένεια και η σταθερότητα των διαφόρων παρτίδων του τελικού προϊόντος,
- απαρίθμηση όλων των ουσιών στο κατάλληλο στάδιο στο οποίο χρησιμοποιούνται, συμπεριλαμβανομένων αυτών των οποίων η ανάκτηση δεν είναι δυνατή στην πορεία της παρασκευής,
- στοιχεία για την ανάμιξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών,
- δήλωση των σταδίων παρασκευής στο οποίο διενεργείται δειγματοληψία για την εκτέλεση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγής.

Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως “αρχικά υλικά” νοούνται όλα τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Τα μέσα καλλιέργειας που αποτελούνται από διάφορα συστατικά που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της δραστικής ουσίας θεωρούνται ως ένα αρχικό υλικό. Ωστόσο, η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του εκάστοτε μέσου καλλιέργειας παρουσιάζεται στο βαθμό που οι αρχές θεωρούν την πληροφορία αυτή σημαντική για την ποιότητα του τελικού προϊόντος και για τυχόν κινδύνους που μπορεί να ενέχει. Εάν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής προέλευσης για την παρασκευή αυτών των μέσων καλλιέργειας, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται το είδος του ζώου και ο ιστός.

Ο φάκελος περιλαμβάνει τις προδιαγραφές, πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές που πραγματοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας όλων των παρτίδων αρχικών υλικών και τα αποτελέσματα για μια παρτίδα και για όλα τα συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν και υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.

1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες

Σε όλα τα αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, εφαρμόζονται οι μονογραφίες της εν λόγω φαρμακοποιίας.

Όσον αφορά άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος δύναται να απαιτήσει για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην επικράτειά του την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας.

Τα συστατικά που πληρούν τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι συμμορφώνονται επαρκώς με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο η). Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων ανάλυσης δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.

Οι χρωστικές ουσίες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα αρχικών υλικών. Εάν γίνονται άλλες δοκιμές εκτός από αυτές που αναφέρονται στην φαρμακοποιία, πρέπει να παρέχεται η απόδειξη ότι τα αρχικά υλικά ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια προδιαγραφή ή άλλες διατάξεις που περιέχονται σε μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή στην εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν καταλληλότερες διευκρινίσεις από τον αιτούντα για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος. Η υποτιθέμενη ανεπάρκεια αναφέρεται στις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία.

Σε περιπτώσεις που ένα αρχικό υλικό δεν περιγράφεται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία κράτους μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με τη μονογραφία φαρμακοποιίας από τρίτη χώρα· στις περιπτώσεις αυτές, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον είναι αναγκαίο, από την επικύρωση της καταλληλότητας των διαδικασιών δοκιμής που περιέχονται στη μονογραφία και από μια μετάφραση, κατά περίπτωση.

Όταν χρησιμοποιούνται αρχικά υλικά ζωικής προέλευσης, συμμορφώνονται με τις αντίστοιχες μονογραφίες συμπεριλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Οι δοκιμές και οι έλεγχοι που πραγματοποιούνται πρέπει να είναι κατάλληλοι για το αρχικό υλικό.

Ο αιτών παρέχει τεκμηρίωση για να επιδείξει ότι τα αρχικά υλικά και η παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμάκου πληροί τις απαιτήσεις που περιέχει το "Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση", καθώς και τις απαιτήσεις της αντίστοιχης μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Τα πιστοποιητικά καταλληλότητας που εκδίδονται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων και της υγειονομικής περίθαλψης, με παραπομπή στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, μπορούν να χρησιμοποιούνται για να καταδεικνύεται η συμμόρφωση.

2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης

Η περιγραφή δίνεται με τη μορφή μονογραφίας.

Εφόσον είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων βασίζεται σε σύστημα παρτίδας υλικού ενοφθαλμισμού και σε καθιερωμένα κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισμού. Για την παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αποτελούνται από ορούς, επισημαίνεται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των τροφωπαγωγικών ζώων και χρησιμοποιούνται καθορισμένες μεικτές πηγές υλικών.

Περιγράφεται και τεκμηριώνεται η προέλευση, συμπεριλαμβανομένης και της γεωγραφικής περιοχής, καθώς και το ιστορικό των αρχικών υλικών. Στην περίπτωση αρχικών υλικών μεταλλαγμένων με γενετική μηχανική οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομερή στοιχεία όπως η περιγραφή των αρχικών βακτηριακών κυττάρων ή στελεχών, η κατασκευή του φορέα έκφρασης (ονομασία, προέλευση, λειτουργία του αντιτύπου, ενισχυτή προαγωγέα και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία), ο έλεγχος της ακολουθίας DNA ή αποτελεσματικός εισαχθέντος RNA, οι ολιγονουκλεοτιδικές ακολουθίες πλασμιδικού φορέα σε κύτταρα, το πλασμίδιο χρησιμοποιούμενο για αντιμόλυνση, τα προστιθέμενα ή αφαιρούμενα γονίδια, οι βιολογικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος και τα εκφραζόμενα γονίδια, ο αριθμός αντιτύπων και η γενετική σταθερότητα.

Τα υλικά ενοφθαλμισμού, συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών υλικών ενοφθαλμισμού και του ακατέργαστου ορού για παραγωγή αντιορού, ελέγχονται από πλευράς ταυτότητας και εξωτερικών παραγόντων.

Παρέχονται πληροφορίες για κάθε ουσία βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιείται σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν:

- λεπτομέρειες για την πηγή των υλικών,
- λεπτομέρειες για οποιαδήποτε επεξεργασία, καθαρισμό και αδρανοποίηση που εφαρμόζεται, με στοιχεία για την εγκυρότητα των διαδικασιών και των ελέγχων αυτών κατά την παραγωγή,
- λεπτομέρειες για τυχόν ελέγχους επιμολύνσης που πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα της ουσίας.

Εάν ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία εξωγενών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό απορρίπτεται ή χρησιμοποιείται σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις μόνον όταν η περαιτέρω επεξεργασία του προϊόντος διασφαλίζει την εξάλειψη ή/και την αδρανοποίηση τους. Επιδεικνύεται η εξάλειψη ή/και αδρανοποίηση αυτών των εξωγενών παραγόντων.

Όταν χρησιμοποιούνται κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισμού, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένου αμετάβλητα έως το ανώτατο όριο μεταφοράς που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.

Για ζώντα εξασθενημένα εμβόλια παρέχονται αποδείξεις ως προς τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθένησης του υλικού ενοφθαλμισμού.

Υποβάλλεται τεκμηρίωση που αποδεικνύει ότι τα υλικά ενοφθαλμισμού, τα κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισμού, οι παρτίδες ορού και τα άλλα υλικά που προέρχονται από ζωικά είδη που έχουν σχέση με τη μετάδοση του ΜΣΕ συμμορφώνονται με το "Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση", καθώς και με την αντίστοιχη μονογραφία της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*. Τα πιστοποιητικά καταλληλότητας που εκδίδονται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων και της υγειονομικής περιθάλψης, με παραπομπή στη σχετική μονογραφία της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*, πρέπει να χρησιμοποιούνται για να καταδεικνύεται η συμμόρφωση.

Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να παρέχονται δείγματα του βιολογικού αρχικού υλικού ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες δοκιμής ώστε να μπορούν οι αρμόδιες αρχές να εκτελούν δοκιμές ελέγχου.

