

Το έγγραφο αυτό συνιστά βοήθημα τεκμηρίωσης και δεν δεσμεύει τα κοινοτικά όργανα

► **B** ΟΔΗΓΙΑ 2001/82/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
της 6ης Νοεμβρίου 2001
περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα
(ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 1)

Τροποποιείται από:

		Επίσημη Εφημερίδα		
		αριθ.	σελίδα	ημερομηνία
► <u>M1</u>	Οδηγία 2004/28/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 31ης Μαρτίου 2004	L 136	58	30.4.2004
► <u>M2</u>	Οδηγία 2009/9/ΕΚ της Επιτροπής της 10ης Φεβρουαρίου 2009	L 44	10	14.2.2009
► <u>M3</u>	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6ης Μαΐου 2009	L 152	11	16.6.2009
► <u>M4</u>	Οδηγία 2009/53/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 18ης Ιουνίου 2009	L 168	33	30.6.2009
► <u>M5</u>	Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 596/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 18ης Ιουνίου 2009	L 188	14	18.7.2009



**ΟΔΗΓΙΑ 2001/82/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ
ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ**

της 6ης Νοεμβρίου 2001

περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα

ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 95,

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής ⁽¹⁾,

Ενεργώντας σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης ⁽²⁾,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Η οδηγία 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 28ης Σεπτεμβρίου 1981, περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα ⁽³⁾ η οδηγία 81/852/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 28ης Σεπτεμβρίου 1981, περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα αναλυτικά, φαρμακοτοξικολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στον τομέα του ελέγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ⁽⁴⁾. Η οδηγία 90/677/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 13ης Δεκεμβρίου 1990 για την επέκταση του πεδίου εφαρμογής της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα και την πρόβλεψη πρόσθετων διατάξεων για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα ⁽⁵⁾. Η οδηγία 92/74/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 1992 για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και τη θέσπιση συμπληρωματικών διατάξεων για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα ⁽⁶⁾, έχουν τροποποιηθεί επανειλημμένα και κατά τρόπο ουσιαστικό. Είναι, ως εκ τούτου, σκόπιμη, για λόγους σαφήνειας και εξορθολογισμού, η κωδικοποίηση των εν λόγω οδηγιών σε ένα ενιαίο κείμενο.
- (2) Κάθε ρύθμιση στον τομέα της παραγωγής και της διαθέσεως των κτηνιατρικών φαρμάκων πρέπει να έχει ως κύριο στόχο τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας.
- (3) Πάντως, ο σκοπός αυτός πρέπει να επιτευχθεί με μέσα που να μην μπορούν να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη της βιομηχανίας και την εμπορία των φαρμάκων μέσα στην Κοινότητα.
- (4) Στο μέτρο που τα κράτη μέλη διαθέτουν ήδη ορισμένες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις σχετικές με τα κτηνιατρικά φάρμακα, οι διατάξεις αυτές παρουσιάζουν αποκλίσεις ως προς ουσιαστικές αρχές, έχοντας ως αποτέλεσμα την παρακώλυση των συναλλαγών των φαρμάκων στην Κοινότητα και, κατά συνέπεια, άμεση επίπτωση στη δημιουργία και λειτουργία της εσωτερικής αγοράς.

⁽¹⁾ ΕΕ C 75 της 15.3.2000, σ. 11.

⁽²⁾ Γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 3ης Ιουλίου 2001 (δεν δημοσιεύθηκε ακόμα στην Επίσημη Εφημερίδα) και απόφαση του Συμβουλίου της 27ης Σεπτεμβρίου 2001.

⁽³⁾ ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2000/37/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10.6.2000, σ. 25).

⁽⁴⁾ ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 16· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/104/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 3 της 6.1.2000, σ.18).

⁽⁵⁾ ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 26.

⁽⁶⁾ ΕΕ L 297 της 13.10.1992, σ. 12.