2.2. Αρχικό υλικό μη βιολογικής προέλευσης

Η περιγραφή δίνεται με τη μορφή μονογραφίας που ανταποκρίνεται στα ακόλουθα στοιχεία:

- η ονομασία του αρχικού υλικού, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του τμήματος Α σημείο 2 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα,
- η περιγραφή του αρχικού υλικού καταρτίζεται με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμμα της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*,
- η λειτουργία του αρχικού υλικού,
- οι μέθοδοι ταυτοποίησης,
- αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη συντήρηση του αρχικού υλικού και, αν χρειάζεται, ο χρόνος συντήρησης.

Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

1. Ο φάκελος περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου, οι οποίες πραγματοποιούνται σε ενδιάμεσα προϊόντα για την επαλήθευση της συνοχής της διαδικασίας παρασκευής και του τελικού προϊόντος.
2. Για αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια αντιτοξινών, η αδρανοποίηση ή η παραγωγή αντιτοξινών ελέγχονται κατά τη διάρκεια κάθε γύρου παραγωγής το συντομότερο δυνατό μετά τη λήξη της διαδικασίας αδρανοποίησης ή αποτοξίνωσης και μετά την εξουδετέρωση ένα συμβεί αυτό αλλά πριν από το επόμενο στάδιο παραγωγής.

E. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Για όλες τις δοκιμές, η περιγραφή των τεχνικών ανάλυσης του τελικού προϊόντος παρατίθεται με επαρκώς ακριβείς λεπτομέρειες για την αξιολόγηση της ποιότητας.

Ο φάκελος περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό προϊόν. Όταν υπάρχουν οι κατάλληλες μονογραφίες, αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχου και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις μονογραφίες της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*, ή ελλείψει αυτής, στη φαρμακοποιία κράτους μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι αν το τελικό προϊόν εξεταζόταν σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής για την εν λόγω φαρμακευτική μορφή. Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνει τις δοκιμές εκείνες που εκτελούνται σε αντιπροσωπευτικά δείγματα κάθε παρτίδας του τελικού προϊόντος. Αναφέρεται η συχνότητα των δοκιμών που δεν πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα του τελικού προϊόντος. Παρέχονται τα όρια για την απελευθέρωση του προϊόντος.

Αν διατίθεται, πρέπει να χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*. Αν χρησιμοποιούνται άλλα παρασκευάσματα και πρότυπα αναφοράς, πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς.

1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Οι δοκιμές των γενικών χαρακτηριστικών, εάν ισχύουν, αφορούν τον έλεγχο των μέσων όρων μαζών και μεγίστων αποκλίσεων, σε μηχανικές, φυσικές ή χημικές δοκιμές, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, το ιξώδες, κ.λπ. Για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, καθορίζονται από τον αιτούντα προδιαγραφές, με τα δέοντα όρια εμπιστοσύνης.

2. Έλεγχος της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών)

Όταν χρειάζεται, διενεργείται επίσης και ειδική δοκιμή για ταυτοποίηση.

3. Τίτλος παρτίδας ή δραστικότητα

Σε κάθε παρτίδα καθορίζεται η ποσότητα της δραστικής ουσίας για να διαπιστωθεί ότι κάθε παρτίδα θα περιέχει τη δέουσα δραστικότητα ή τίτλο για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς της.

4. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοεπιχυτικών

Στο μέτρο που υπάρχουν διαθέσιμες μέθοδοι δοκιμής, ελέγχονται η ποσότητα και η φύση του ανοσοεπιχυτικού και των συστατικών του στο τελικό προϊόν.

5. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

Εφόσον είναι αναγκαίο, το (τα) έκδοχο(-α) αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητάς τους.

Για τα υλικά συντήρησης είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή ως προς το ανώτερο και κατώτερο όριο. Για κάθε άλλο συστατικό εκδόχου που μπορεί να προκαλέσει κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή για το ανώτερο όριο.

6. Δοκιμές ασφάλειας

Εκτός από τα αποτελέσματα των δοκιμών που υποβάλλονται σύμφωνα με το μέρος 3 του παρόντος τίτλου (Δοκιμές ασφάλειας), υποβάλλονται και στοιχεία των δοκιμών ασφάλειας σε παρτίδες. Οι δοκιμές αυτές είναι κατά προτίμηση μελέτες υπέρβασης δοσολογίας που εκτελούνται σε ένα τουλάχιστον από τα πιο ευαίσθητα ζωικά είδη προορισμού και τουλάχιστον με τη συνιστώμενη οδό χορήγησης που ενέχει το μεγαλύτερο κίνδυνο. Η συνήθης εφαρμογή της δοκιμής ασφαλείας σε παρτίδες μπορεί να παρακαμφθεί για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων όταν έχει παραχθεί επαρκής αριθμός παρτίδων σε διαδοχική παραγωγή και διαπιστώθηκε ότι συμμορφώνονται με τη δοκιμή.

7. Δοκιμή αποστείρωσης και καθαρότητας

Ανάλογα με τη φύση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, τη μέθοδο και τις συνθήκες παρασκευής, πρέπει να εκτελούνται κατάλληλες δοκιμές για να ελέγχεται η απουσία μόλυνσης από συνοδούς εξωγενείς παράγοντες ή άλλες ουσίες. Εάν χρησιμοποιούνται συνήθως για κάθε παρτίδα λιγότερες δοκιμές από αυτές που απαιτούνται από την *Ευρωπαϊκή Φαρμακολογία*, οι δοκιμές που πραγματοποιούνται πρέπει να είναι αυστηρές όσον αφορά τη συμμόρφωση με τη μονογραφία. Πρέπει να παρέχονται αποδείξεις ότι το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις, εάν δοκιμαστεί πλήρως σύμφωνα με τη μονογραφία.

8. Υπολειμματική υγρασία

Κάθε παρτίδα λυόφιλου προϊόντος πρέπει να ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.

9. Αδρανοποίηση

Για αδρανοποιημένα εμβόλια, πραγματοποιείται δοκιμή για την επαλήθευση της αδρανοποίησης στο προϊόν στον τελικό περιέκτη εκτός και αν έχει πραγματοποιηθεί στο τελευταίο στάδιο της επεξεργασίας.

ΣΤ. ΟΜΟΙΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Για να εξασφαλιστεί ότι η ποιότητα του προϊόντος είναι ομοιογενής από παρτίδα σε παρτίδα και να αποδειχθεί η συμμόρφωση με τις προδιαγραφές παρέχεται πλήρες πρωτόκολλο τριών διαδοχικών παρτίδων με τα αποτελέσματα όλων των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν κατά την παραγωγή και στο τελικό προϊόν.

Z. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Τα αναλυτικά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 (στοιχεία στ) και θ) υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Υποβάλλεται περιγραφή των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν για την υποστήριξη του χρόνου συντήρησης που προτείνεται από τον αιτούντα. Οι δοκιμές αυτές πρέπει να είναι πάντα μελέτες πραγματικού χρόνου· εκτελούνται σε επαρκή αριθμό παρτίδων που παράγονται σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία και σε προϊόντα τοποθετημένα στον (στους) τελικό(-ούς) περιέκτη(-ες). Στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας.

Τα συμπεράσματα περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο συντήρησης κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες αποθήκευσης.

Στην περίπτωση προϊόντων που χορηγούνται στις ζωοτροφές, παρέχονται επίσης οι αναγκαίες πληροφορίες σχετικά με το χρόνο συντήρησης του προϊόντος, σε διάφορα στάδια ανάμειξης, όταν αναμειγνύεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες.

Όταν ένα τελικό προϊόν απαιτεί ανασύσταση πριν από τη χορήγησή του ή χορηγείται σε πόσιμο νερό, απαιτούνται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο συντήρησης του προϊόντος που υποβάλλεται σε ανασύσταση, όπως συνιστάται. Υποβάλλονται στοιχεία προς υποστήριξη του προτεινόμενου χρόνου συντήρησης για το προϊόν που υπέστη ανασύσταση.