▼B

- (5) Κατά συνέπεια, πρέπει να εξαλειφθούν τα εμπόδια αυτά και ότι για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος είναι αναγκαία η προσέγγιση των σχετικών διατάξεων.
- (6) Είναι αναγκαίο, από άποψη δημόσιας υγείας και ελεύθερης διακίνησης των κτηνιατρικών φαρμάκων, οι αρμόδιες αρχές να διαθέτουν όλα τα χρήσιμα πληροφοριακά στοιχεία για τα επιτρεπόμενα κτηνιατρικά φάρμακα, υπό μορφή εγκεκριμένης συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών των προϊόντων.
- (7) Με εξαίρεση τα φάρμακα που υπόκεινται στην κεντρική κοινοτική διαδικασία εγκρίσεως που προβλέπεται από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου της 22ας Ιουλίου 1993 για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων ⁽¹⁾, η άδεια για την κυκλοφορία κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά που εκδίδεται από την αρμόδια αρχή κράτους μέλους πρέπει κατ' αρχήν να αναγνωρίζεται από τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να δημιουργήσει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή και για το περιβάλλον. Σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ των κρατών μελών ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα κτηνιατρικού φαρμάκου, πρέπει να πραγματοποιείται από την επιτροπή κτηνιατρικών και φαρμακευτικών προϊόντων, που λειτουργεί στα πλαίσια του ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων, επιστημονική αξιολόγηση του θέματος σε κοινοτικό επίπεδο προκειμένου να εκδοθεί ενιαία απόφαση σχετικά με τα σημεία της διαφωνίας, η οποία είναι δεσμευτική για τα οικεία κράτη μέλη. Η απόφαση αυτή πρέπει να λαμβάνεται με ταχεία διαδικασία που διασφαλίζει τη στενή συνεργασία μεταξύ της Επιτροπής και των κρατών μελών.
- (8) Για το σκοπό αυτό, πρέπει να συσταθεί μία επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων υπαγόμενη στον ευρωπαϊκό οργανισμό για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που συνεστήθη από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.
- (9) Η παρούσα οδηγία αποτελεί μια μόνο φάση στην πραγματοποίηση του στόχου της ελεύθερης κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμάκων. Προς το σκοπό αυτό, νέα μέτρα θα αποδειχθούν αναγκαία, λαμβάνοντας υπόψη την εμπειρία που θα αποκτηθεί, ιδίως στα πλαίσια της ανωτέρω επιτροπής κτηνιατρικών φαρμάκων, με σκοπό την εξάλειψη των εμποδίων στην ελεύθερη κυκλοφορία τα οποία υπάρχουν ακόμη.
- (10) Οι φαρμακούχες ζωοτροφές δεν εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας οδηγίας, αλλά είναι αναγκαίο, για λόγους τόσο δημόσιας υγείας όσο και οικονομικούς, να απαγορευθεί η χρησιμοποίηση μη επιτρεπόμενων φαρμάκων για την παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών.
- (11) Οι έννοιες της «βλαβερότητας» και «θεραπευτικής δράσεως», μπορούν να εξετασθούν μόνο σε αμοιβαία σχέση και έχουν σχετική μόνο σημασία που εκτιμάται σε συνάρτηση με την πρόοδο της επιστήμης και λαμβανομένου υπόψη του προορισμού του φαρμάκου· τα δικαιολογητικά και τα πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να καθιστούν έκδηλο ότι η θετική επίδραση της αποτελεσματικότητας υπερισχύει των πιθανών κινδύνων. Σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, η αίτηση πρέπει να απορρίπτεται.
- (12) Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά δεν πρέπει να χορηγείται όταν το φάρμακο υστερεί σε θεραπευτική δράση ή δεν είναι επαρκώς

⁽¹⁾ ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1. κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 649/98 της Επιτροπής (ΕΕ L 88 της 24.3.1998, σ. 7).

▼ B

δικαιολογημένη και ως θεραπευτική δράση πρέπει να νοείται η δράση την οποία υπόσχεται ο παρασκευαστής.

- (13) Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά δεν πρέπει να χορηγείται ούτε στην περίπτωση που ο υποδεικνυόμενος χρόνος αναμονής δεν επαρκεί για να εκλείψουν οι κίνδυνοι τους οποίους παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για την υγεία.
- (14) Πριν χορηγηθεί άδεια για τη διάθεση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά, ο παρασκευαστής πρέπει να αποδείξει ότι μπορεί να επιτύχει σταθερό επίπεδο ποιότητας σε όλες τις παρτίδες παραγωγής.
- (15) Οι αρμόδιες αρχές πρέπει επίσης να είναι σε θέση να απαγορεύουν τη χρήση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου όταν οι ανοσολογικές αντιδράσεις των ζώων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία παρεμποδίζουν τη λειτουργία εθνικού ή κοινοτικού προγράμματος για τη διάγνωση, την εξάλειψη, ή τον έλεγχο των ζωικών ασθενειών.
- (16) Θα πρέπει κατά προτεραιότητα να παρασχεθεί στους χρήστες των ομοιοπαθητικών φαρμάκων μια ένδειξη που να τονίζει σαφώς τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα και να τους δίδονται επαρκείς εγγυήσεις ως προς το αβλαβές και την ποιότητά τους.
- (17) Πρέπει να εναρμονιστούν οι κανόνες σχετικά με την παρασκευή, τον έλεγχο και τις επιθεωρήσεις των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων ώστε να είναι δυνατή η κυκλοφορία σε όλη την Κοινότητα ασφαλών και καλής ποιότητας φαρμάκων.
- (18) Λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, όπως η πολύ χαμηλή περιεκτικότητά τους σε δραστικές ουσίες και η δυσκολία εφαρμογής σ' αυτά της συμβατικής στατιστικής μεθοδολογίας σχετικά με τις κλινικές δοκιμές, φαίνεται προτιμότερο να προβλεφθεί μια ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης για τα παραδοσιακά ομοιοπαθητικά φάρμακα, που κυκλοφορούν στην αγορά χωρίς θεραπευτική ένδειξη, με φαρμακευτική μορφή και σε δοσολογία που δεν παρουσιάζει κίνδυνο για τα ζώα.
- (19) Για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά με θεραπευτικές ενδείξεις ή υπό μορφή που ενδέχεται να παρουσιάζει κινδύνους σε σχέση με το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα, πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις κανόνες αδειας κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμάκων. Εντούτοις, τα κράτη μέλη πρέπει να μπορούν να εφαρμόζουν ιδιαίτερους κανόνες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των δοκιμών που αποβλέπουν στην εξακρίβωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών που προορίζονται για τα κατοικίδια ζώα και τα εξωτικά είδη ζώων, υπό την προϋπόθεση ότι θα τους κοινοποιούν στην Επιτροπή.
- (20) Για την καλύτερη προστασία της υγείας του ανθρώπου και των ζώων, και προς αποφυγή της άσκοπης επανάληψης εργασιών κατά την εξέταση αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου, τα κράτη μέλη πρέπει να καταρτίζουν συστηματικά εκθέσεις αξιολόγησης για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο που εγκρίνουν και να τις ανταλλάσσουν εφόσον αυτό ζητείται· περαιτέρω, ένα κράτος μέλος πρέπει να μπορεί να αναστέλλει την εξέταση αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου που βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος με προοπτική να αναγνωρίσει την απόφαση στην οποία πρόκειται να καταλήξει το τελευταίο αυτό κράτος μέλος.
- (21) Για να διευκολυνθεί η κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμάκων και για να αποφευχθεί η επανάληψη σε ένα κράτος μέλος των ελέγχων που έγιναν ήδη σε άλλο κράτος μέλος, πρέπει να εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φάρμακα ελάχιστοι όροι παρασκευής και εισαγωγής προελεύσεως τρίτων χωρών και χορήγησης των αντιστοιχών αδειών.