Τα στοιχεία σταθερότητας που προκύπτουν από συνδυασμένα προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιούνται ως προκαταρκτικά στοιχεία για παράγωγα προϊόντα που περιέχουν ένα ή περισσότερα από τα ίδια συστατικά.

Υποβάλλεται αιτιολόγηση του προτεινόμενου χρόνου συντήρησης.

Αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα τυχόν συντηρητικού συστήματος.

Οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των συντηρητικών σε άλλα παρόμοια ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα από τον ίδιο κατασκευαστή ενδέχεται να επαρκούν.

H. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

Στο φάκελο συμπεριλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν καλύπτονται στα προηγούμενα τμήματα.

ΜΕΡΟΣ 3: ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Οι δοκιμές ασφάλειας παρουσιάζουν τους πιθανούς κινδύνους από το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο, οι οποίοι ενδέχεται να προκύψουν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης στα ζώα: οι κίνδυνοι αυτοί αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά οφέλη του προϊόντος.

Όταν τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα αποτελούνται από ζώντες μικροοργανισμούς, ιδιαίτερα μικροοργανισμούς που θα μπορούσαν να αποβληθούν από εμβολιασμένα ζώα, αξιολογείται ο πιθανός κίνδυνος για μη εμβολιασμένα ζώα του ίδιου ή άλλου ενδεχομένως εκτιθέμενου ζωικού είδους.

Οι μελέτες ασφάλειας διενεργούνται στο ζωικό είδος προορισμού. Η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται είναι η ποσότητα του προϊόντος που συνιστάται προς χρήση και η παρτίδα που χρησιμοποιείται για τη δοκιμή ασφαλείας λαμβάνεται από την παρτίδα ή τις παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στο μέρος 2 της αίτησης.

Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ζώντα μικροοργανισμό, η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται στις εργαστηριακές δοκιμές που περιγράφονται στα τμήματα B.1 και B.2 είναι η ποσότητα του προϊόντος που περιέχει το μέγιστο τίτλο. Εάν χρειάζεται μπορεί να αναπροσαρμοστεί η συμπύκνωση του αντιγόνου για να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση. Για αδρανοποιημένα εμβόλια η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται, είναι η ποσότητα που συνιστάται προς χρήση, η οποία περιέχει το μέγιστο αντιγόνο εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία.

Η τεκμηρίωση ασφαλείας χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο κτηνιατρικό φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στο ζώο.

B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

1. Ασφάλεια χορήγησης μίας δόσης

Το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο χορηγείται στη συνιστώμενη δόση και από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης σε ζώα κάθε είδους και κατηγορίας για τις οποίες προορίζεται να χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων των ζώων στην ελάχιστη ηλικία χορήγησης. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται ως προς την παρουσία συμπτωμάτων οργανικών και τοπικών αντιδράσεων. Όταν χρειάζεται, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερείς μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου εγχύσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται μέχρις ότου δεν αναμένονται πλέον αντιδράσεις, σε όλες όμως τις περιπτώσεις, η παρατήρηση και εξέταση διαρκεί τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη χορήγηση.

Η μελέτη αυτή μπορεί να αποτελεί μέρος της μελέτης σχετικά με την επαναλαμβανόμενη δόση που απαιτείται στο σημείο 3 ή παραλείπεται εάν στα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με την υπερβολική δόση που απαιτείται στο σημείο 2 δεν υπάρχουν ενδείξεις οργανικών ή τοπικών αντιδράσεων.

2. Ασφάλεια μίας χορήγησης υπερβολικής δόσης

Μόνον τα ζώντα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα απαιτούν δοκιμή υπερβολικής δόσης.

Η υπερβολική δόση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου χορηγείται μέσω της (των) συνιστώμενης(-ων) οδού(-ών) σε ζώα των πλέον ευαίσθητων κατηγοριών του είδους προορισμού, εκτός και αν είναι αιτιολογημένη η επιλογή των πλέον ευαίσθητων από διάφορες παρόμοιες οδούς χορήγησης. Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που χορηγούνται με ένεση, οι δόσεις και η (οι) οδός(-οι) χορήγησης επιλέγεται(-ονται) λαμβάνοντας υπόψη το μέγιστο όγκο, ο οποίος μπορεί να χορηγηθεί σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο σημείο έγχυσης. Τα ζώα παρακολουθούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση για τυχόν ενδείξεις οργανικών ή τοπικών αντιδράσεων. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Όταν χρειάζεται, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν αναλυτικές μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου εγχύσεως, εάν αυτό δεν πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το σημείο 1.

3. Ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης μίας δόσης

Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που χορηγούνται περισσότερες από μία φορές, στο πλαίσιο βασικού συστήματος εμβολιασμού, απαιτείται μελέτη επαναλαμβανόμενης χορήγησης μίας δόσης για τη διαπίστωση τυχόν αρνητικών επιδράσεων που οφείλονται στην εν λόγω χορήγηση. Οι δοκιμές αυτές εκτελούνται στις πιο ευαίσθητες κατηγορίες του ζωικού είδους προορισμού, (όπως ορισμένες ράτσες, ομάδες ηλικίας), χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορήγησης.

Τα ζώα παρακολουθούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση για τυχόν ενδείξεις οργανικής ή τοπικής αντιδράσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

4. Εξέταση αναπαραγωγικής απόδοσης

Η εξέταση της αναπαραγωγικής απόδοσης προβλέπεται όταν υπάρχουν στοιχεία που αφήνουν υποψίες ότι το αρχικό υλικό από το οποίο προέρχεται το προϊόν μπορεί να αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου. Η αναπαραγωγική απόδοση των αρρένων και των κυοφορούντων και μη κυοφορούντων θηλέων διερευνάται με τη συνιστώμενη δόση και χρησιμοποιώντας την πιο ευαίσθητη οδό χορήγησης. Επιπλέον, διερευνώνται τυχόν επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους, όπως επίσης και τυχόν τερατογονικές επιδράσεις και αποβολή εμβρύου.

Οι μελέτες αυτές μπορεί να αποτελούν μέρος των μελετών ασφαλείας που περιγράφονται στα σημεία 1, 2, 3 ή των μελετών υπό φυσικές συνθήκες που προβλέπονται στο τμήμα Γ.

5. Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών

Όπου το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανοσολογική ανταπόκριση του εμβολιασμένου ζώου ή των απογόνων του, πρέπει να διενεργούνται κατάλληλες δοκιμές για τις ανοσολογικές λειτουργίες.

6. Ειδικές απαιτήσεις για ζώντα εμβόλια

6.1. Διάδοση του εμβολιακού στελέχους

Ερευνάται η διάδοση του εμβολιακού στελέχους από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα ζώα προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορήγησης, η οποία παρουσιάζει και τις περισσότερες πιθανότητες να συμβεί κάτι τέτοιο. Επιπλέον, μπορεί να είναι αναγκαίο να ερευνηθεί η διάδοση σε ζωικά είδη εκτός των ειδών προορισμού που παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε ζωντανό εμβολιακό στέλεχος.

6.2. Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο

Κατά περίπτωση, δοκιμές πραγματοποιούνται στα κόπρανα, τα ούρα, το γάλα, τα αυγά, στις στοματικές, ρινικές και άλλες εκκρίσεις για την ανίχνευση της παρουσίας του μικροοργανισμού. Ακόμη, μπορεί να απαιτηθούν μελέτες για τη διασπορά του στελέχους του εμβολίου στο σώμα, εφιστώντας ιδιαίτερα την προσοχή στα σημεία που παρατηρείται έντονος πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση ζώντων εμβολίων για ζωνοδότες με την έννοια της οδηγίας 2003/99/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽¹⁾ που χρησιμοποιούνται σε τροφοπαραγωγικά ζώα, οι μελέτες αυτές πρέπει να λαμβάνουν ιδιαίτερα υπόψη την εμμονή του οργανισμού στο σημείο έγχυσης.