▼ B

- (22) Πρέπει να διασφαλιστούν οι εγγυήσεις ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων που παρασκευάζονται στην Κοινότητα, και προς το σκοπό αυτόν, πρέπει να απαιτείται από τους παρασκευαστές να τηρούν τις αρχές της ορθής πρακτικής παρασκευής των φαρμάκων αυτών ανεξάρτητα από τον τελικό προορισμό των φαρμάκων αυτών.
- (23) Πρέπει να ληφθούν επίσης μέτρα για να διασφαλιστεί ότι οι διανομείς κτηνιατρικών φαρμάκων έχουν λάβει άδεια από τα κράτη μέλη και τηρούν κατάλληλα μητρώα.
- (24) Τα πρότυπα και τα πρωτόκολλα για την εκτέλεση των δοκιμασιών επί των κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία συνιστούν αποτελεσματικό μέσο για τον έλεγχο των φαρμάκων αυτών και, κατά συνέπεια, για την προστασία της δημόσιας υγείας, δύνανται να διευκολύνουν την κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμάκων με τη θέσπιση κοινών κανόνων για τη διεξαγωγή των δοκιμών και τη σύνταξη των φακέλων και επιτρέπουν στις αρμόδιες αρχές να αποφαίνονται με βάση ομοιόμορφες δοκιμασίες και σύμφωνα με κοινά κριτήρια.
- (25) Κρίνεται σκόπιμο να προσδιοριστούν σαφέστερα οι περιπτώσεις στις οποίες δεν χρειάζεται να υποβάλλονται τα αποτελέσματα φαρμακολογικών και τοξικολογικών κλινικών δοκιμών προκειμένου να δοθεί άδεια εμπορίας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου το οποίο είναι κατ' ουσία παρεμφερές με ένα νέο φάρμακο, και παράλληλα να εξασφαλίζεται ότι οι εταιρείες που παράγουν το νέο αυτό φάρμακο δεν τίθενται σε μειονεκτική θέση. Ωστόσο, πρέπει, για λόγους δημοσίου συμφέροντος, να μην επαναλαμβάνονται, χωρίς να υπάρχει απόλυτη ανάγκη, δοκιμές που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί σε ζώα.
- (26) Μετά την εγκαθίδρυση της εσωτερικής αγοράς, οι ειδικοί έλεγχοι για τη διασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων που εισάγονται από τρίτες χώρες είναι δυνατόν να καταργηθούν μόνο εφόσον η Κοινότητα προβεί στις κατάλληλες ρυθμίσεις προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι αναγκαίοι έλεγχοι διενεργούνται στη χώρα εξαγωγής.
- (27) Προκειμένου να εξασφαλισθεί ότι τα χρησιμοποιούμενα κτηνιατρικά φάρμακα είναι ασφαλή σε διαρκή βάση, απαιτείται συνεχής προσαρμογή των κοινοτικών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην επιστημονική και τεχνική πρόοδο.
- (28) Για την προστασία της δημόσιας υγείας είναι σκόπιμο να συγκεντρώνονται και να αξιολογούνται κατάλληλα στοιχεία σχετικά με τις παρενέργειες στον άνθρωπο που συνεπάγεται η χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων.
- (29) Τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την μείωση αποτελεσματικότητας των φαρμάκων.
- (30) Πέραν τούτου, η συγκέντρωση πληροφοριών για παρενέργειες οφειλόμενες σε μη προβλεπόμενη χρήση φαρμάκου, για έρευνες σχετικά με την καταλληλότητα του χρόνου αναμονής και για ενδεχόμενα περιβαλλοντικά προβλήματα δύναται να συμβάλει στη βελτίωση της τακτικής παρακολούθησης της ορθής χρήσης των κτηνιατρικών φαρμάκων.
- (31) Είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη οι αλλαγές που συνεπάγεται η διεθνής εναρμόνιση των ορισμών, της ορολογίας και των τεχνολογικών επιτευγμάτων στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.
- (32) Η εντεινόμενη χρήση ηλεκτρονικών μέσων επικοινωνίας για τη διαβίβαση πληροφοριών σχετικά με τις παρενέργειες κτηνιατρικών φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας επιτρέπει την ύπαρξη ενός ενιαίου κέντρου για την αναφορά των παρενεργειών ενώ, παράλληλα, εξασφαλίζει την πρόσβαση

▼ B

των αρμοδίων αρχών όλων των κρατών μελών στις εν λόγω πληροφορίες.

- (33) Είναι προς το συμφέρον της Κοινότητας να εξασφαλίσει την εναρμόνιση των συστημάτων κτηνιατρικής φαρμακοεπαγρύπνησης που εφαρμόζονται για φάρμακα εγκριθέντα με την κεντρική διαδικασία με εκείνα που αφορούν φάρμακα εγκριθέντα με άλλες διαδικασίες.
- (34) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να είναι υπεύθυνοι σε προληπτική βάση για τις διεξαγόμενες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που αφορούν τα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία έθεσαν σε κυκλοφορία.
- (35) Τα απαιτούμενα μέτρα για την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας θεσπίζονται σύμφωνα με την απόφαση 1999/468/ΕΚ του Συμβουλίου της 28ης Ιουνίου 1999 για τον καθορισμό των όρων άσκησης των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων που ανατίθενται στην Επιτροπή⁽¹⁾.
- (36) Προς βελτίωση της προστασίας της δημόσιας υγείας, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται ότι τα τρόφιμα για ανθρώπινη κατανάλωση δεν είναι δυνατόν να λαμβάνονται από ζώα που έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός αν έχει θεσπιστεί μέγιστο όριο καταλοίπων για το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο σύμφωνα με τις διατάξεις του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου της 26ης Ιουνίου 1990 για τη θέσπιση κοινοτικής διαδικασίας για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης⁽²⁾.
- (37) Η Επιτροπή πρέπει να εξουσιοδοτηθεί να θεσπίζει τις αναγκαίες τροποποιήσεις στο παράρτημα I για να το προσαρμόζει στην επιστημονική και την τεχνική πρόοδο.
- (38) Η παρούσα οδηγία δεν επηρεάζει τις υποχρεώσεις των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο των οδηγιών που αναφέρονται στο παράρτημα II, μέρος Β,

ΕΞΕΔΩΣΑΝ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

ΤΙΤΛΟΣ I

ΟΡΙΣΜΟΙ

Άρθρο 1

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας νοείται ως:

▼ M1

2. *Κτηνιατρικό φάρμακο:*

- α) κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών η οποία χαρακτηρίζεται ως έχουσα θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι ασθενειών ζώων, ή
- β) κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών η οποία δύναται να χρησιμοποιηθεί σε ζώα, με σκοπό είτε να αποκατασταθούν, να βελτιωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες ασκώντας φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση, είτε να πραγματοποιηθεί ιατρική διάγνωση.

⁽¹⁾ ΕΕ L 184 της 17.7.1999, σ. 23.

⁽²⁾ ΕΕ L 224 της 18.8.1990, σ. 1· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1274/2001 της Επιτροπής (ΕΕ L 175 της 28.6.2001, σ. 14).

▼ M1▼ B4. *Ουσία:*

κάθε ουσία ανεξαρτήτως προελεύσεως, που μπορεί να είναι:

— ανθρώπινη, όπως:

το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγα του ανθρώπινου αίματος,

— ζωική, όπως:

οι μικροοργανισμοί, ολόκληρα ζώα, τμήματα οργάνων, ζωικές εκκρίσεις, τοξίνες, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσματος, παράγωγα του αίματος,

— φυτική, όπως:

μικροοργανισμοί, φυτά, τμήματα φυτών, φυτικές εκκρίσεις, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσσεως,

— χημική, όπως:

χημικά στοιχεία, φυσικά, χημικές ύλες και χημικά προϊόντα λαμβανόμενα εκ μετατροπής και συνθέσεως.

5. *Πρόμειγμα για φαρμακούχες ζωοτροφές:*

κάθε κτηνιατρικό φάρμακο εκ των προτέρων παρασκευασμένο με σκοπό τη μεταγενέστερη παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών.

6. *Φαρμακούχες ζωοτροφές:*

κάθε μείγμα κτηνιατρικού φαρμάκου και ζωοτροφής που διατίθεται στην αγορά έτοιμο προς χρήση και προορίζεται να χορηγηθεί στα ζώα χωρίς άλλη επεξεργασία, λόγω των θεραπευτικών ή προληπτικών ιδιοτήτων του ή των άλλων ιδιοτήτων του φαρμάκου όπως αυτές αναφέρονται στο σημείο 2.