6.3. Επαναφορά της λοιμοτοξικότητας δράσης των εξασθενημένων εμβολίων

Η επαναφορά λοιμοτοξικότητας διερευνάται με το κύριο υλικό ενοφθαλμισμού. Εάν το κύριο υλικό ενοφθαλμισμού δεν διατίθεται σε επαρκή ποσότητα εξετάζεται το υλικό ενοφθαλμισμού χαμηλότερης διέλευσης που χρησιμοποιείται για την παραγωγή. Αιτιολογείται η χρήση άλλης επιλογής διέλευσης. Ο αρχικός εμβολιασμός διενεργείται χρησιμοποιώντας την οδό χορήγησης, που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμοτοξικότητας. Στα ζώα προορισμού πραγματοποιούνται σειριακοί δίοδοι μέσω πέντε ομάδων ζώων, εκτός και αν υπάρχει αιτιολογία για περισσότερες διόδους ή ο οργανισμός εξαφανίζεται πιο γρήγορα από τα πειραματόζωα. Εάν ο οργανισμός δεν κατορθώσει να αναπαραχθεί δεόντως, διεξάγονται όσο το δυνατόν περισσότεροι δίοδοι στα ζωικά είδη προορισμού.

6.4. Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους

Μπορεί να είναι αναγκαίες και άλλες δοκιμές για να προσδιορισθούν, όσο το δυνατόν ακριβέστερα, οι ενδογενείς βιολογικές ιδιότητες του στελέχους του εμβολίου (π.χ. νευροτροπισμός).

6.5. Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών

Εξετάζεται η πιθανότητα ανασυνδυασμού ή γενομικής ανακατάταξης με το φυσικό ή με άλλα στελέχη.

7. Ασφάλεια του χρήστη

Το τμήμα αυτό περιλαμβάνει συζήτηση των επιδράσεων που διαπιστώθηκαν στα προηγούμενα τμήματα και συσχετίζει αυτές τις επιδράσεις με τον τύπο και το βαθμό έκθεσης των ανθρώπων στο προϊόν με στόχο τη διατύπωση των δεόντων προειδοποιήσεων για το χρήστη και άλλα μέτρα διαχείρισης του κινδύνου.

(1) ΕΕ L 325 της 12.12.2003, σ. 31.

8. Μελέτη καταλοίπων

Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, δεν είναι κανονικά αναγκαίο να γίνεται μελέτη καταλοίπων. Εντούτοις, όταν στην παρασκευή των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται ανοσοενοχυστικά ή/και συντηρητικά, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα παραμονής καταλοίπων στα τρόφιμα. Εάν χρειάζεται, ερευνώνται οι επιδράσεις των καταλοίπων αυτών.

Υποβάλλεται πρόταση για περίοδο αναμονής και εξετάζεται η επάρκειά της σε σχέση με τυχόν διενεργηθείσες μελέτες καταλοίπων.

9. Αλληλεπιδράσεις

Εάν υπάρχει δήλωση συμβατότητας με άλλα κτηνιατρικά ανοσολογικά προϊόντα στη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, ερευνάται η ασφάλεια της συνένωσής τους. Αναφέρονται τυχόν άλλες γνωστές αλληλεπιδράσεις με κτηνιατρικά φάρμακα.

Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Εκτός και αν αιτιολογείται, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών μελετών συμπληρώνονται με στοιχεία από μελέτες υπό συνθήκες, με τη χρήση παρτίδων σύμφωνα με τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στην αίτηση για την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στις ίδιες μελέτες υπό φυσικές συνθήκες μπορούν να ερευνώνται τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητα.

Δ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σκοπός της εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις που μπορεί να προκαλέσει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να προσδιοριστούν τυχόν προληπτικά μέτρα που ενδεχομένως χρειάζονται για τη μείωση των κινδύνων αυτών.

Η εκτίμηση αυτή πραγματοποιείται κανονικά σε δύο φάσεις. Η πρώτη φάση της εκτίμησης πραγματοποιείται πάντα. Τα αναλυτικά στοιχεία της εκτίμησης παρέχονται σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες. Επισημαίνεται η δυνητική έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν και το επίπεδο κινδύνου που συνδέεται με τυχόν έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη ιδίως τα ακόλουθα θέματα:

- τα ζωικά είδη προορισμού και το προτεινόμενο σχήμα χρήσης,
- τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο περιβαλλοντικό σύστημα,
- την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών ουσιών του στο περιβάλλον από τα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή, την ανθεκτικότητα στις απεκκρίσεις αυτές,
- τη διάθεση των μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων ή των απορριμμάτων.

Στην περίπτωση των ζώντων στελεχών εμβολίων τα οποία μπορεί να είναι ζωνοσογόνα, εκτιμάται ο κίνδυνος για τους ανθρώπους.

Εάν από τα συμπεράσματα της πρώτης φάσης προκύπτει πιθανή έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν, ο αιτών προχωρεί στη δεύτερη φάση και αξιολογεί τους πιθανούς κινδύνους που το κτηνιατρικό φάρμακο ενδεχομένως ενέχει για το περιβάλλον. Αν είναι αναγκαίο, διενεργούνται και περαιτέρω έρευνες για τις επιπτώσεις του φαρμάκου (έδαφος, νερό, αέρος, υδάτινα συστήματα, οργανισμοί για τους οποίους δεν προορίζεται το προϊόν).

Ε. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ Ή ΑΠΟΤΕΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

Στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που περιέχει ή αποτελείται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς η αίτηση πρέπει επίσης να συνοδεύεται από τα έγγραφα που απαιτούνται σύμφωνα με το άρθρο 2 και το μέρος Γ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ.

ΜΕΡΟΣ 4: ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

1. Γενικές αρχές

Σκοπός των πειραμάτων που περιγράφονται στο μέρος αυτό είναι να καταδείξουν ή να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Κάθε ισχυρισμός του αιτούντος όσον αφορά τις ιδιότητες, τα αποτελέσματα και τη χρήση του προϊόντος υποστηρίζεται πλήρως από τα αποτελέσματα ειδικών πειραμάτων που περιλαμβάνονται στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

2. Εκτέλεση πειραμάτων

Όλα τα πειράματα αποτελεσματικότητας πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο, το οποίο καταχωρίζεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμίας. Η ορθή μεταχείριση των πειραματόζων υπόκειται σε κτηνιατρική επίβλεψη και λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση κάθε πρωτοκόλλου δοκιμών και κατά τη διενέργεια του πειράματος.

Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, τη διεξαγωγή, τη συλλογή στοιχείων, την τεκμηρίωση και την επαλήθευση των πειραμάτων αποτελεσματικότητας.

Τα πειράματα υπό φυσικές συνθήκες πραγματοποιούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες αρχές ορθής κλινικής πρακτικής, εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία.

Πριν από την έναρξη κάθε πειράματος υπό φυσικές συνθήκες, λαμβάνεται και τεκμηριώνεται η ενημερωμένη συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στο πείραμα όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της κοινοποίησης αυτής, υπογεγραμμένο και χρονολογημένο από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση του πειράματος.

Αν το πείραμα υπό φυσικές συνθήκες δεν πραγματοποιείται με τυφλό δείγμα, οι διατάξεις των άρθρων 55, 56 και 57 εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται για χρήση σε κτηνιατρικά πειράματα υπό φυσικές συνθήκες. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση "μόνον για κτηνιατρικό πείραμα υπό φυσικές συνθήκες".

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

A. Γενικές απαιτήσεις

1. Η επιλογή αντιγόνων ή στελεχών εμβολίων αιτιολογείται βάσει επιζωοτιολογικών στοιχείων.
2. Τα πειράματα αποτελεσματικότητας που πραγματοποιούνται στο εργαστήριο είναι ελεγχόμενα πειράματα, συμπεριλαμβανομένων των μη υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων-μαρτύρων, εκτός και αν υπάρχει αιτιολογία για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων και η αποτελεσματικότητα μπορεί να αποδειχθεί διαφορετικά.

Γενικά, αυτά τα εργαστηριακά πειράματα υποστηρίζονται από πειράματα που εκτελούνται υπό φυσικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων και των μη υποβληθέντων σε αγωγή ζώων μαρτύρων.

Όλα τα πειράματα περιγράφονται με επαρκώς ακριβή στοιχεία έτσι ώστε να είναι αναπαραγώγιμα σε ελεγχόμενες πειράματα, που διενεργούνται ύστερα από αίτηση των αρμόδιων αρχών. Ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει την εγκυρότητα όλων των χρησιμοποιούμενων τεχνικών.

Αναφέρονται όλα τα αποτελέσματα, ανεξάρτητα αν είναι ευνοϊκά ή δυσμενή.

3. Η αποτελεσματικότητα ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου καταδεικνύεται για κάθε κατηγορία των ζωικών ειδών προορισμού που συνιστάται για εμβολιασμό, από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης και χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα χορήγησης. Αξιολογείται δεόντως η επίδραση των παθητικά αποκτηθέντων και προερχόμενων από τη μητέρα αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου, εάν ενδείκνυται. Εκτός και αν υπάρχει αιτιολογία, η έναρξη και η διάρκεια της ανοσίας προσδιορίζονται και υποστηρίζονται με στοιχεία από δοκιμές.
4. Καταδεικνύεται η αποτελεσματικότητα καθενός από τα συστατικά των πολυδυνάμων και συνδυασμένων ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων. Εάν το προϊόν συνιστάται για χορήγηση σε συνδυασμό ή ταυτόχρονα με κάποιο άλλο κτηνιατρικό φάρμακο, πρέπει να αποδεικνύεται ότι αυτά είναι συμβατά.
5. Όταν ένα προϊόν αποτελεί μέρος εμβολιακού σχήματος που συνιστάται από τον αιτούντα, καταδεικνύεται η επίδραση από τον αρχικό εμβολιασμό ή τον αναμνηστικό εμβολιασμό ή η συμβολή του κτηνιατρικού φαρμάκου στην αποτελεσματικότητα του εμβολιακού σχήματος ως συνόλου.
6. Η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται είναι η ποσότητα του προϊόντος που συνιστάται προς χρήση και η παρτίδα που χρησιμοποιείται για τη δοκιμή αποτελεσματικότητας λαμβάνεται από την παρτίδα ή τις παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στο μέρος 2 της αίτησης.
7. Εάν υπάρχει δήλωση συμβατότητας με άλλα κτηνιατρικά ανοσολογικά προϊόντα στη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, ερευνάται η αποτελεσματικότητα της συνένωσής τους. Αναφέρονται άλλες γνωστές αλληλεπιδράσεις με τυχόν άλλα κτηνιατρικά φάρμακα. Η παράλληλη ή η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να επιτρέπεται εάν υποστηρίζεται από τις κατάλληλες μελέτες.
8. Για διαγνωστικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται σε ζώα, ο αιτών πρέπει να υποδεικνύει πως πρέπει να ερμηνεύονται οι αντιδράσεις στο προϊόν.
9. Για εμβόλια με στόχο να καταστεί δυνατή η διάκριση μεταξύ εμβολιασμένων και προσβεβλημένων ζώων (ιχνηθητικά εμβόλια), εάν ο ισχυρισμός αποτελεσματικότητας βασίζεται σε *in vitro* διαγνωστικές δοκιμές, παρέχονται επαρκή στοιχεία σχετικά με τις διαγνωστικές δοκιμές για να καταστεί δυνατή η κατάλληλη αξιολόγηση των ισχυρισμών που έχουν σχέση με τις ιδιότητες του ιχνηθέτη.

B. Εργαστηριακά πειράματα

1. Καταρχήν, η επίδειξη αποτελεσματικότητας πραγματοποιείται κάτω από σωστά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με τεχνητή μόλυνση μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στο ζώο προορισμού, κάτω από τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης. Στο μέτρο του δυνατού, οι συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιείται η τεχνητή μόλυνση μιμούνται τις φυσικές συνθήκες μόλυνσης. Παρέχονται αναλυτικά στοιχεία σχετικά με το στέλεχος τεχνητής μόλυνσης και της συνάφειάς του.

Για ζώντα εμβόλια, χρησιμοποιούνται παρτίδες που περιέχουν τον ελάχιστο τίτλο ή δραστικότητα, εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία. Για άλλα προϊόντα, χρησιμοποιούνται παρτίδες με το ελάχιστο δραστικό περιεχόμενο, εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία.

2. Εάν είναι δυνατό, προσδιορίζεται και τεκμηριώνεται ο ανοσολογικός μηχανισμός (κυτταρικός/χημικός, τοπικός/γενικός, τάξεις ανοσοσφαιρίνης) ο οποίος ενεργοποιείται μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα προορισμού μέσω της συνιστώμενης οδού χορήγησης.

Γ. Πειράματα υπό φυσικές συνθήκες

1. Εκτός και αν αιτιολογείται, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών πειραμάτων συμπληρώνονται με στοιχεία από πειράματα υπό φυσικές συνθήκες, με τη χρήση παρτίδων αντιπροσωπευτικών για τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στην αίτηση για την χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στην ίδια μελέτη υπό φυσικές συνθήκες μπορούν να ερευνηθούν τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητα.
2. Αν τα εργαστηριακά πειράματα δεν μπορούν να στηρίξουν την αποτελεσματικότητα, η εκτέλεση μόνο πειραμάτων υπό φυσικές συνθήκες μπορεί να γίνει δεκτή.

ΜΕΡΟΣ 5: ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

Α. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο φάκελος των μελετών ασφάλειας και αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει εισαγωγή με τον ορισμό του θέματος και υποδεικνύει τις δοκιμές που διενεργήθηκαν σύμφωνα με τα μέρη 3 και 4, καθώς και περίληψη, με αναλυτικές παραπομπές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Η περίληψη αυτή περιέχει αντικειμενική εξέταση όλων των επιτευχθέντων αποτελεσμάτων και καταλήγει σε συμπέρασμα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Επισημαίνεται και εξετάζεται κάθε δοκιμή ή πείραμα.