7. *Ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο:*

το κτηνιατρικό φάρμακο που χορηγείται στα ζώα με σκοπό την πρόκληση ενεργητικής ή παθητικής ανοσίας, ή τη διάγνωση του επιπέδου ανοσίας.

▼ M18. *Ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο:*

Κάθε κτηνιατρικό φάρμακο παρασκευαζόμενο από ουσίες καλούμενες «ομοιοπαθητικές πηγές» σύμφωνα με ομοιοπαθητική παρασκευαστική πρακτική που περιγράφεται από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, ελλείψει αυτής, από τις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επίσημα στα κράτη μέλη. Ένα ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο επιτρέπεται να περιέχει πλείονες δραστικές ουσίες.

9. *Χρόνος αναμονής:*

Η αναγκαία περίοδος μεταξύ της τελευταίας χορήγησης του κτηνιατρικού φαρμάκου σε ζώα υπό συνήθεις συνθήκες χρήσης και βάσει της παρούσας οδηγίας, και της παραγωγής τροφίμων από τα εν λόγω ζώα, ώστε να προστατεύεται η δημόσια υγεία δια της διασφάλισης ότι τα εν λόγω τρόφιμα δεν περιέχουν κατάλοιπα σε ποσότητες που υπερβαίνουν τα ανώτατα όρια για τα κατάλοιπα δραστικών ουσιών, που καθορίζονται κατ' εφαρμογήν του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90.

10. *Ανεπιθύμητη ενέργεια:*

Επιβλαβής και ανεπιθύμητη αντίδραση σε κτηνιατρικό φάρμακο η οποία εμφανίζεται σε δόσεις χρησιμοποιούμενες κανονικά στα ζώα για λόγους προφύλαξης, διάγνωσης ή θεραπείας ασθένειας ή για την αποκατάσταση, τη διόρθωση ή την τροποποίηση φυσιολογικής λειτουργίας.

▼ B11. *Παρενέργεια στον άνθρωπο:*

μια επιβλαβής και ανεπιθύμητη αντίδραση που εμφανίζεται στον άνθρωπο μετά την έκθεσή του σε κτηνιατρικό φάρμακο.

12. *Σοβαρή παρενέργεια:*

η παρενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, οδηγεί σε σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία/διαμαρτυρία διαπλάσεως, ή προκαλεί μόνιμα ή παρατεταμένα συμπτώματα στα υπό αγωγή ζώα.

13. *Απροσδόκητη παρενέργεια:*

η παρενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται στην περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

14. *Περιοδικές ενημερωμένες εκθέσεις για την ασφάλεια:*

οι περιοδικές ενημερωμένες εκθέσεις για την ασφάλεια που περιέχουν τα στοιχεία των αρχείων που αναφέρονται στο άρθρο 75.

15. *Μελέτες εποπτείας μετά τη θέση σε κυκλοφορία:*

οι φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σύμφωνα με τους όρους της αδείας κυκλοφορίας του προϊόντος, με σκοπό τον εντοπισμό και τη διερεύνηση κινδύνου για την ασφάλεια εγκριθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

16. *Μη προβλεπόμενη χρήση:*

η χρήση κτηνιατρικού φαρμάκου, η οποία δεν ανταποκρίνεται στην περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, ιδίως η κακή χρήση ή η σοβαρή κατάχρηση του προϊόντος.

17. *Χονδρεμπόριο κτηνιατρικών φαρμάκων:*

κάθε δραστηριότητα που περιλαμβάνει την αγορά, την πώληση, την εισαγωγή, ή εξαγωγή ή οποιαδήποτε άλλη εμπορική πράξη με αντικείμενο κτηνιατρικά φάρμακα, επί κέρδει ή μη, εξαιρουμένων:

- της προμήθειας, από παρασκευαστή, κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία έχει παρασκευάσει ο ίδιος,
- της λιανικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμάκων από πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται η άσκηση της δραστηριότητας αυτής σύμφωνα με το άρθρο 66.