Β. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε όλες τις μελέτες πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα:

1. μια περίληψη·
2. η ονομασία του φορέα που διενήργησε τις μελέτες·
3. λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο το οποίο να περιλαμβάνει περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία ως προς τα είδη ή τις ράτσες των ζώων, τις κατηγορίες ζώων, του τόπου από όπου αυτά ελήφθησαν, την ταυτοποίηση και τον αριθμό των ζώων, τις συνθήκες κάτω από τις οποίες εκτράφηκαν και διετράφησαν (αναφέροντας μεταξύ άλλων και αν ήταν απαλλαγμένα από προσδιορισμένους παθογόνους παράγοντες ή/και προσδιορισμένα αντισώματα, τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχαν οι ζωοτροφές), τη δόση, την οδό, το χρονοδιάγραμμα και τις ημερομηνίες χορήγησης και την περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών στατιστικών μεθόδων·
4. στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε ψευδοφάρμακο ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε θεραπεία·
5. στην περίπτωση ζώων που υποβλήθηκαν σε αγωγή και, αν ενδείκνυται, εάν έλαβαν το προϊόν δοκιμής ή άλλο εγκεκριμένο στην Κοινότητα προϊόν·
6. κάθε γενική ή επιμέρους παρατήρηση και τα επιτευχθέντα αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις), ευνοϊκά ή δυσμενή. Τα στοιχεία περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να αξιολογηθούν επισταμένως, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συντάκτη. Τα ανεπεξέργαστα στοιχεία παρουσιάζονται σε μορφή πινάκων. Τα αποτελέσματα, εν είδει επεξηγήσεως και απεικόνισεως, μπορούν να συνοδεύονται από αναπαραγωγές στοιχείων καταγραφής, μικροφωτογραφίες, κ.λπ.·
7. η φύση, η συχνότητα και η διάρκεια παρατηρηθεισών παρενεργειών·
8. ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρώιμα από τις μελέτες και οι λόγοι για την απόσυρση αυτή·
9. στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις διακυμάνσεις των στοιχείων·
10. η εμφάνιση και η πορεία τυχόν παρεμπίπτουσας ασθένειας·
11. κάθε λεπτομέρεια σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν), η χορήγηση των οποίων ήταν αναγκαία κατά την πορεία της μελέτης·
12. αντικειμενική εξέταση των επιτευχθέντων αποτελεσμάτων, που καταλήγει σε συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Τα στοιχεία που αφορούν τις μελέτες υπό φυσικές συνθήκες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή για να μπορεί να γίνει αντικειμενική κρίση επ' αυτών. Πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. μια περίληψη·
2. το όνομα, τη διεύθυνση, το λειτούργημα και τα προσόντα του αρμόδιου ερευνητή·
3. τον τόπο και την ημερομηνία χορήγησης, τον κωδικό ταυτότητας που μπορεί να συνδέεται με το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου του (των) ζώου(-ων)·
4. λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου δοκιμής με περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία για την οδό χορήγησης, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, τις κατηγορίες των ζώων, τη διάρκεια της παρακολούθησης, την ορολογική ανταπόκριση και άλλες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα μετά τη χορήγηση·
5. στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε ψευδοφάρμακο ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε θεραπεία·
6. ταυτοποίηση των υποβληθέντων σε αγωγή ζώων και των ζώων-μαρτύρων (συλλογική ή ατομική, κατά περίπτωση), όπως είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση·
7. σύντομη περιγραφή της μεθόδου εκτροφής και διατροφής, αναφέροντας τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχαν οι ζωοτροφές·
8. όλα τα στοιχεία για παρατηρήσεις, αποδόσεις και αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπική απόκλιση)· παρέχονται ατομικά στοιχεία, όταν οι δοκιμές και οι μετρήσεις διεξάγονται σε άτομα·
9. όλες οι παρατηρήσεις και τα αποτελέσματα των μελετών, ευνοϊκά ή δυσμενή, με πλήρη αναφορά των παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστηριότητας που απαιτούνται για την αξιολόγηση του προϊόντος· οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές πρέπει να προσδιορίζονται και να επεξηγείται η σημαντικότητα τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα·
10. επιδράσεις στις επιδόσεις των ζώων·
11. ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρώιμα από τις μελέτες και οι λόγοι για την απόσυρση αυτή·
12. η φύση, η συχνότητα και η διάρκεια παρατηρηθεισών παρενεργειών·
13. η εμφάνιση και η πορεία τυχόν παρεμπόπτουσας ασθένειας·
14. κάθε λεπτομέρεια σχετική με κτηνιατρικά φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν) που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης· λεπτομέρειες για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις·
15. αντικειμενική εξέταση των επιτευχθέντων αποτελεσμάτων, που καταλήγει σε συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

ΜΕΡΟΣ 6: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στην περίληψη που μνημονεύεται στο μέρος 1 παρατίθενται λεπτομερώς, ενώ παρέχονται και αντίγραφα.

ΤΙΤΛΟΣ III

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

1. Γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα

Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 13 (γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα) περιέχουν τα στοιχεία που αναφέρονται στα μέρη 1 και 2 του τίτλου I του παρόντος παραρτήματος μαζί με εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου και τα στοιχεία που καταδεικνύουν ότι το προϊόν έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακευτική μορφή, όπως το φάρμακο αναφοράς, καθώς και τα στοιχεία που καταδεικνύουν τη βιο-ισοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς. Εάν το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς είναι βιολογικό φάρμακο, πληρούνται οι απαιτήσεις που αναφέρονται στο τμήμα 2 για παρεμφερή κτηνιατρικά φάρμακα.

Για τα γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα, οι αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα επικεντρώνονται ειδικότερα στα ακόλουθα στοιχεία:

- τους λόγους για τον ισχυρισμό της ουσιαστικής ομοιότητας·
- σύνοψη των προσμίξεων που περιέχονται σε παρτίδες της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) καθώς και του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος (και, όπου χρειάζεται, τα προϊόντα αποσύνθεσης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης) όπως προτείνονται για χρήση στο προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία μαζί με μια αξιολόγηση αυτών των προσμίξεων·
- αξιολόγηση των μελετών βιο-ισοδυναμίας ή αιτιολόγηση του γεγονότος ότι οι μελέτες δεν πραγματοποιήθηκαν με παραπομπή στις καθιερωμένες οδηγίες·
- κατά περίπτωση, ο αιτών παρέχει συμπληρωματικά στοιχεία για να αποδείξει την ισοδυναμία των ιδιοτήτων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της αντίστοιχης εγκεκριμένης δραστικής ουσίας· στα στοιχεία αυτά περιλαμβάνονται αποδείξεις ότι δεν έχουν μεταβληθεί οι φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της θεραπευτικής ποσότητας ή/και η τοξικότητα, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας/αποτελεσματικότητας.

Κάθε ισχυρισμός στη σύνοψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που δεν είναι γνωστός ή δεν τεκμαίρεται από τις ιδιότητες του φαρμακευτικού προϊόντος ή/και τη θεραπευτική ομάδα του εξετάζεται στις μη κλινικές/κλινικές επισκοπήσεις/συνόψεις και τεκμηριώνεται με δημοσιευμένη βιβλιογραφία ή/και συμπληρωματικές μελέτες.

Για γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για χορήγηση μέσω ενδομυϊκής, υποδερμικής ή διαδερμικής οδού, παρέχονται τα ακόλουθα συμπληρωματικά στοιχεία:

- απόδειξη ισοδύναμης ή διαφορετικής απομάκρυνσης καταλοίπων από το σημείο χορήγησης, η οποία μπορεί να αιτιολογηθεί με τις κατάλληλες μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων·
- απόδειξη της ανοχής του ζώου προορισμού στο σημείο χορήγησης, που μπορεί να αιτιολογηθεί με τις κατάλληλες μελέτες σχετικά με την ανοχή του ζώου προορισμού.

2. Παρεμφερή βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα

Σύμφωνα με το άρθρο 13 παράγραφος 4, εάν ένα βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο είναι παρεμφερές με βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς δεν πληροί τους όρους που αναφέρονται στον ορισμό για τα γενόσημα φάρμακα, οι πληροφορίες που παρέχονται δεν περιορίζονται στα μέρη 1 και 2 (φαρμακολογικά, χημικά και βιολογικά στοιχεία), αλλά συμπληρώνονται με στοιχεία σχετικά με τη βιο-ισοδυναμία και τη βιοδιαθεσιμότητα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, παρέχονται επιπρόσθετα στοιχεία ιδίως σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

- Ο τύπος και ο όγκος των συμπληρωματικών στοιχείων (δηλαδή τοξικολογικών και άλλων μελετών ασφάλειας και κατάλληλων κλινικών μελετών) καθορίζεται κατά περίπτωση σύμφωνα με τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές.
- Λόγω της πολυμορφίας των κτηνιατρικών φαρμάκων, η αρμόδια αρχή καθορίζει τις αναγκαίες μελέτες που προβλέπονται στα μέρη 3 και 4, λαμβάνοντας υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε επιμέρους βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου.