▼ M117α. *Αντιπρόσωπος του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας:*

Πρόσωπο, κοινώς γνωστό ως τοπικός αντιπρόσωπος, που ορίζεται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για να τον εκπροσωπεί στο οικείο κράτος μέλος.

18. *Οργανισμός:*

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων που ιδρύθηκε με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (1).

19. *Κίνδυνοι συνδεδεμένοι με τη χρήση του προϊόντος:*

- κάθε κίνδυνος που συνδέεται με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου για την υγεία των ζώων ή των ανθρώπων,
- κάθε κίνδυνος ανεπιθύμητων επιπτώσεων στο περιβάλλον.

20. *Σχέση οφέλους/κινδύνου:*

Αξιολόγηση των θετικών θεραπευτικών επιδράσεων του κτηνιατρικού φαρμάκου σε σχέση με τους κινδύνους, όπως ορίζονται ανωτέρω.

(1) ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.

▼ M121. *Κτηνιατρική συνταγή:*

Κάθε συνταγή κτηνιατρικού φαρμάκου που χορηγείται από ειδικά εξουσιοδοτημένο επαγγελματία σύμφωνα με το εφαρμοστέο εθνικό δίκαιο.

22. *Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου:*

Η ονομασία, η οποία δύναται να είναι είτε επινοημένη ονομασία μη συγχεομένη με την κοινή ονομασία, είτε κοινή ή επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από εμπορικό σήμα ή την επωνυμία του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

23. *Κοινή ονομασία:*

Η διεθνής κοινή ονομασία που συνιστάται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, ή, ελλείψει αυτής, η συνήθης κοινή ονομασία.

24. *Δοσολογία του φαρμάκου:*

Η περιεκτικότητα σε δραστικές ουσίες, εκφρασμένη ποσοτικά ανά μονάδα δόσης, ανά μονάδα όγκου ή ανά μονάδα βάρους ανάλογα με τη μορφή δόσης.

25. *Στοιχειώδης συσκευασία:*

Ο περιέκτης ή κάθε άλλη μορφή συσκευασίας που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το φάρμακο.

26. *Εξωτερική συσκευασία:*

Η συσκευασία μέσα στην οποία τοποθετείται η στοιχειώδης συσκευασία.

27. *Επισήμανση:*

Οι ενδείξεις επί της εξωτερικής συσκευασίας ή επί της στοιχειώδους συσκευασίας.

28. *Φύλλο οδηγιών:*

Το ενημερωτικό έντυπο για το χρήστη, το οποίο συνοδεύει το φάρμακο.

▼ B

ΤΙΤΛΟΣ II

ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

▼ M1*Άρθρο 2*

1. Η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται στα κτηνιατρικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των προμειγμάτων για φαρμακούχες ζωοτροφές, που προορίζονται να διατεθούν στην αγορά στα κράτη μέλη και τα οποία παρασκευάζονται βιομηχανικώς ή με μέθοδο που περιλαμβάνει βιομηχανική διαδικασία.

2. Σε περιπτώσεις αμφιβολίας, όταν, λαμβάνοντας υπόψη το σύνολο των χαρακτηριστικών του, ένα προϊόν εμπίπτει ενδεχομένως στον ορισμό του «κτηνιατρικού φαρμάκου» και στον ορισμό προϊόντος που διέπεται από άλλες κοινοτικές νομοθετικές διατάξεις, εφαρμόζονται οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας

3. Παρά την παράγραφο 1, η παρούσα οδηγία εφαρμόζεται επίσης σε δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες, στον βαθμό που καθορίζεται στα άρθρα 50, 50α, 51 και 80, και επιπροσθέτως σε ορισμένες ουσίες που μπορούν να χρησιμοποιούνται ως κτηνιατρικά φάρμακα με αναβολικές, αντιμολυσματικές, αντιπαρασιτικές, αντιφλεγμονώδεις, ορμονικές ή ψυχοτρόπους ιδιότητες, στον βαθμό που καθορίζεται στο άρθρο 68.