Οι γενικές αρχές που πρέπει να εφαρμόζονται καλύπτονται από κατευθυντήρια γραμμή η οποία εκδίδεται από τον Οργανισμό, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του εν λόγω βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Εάν το βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς, έχει περισσότερες από μία ενδείξεις, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου για το οποίο υπάρχουν ισχυρισμοί ότι είναι παρεμφερές αιτιολογείται ή, αν χρειάζεται, αποδεικνύεται ξεχωριστά για κάθε μία από τις ισχυριζόμενες ενδείξεις.

3. Παγιωμένη κτηνιατρική χρήση

Για κτηνιατρικά φάρμακα των οποίων η δραστική ουσία ή ουσίες έχουν “παγιωμένη κτηνιατρική χρήση” όπως αναφέρεται στο άρθρο 13α, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας, ισχύουν οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες.

Οι αιτών υποβάλλει τα μέρη 1 και 2 όπως περιγράφεται στον τίτλο I του παρόντος παραρτήματος.

Για τα μέρη 3 και 4, όλες οι πτυχές της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας εξετάζονται από αναλυτική επιστημονική βιβλιογραφία.

Οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες ισχύουν για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης κτηνιατρικής χρήσης:

3.1. Οι ακόλουθοι παράγοντες λαμβάνονται υπόψη για να τεκμηριωθεί η καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμάκων:

- α) ο χρόνος κατά τον οποίο χρησιμοποιείται μια δραστική ουσία,
- β) ποσοτικές πτυχές της χρήσης της δραστικής ουσίας,
- γ) ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος για τη χρήση της δραστικής ουσίας (που αντικατοπτρίζεται στη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και
- δ) η συνεκτικότητα των επιστημονικών αξιολογήσεων.

Μπορεί να χρειάζονται διαφορετικές χρονικές περιόδους για τη βεβαίωση της καθιερωμένης χρήσης διαφορετικών ουσιών. Σε κάθε περίπτωση, ωστόσο, η χρονική περίοδος που απαιτείται για τη βεβαίωση της καθιερωμένης κτηνιατρικής χρήσης ενός συστατικού ενός φαρμακευτικού προϊόντος δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μια δεκαετία από την πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της ουσίας αυτής ως κτηνιατρικού φαρμάκου στην Κοινότητα.

3.2. Η τεκμηρίωση που υποβάλλεται από τον αιτούντα καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας του προϊόντος για την προτεινόμενη ένδειξη των ειδών προορισμού με τη χρήση της προτεινόμενης οδού χορήγησης και της δοσολογίας. Πρέπει να περιλαμβάνει ή να αναφέρεται σε μια ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, λαμβάνοντας υπόψη μελέτες πριν και μετά από την κυκλοφορία και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία που θα αφορά την εμπειρία με τη μορφή επιδημιολογικών μελετών και, ιδιαίτερα, συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών. Κοινοποιούνται όλα τα έγγραφα τεκμηρίωσης, τόσο ευνοϊκά όσο και δυσμενή. Όσον αφορά τις διατάξεις για την “καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση” είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταστεί σαφές ότι οι “βιβλιογραφικές παραπομπές” σε άλλες πηγές στοιχείων (μελέτες μετά την κυκλοφορία στην αγορά, επιδημιολογικές μελέτες, κ.λπ.), και όχι απλώς τα στοιχεία σχετικά με δοκιμές και δοκιμασίες, μπορούν να χρησιμεύσουν ως έγκυρα αποδεικτικά στοιχεία της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός προϊόντος εάν μια αίτηση εξηγήσει και αιτιολογήσει ικανοποιητικά τη χρήση αυτών των πηγών πληροφοριών.

- 3.3. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε τυχόν ελλείψεις πληροφορίες και πρέπει να αιτιολογείται για την απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας ακόμη και αν λείπουν ορισμένες μελέτες.
- 3.4. Οι αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα πρέπει να εξηγούν την καταλληλότητα των στοιχείων που υποβάλλονται και τα οποία αφορούν ένα προϊόν διαφορετικό από το προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία στην αγορά. Διατυπώνεται κρίση σχετικά με το εάν το εξεταζόμενο προϊόν μπορεί να θεωρηθεί παρόμοιο με το προϊόν για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση άδειας κυκλοφορίας, ανεξάρτητα από τις υπάρχουσες διαφορές.
- 3.5. Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά με άλλα προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά έχει ιδιαίτερη σημασία και οι αιτούντες πρέπει να δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στο ζήτημα αυτό.

4. Συνδυασμός κτηνιατρικών φαρμάκων

Για αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 13β, υποβάλλεται φακέλος που περιέχει τα μέρη 1, 2, 3 και 4 για τη σύνθεση κτηνιατρικού φαρμάκου. Δεν χρειάζεται να υποβληθούν μελέτες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα κάθε δραστικής ουσίας. Ωστόσο, είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν πληροφορίες σχετικά με τις επιμέρους ουσίες στην αίτηση για ένα σταθερό συνδυασμό. Η υποβολή στοιχείων για κάθε επιμέρους δραστική ουσία, σε συνδυασμό με τις απαιτούμενες μελέτες ασφαλείας του χρήστη, τις μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων και τις κλινικές μελέτες σχετικά με το προϊόν σταθερού συνδυασμού, μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλη αιτιολόγηση για την παράλειψη στοιχείων σχετικά με το συνδυασμένο φάρμακο, για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων και για την αποφυγή άσκοπων δοκιμών σε ζώα, εκτός και αν υπάρχουν υποψίες αλληλεπίδρασης με συνέπεια την αύξηση της τοξικότητας. Κατά περίπτωση, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους τόπους παρασκευής και την αξιολόγηση ασφαλείας αυτοφυών παραγόντων.

5. Αιτήσεις ενημερωμένης συναίνεσης

Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 13γ περιέχουν τα στοιχεία που περιγράφονται στο μέρος 1 του τίτλου 1 του παρόντος παραρτήματος, με την προϋπόθεση ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας για το πρωτότυπο κτηνιατρικό φάρμακο έχει δώσει τη συγκάταξή του στον αιτούντα να αναφέρεται στο περιεχόμενο των μερών 2, 3 και 4 του φακέλου του εν λόγω προϊόντος. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να υποβληθούν αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

6. Τεκμηρίωση για αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις

Άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγηθεί κάτω από ορισμένες ειδικές υποχρεώσεις που απαιτούν από τον αιτούντα να εισαγάγει ειδικές διαδικασίες, ιδίως όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού προϊόντος, όταν, όπως προβλέπεται στο άρθρο 26 παράγραφος 3 της παρούσας οδηγίας, ο αιτών μπορεί να επιδείξει ότι είναι σε θέση να υποβάλλει περιεκτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

Ο προσδιορισμός των ουσιαστικών απαιτήσεων για όλες τις αιτήσεις που αναφέρονται στο παρόν τμήμα υπόκεινται σε κατευθυντήριες γραμμές που εγκρίνονται από τον Οργανισμό.

7. Μεικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας

Οι μεικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας είναι αιτήσεις στις οποίες τα μέρη 3 ή/και 4 του φακέλου αποτελούνται από μελέτες ασφαλείας και αποτελεσματικότητας που διενεργήθηκαν από τον αιτούντα καθώς και βιβλιογραφικές παραπομπές. Όλα τα άλλα μέρη είναι σύμφωνα με τη δομή που περιγράφεται στο μέρος I του τίτλου I του παρόντος παραρτήματος. Η αρμόδια αρχή αποδέχεται την προτεινόμενη μορφή που υποβάλλει ο αιτών, κρίνοντας κατά περίπτωση.

ΤΙΤΛΟΣ IV

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Στο παρόν μέρος καθορίζονται οι ειδικές απαιτήσεις για τα ταυτοποιημένα κτηνιατρικά φάρμακα σε σχέση με τη φύση των δραστικών ουσιών που περιέχουν.

1. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

A. ΚΥΡΙΟ ΑΡΧΕΙΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

Για ειδικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις του τίτλου II μέρος 2 τμήμα Γ σχετικά με τις δραστικές ουσίες, εισήχθη η έννοια του κύριου αρχείου αντιγόνου εμβολίου.

Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου σημαίνει ένα ανεξάρτητο μέρος του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλιο, το οποίο περιέχει όλες τις σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα για κάθε μία από τις δραστικές ουσίες, που αποτελούν μέρος του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου. Το ανεξάρτητο τμήμα μπορεί να είναι κοινό για ένα ή περισσότερα μονοσθενή ή/και συνδυασμένα εμβόλια που υποβάλλονται από τον ίδιο αιτούντα ή κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Οι επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές για την υποβολή και την αξιολόγηση του κύριου αρχείου αντιγόνου εμβολίου εγκρίνονται από τον Οργανισμό. Η διαδικασία για την υποβολή και την αξιολόγηση του κύριου αρχείου αντιγόνου εμβολίου ακολουθεί τις οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή με τίτλο "Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση", τόμος 6B, ανακοίνωση για τους αιτούντες.

B. ΦΑΚΕΛΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

Για ορισμένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα (αφθώδης πυρετός, γρίπη των πτηνών και καταρροϊκός πυρετός των προβάτων) και κατά παρέκκλιση των διατάξεων του τίτλου II μέρος 2 τμήμα Γ σχετικά με τις δραστικές ουσίες, εισήχθη η έννοια του φακέλου πολλαπλών στελεχών.

Ο φάκελος πολλαπλών στελεχών σημαίνει επιμέρους φάκελο που περιέχει τα σχετικά στοιχεία για μια ενιαία και ενδεδειγμένη επιστημονική αξιολόγηση των διαφόρων εκδοχών στελεχών ή συνδυασμών στελεχών που επιτρέπουν την έγκριση εμβολίων ενάντια σε μεταβλητούς από πλευράς αντιγόνου ιούς.

Οι επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές για την υποβολή και την αξιολόγηση του φακέλου πολλαπλών στελεχών εγκρίνονται από τον Οργανισμό. Η διαδικασία για την υποβολή και την αξιολόγηση του φακέλου πολλαπλών στελεχών ακολουθεί τις οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή με τίτλο "Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση", τόμος 6B, ανακοίνωση για τους αιτούντες.

2. ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Το παρόν τμήμα ορίζει ειδικές διατάξεις για την εφαρμογή του τίτλου I μέρος 2 και 3 στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα όπως ορίζονται στο άρθρο 1 παράγραφος 8.

Μέρος 2

Οι διατάξεις του μέρους 2 ισχύουν για τα έγγραφα που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 18 στην απλουστευμένη καταχώριση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων όπως αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1 καθώς και στα έγγραφα για την άδεια κυκλοφορίας λοιπών ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων όπως αναφέρονται στο άρθρο 19 παράγραφος 1 με τις ακόλουθες τροποποιήσεις.

α) Ορολογία

Η λατινική ονομασία της ομοιοπαθητικής πηγής που περιγράφεται στο φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να είναι σύμφωνος με το λατινικό τίτλο της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* ή, εάν δεν υπάρχει, μιας επίσημης φαρμακοποιίας κράτους μέλους. Όταν χρειάζεται, πρέπει να παρέχονται η (οι) παραδοσιακή(-ές) ονομασία(-ες) που χρησιμοποιούνται στο κάθε κράτος μέλος.

β) Έλεγχος των αρχικών υλικών

Τα αναλυτικά στοιχεία για τα έγγραφα σχετικά με τα αρχικά υλικά, δηλαδή όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται περιλαμβανομένων των πρώτων υλών και των ενδιάμεσων υλικών μέχρι και την τελική διάλυση που πρέπει να ενσωματωθεί στο τελικό ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο, τα οποία συνοδεύουν την αίτηση, πρέπει να συμπληρώνονται με πρόσθετα στοιχεία σχετικά με την ομοιοπαθητική πηγή.

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να ισχύουν για όλα τα αρχικά υλικά και τις πρώτες ύλες καθώς και τις ενδιάμεσες βαθμίδες της διαδικασίας παρασκευής μέχρι και την τελική αραίωση που πρέπει να ενσωματωθεί στο τελικό ομοιοπαθητικό φάρμακο. Εάν υπάρχει τοξικό συστατικό, αυτό πρέπει να ελέγχεται, εάν είναι δυνατό, στην τελική αραίωση. Ωστόσο, εάν αυτό δεν είναι δυνατό λόγω της υψηλής αραίωσης, το τοξικό συστατικό ελέγχεται κανονικά σε ωριότερο στάδιο. Κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής από τα αρχικά υλικά μέχρι και την τελική αραίωση που πρέπει να ενσωματωθεί στο τελικό προϊόν πρέπει να περιγράφεται πλήρως.

Εάν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραίωσης πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ομοιοπαθητικές μεθόδους παρασκευής που ορίζονται στη σχετική μονογραφία της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* ή, εάν δεν υπάρχει, σε επίσημη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

γ) *Δοκιμές ελέγχου του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος*

Οι γενικές απαιτήσεις ποιότητας ισχύουν για τα ομοιοπαθητικά τελικά κτηνιατρικά φάρμακα. Κάθε εξαίρεση θα πρέπει να αιτιολογείται δεόντως από τον αιτούντα.

Διενεργείται ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός όλων των τοξικολογικά σχετικών συστατικών. Εάν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή/και ο ποσοτικός προσδιορισμός όλων των τοξικολογικά σχετικών συστατικών, π.χ. λόγω της αραίωσής τους στο τελικό φαρμακευτικό προϊόν, η ποιότητα πρέπει να αποδεικνύεται με την πλήρη επικύρωση της διεργασίας παρασκευής και αραίωσης.

δ) *Δοκιμές σταθερότητας*

Η σταθερότητα του τελικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποδεικνύεται. Τα δεδομένα σταθερότητας από τις ομοιοπαθητικές πηγές μπορούν γενικά να μεταφερθούν στις αραιώσεις/συμπυκνώσεις που προέρχονται από αυτές. Εάν δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή ο ποσοτικός προσδιορισμός της δραστικής ουσίας λόγω του βαθμού αραίωσης μπορούν να ληφθούν υπόψη τα δεδομένα σταθερότητας της φαρμακευτικής μορφής.

Μέρος 3

Οι διατάξεις του μέρους 3 ισχύουν για την απλουστευμένη καταχώριση των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1 της παρούσας οδηγίας με την ακόλουθη προδιαγραφή, με την επιφύλαξη των διατάξεων του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 για ουσίες που περιλαμβάνονται σε ομοιοπαθητικές πηγές που προορίζονται για χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων.

Τυχόν ελλείψεις πληροφοριών πρέπει να αιτιολογούνται, π.χ. πρέπει να αιτιολογείται ο λόγος για τον οποίο μπορεί να στηριχθεί η απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας ακόμη και αν λείπουν ορισμένες μελέτες.»