Άρθρο 3

1. Η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται:

α) στις φαρμακούχες ζωοτροφές όπως ορίζονται στην οδηγία 90/167/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 26ης Μαρτίου 1990, για τον

▼ M1

καθορισμό των όρων παρασκευής, διάθεσης στην αγορά και χρήσης των φαρμακικών ζωοτροφών στην Κοινότητα ⁽¹⁾,

- β) στα αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα από ζώο ή ζώα μιας εκμετάλλευσης και τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αγωγή αυτού του ζώου ή αυτών των ζώων αυτής της εκμετάλλευσης στον ίδιο τόπο,
- γ) στα κτηνιατρικά φάρμακα με βάση ραδιενεργά ισότοπα,
- δ) στις πρόσθετες ύλες που καλύπτονται από την οδηγία 70/524/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 23ης Νοεμβρίου 1970, περί των προσθέτων υλών στη διατροφή των ζώων ⁽²⁾ και οι οποίες ενσωματώνονται στις ζωοτροφές και στα συμπληρώματα ζωοτροφών σύμφωνα με την εν λόγω οδηγία, και
- ε) με την επιφύλαξη του άρθρου 95, στα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για πειράματα σχετικά με την έρευνα και την ανάπτυξη.

Ωστόσο, οι φαρμακικές ζωοτροφές που αναφέρονται στο εδάφιο α) επιτρέπεται να παρασκευάζονται μόνο βάσει προμειγμάτων που έχουν λάβει σχετική άδεια σύμφωνα με την παρούσα οδηγία.

2. Με εξαίρεση τις διατάξεις σχετικά με την κατοχή, τη συνταγογράφηση, την παράδοση και τη χορήγηση κτηνιατρικών φαρμάκων, η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται:

- α) στα φάρμακα που παρασκευάζονται σε φαρμακείο βάσει κτηνιατρικής συνταγής που προορίζεται για συγκεκριμένο ζώο ή μια μικρή ομάδα ζώων, κοινώς ονομαζόμενα «γαληνικά σκευάσματα εκτός φαρμακοποιίας», και
- β) στα φάρμακα που παρασκευάζονται σε φαρμακείο σύμφωνα με τις ενδείξεις φαρμακοποιίας και τα οποία χορηγούνται απευθείας στον τελικό χρήστη, κοινώς ονομαζόμενα «γαληνικά φάρμακα της ισχύουσας φαρμακοποιίας».

▼ B*Άρθρο 4*

1. Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέψουν ότι η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται στα μη αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα της ίδιας κτηνοτροφικής μονάδας και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εν λόγω ζώου ή των ζώων της εν λόγω κτηνοτροφικής μονάδας στον ίδιο τόπο.

▼ M1

2. Σε περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται αποκλειστικά για ψάρια ενυδρείων, ωδικά πτηνά, ταξιδιωτικά περιστέρια, ζώα που διατηρούνται σε terrarium, μικρά τρωκτικά, νυφίτσες και κουνέλια που διατηρούνται αποκλειστικά ως ζώα συντροφιάς, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέπουν, στο έδαφός τους, εξαιρέσεις από τα άρθρα 5 έως 8, εφόσον τα φάρμακα αυτά δεν περιέχουν ουσίες η χρήση των οποίων απαιτεί κτηνιατρικό έλεγχο και εφόσον λαμβάνονται όλα τα δυνατά μέτρα για να αποφευχθεί καταχρηστική χρήση των φαρμάκων αυτών για άλλα ζώα.

⁽¹⁾ ΕΕ L 92, 7.4.1990, σ. 42.

⁽²⁾ ΕΕ L 270 της 14.12.1970, σ. 1. Οδηγία η οποία τροποποιήθηκε τελευταία από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1756/2002 (ΕΕ L 265 της 3.10.2002, σ. 1).

▼ **B**

ΤΙΤΛΟΣ ΙΙΙ

ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Άδεια κυκλοφορίας

▼ **M1***Άρθρο 5*

1. Κανένα κτηνιατρικό φάρμακο δεν μπορεί να διατίθεται στην αγορά κράτους μέλους χωρίς τη χορήγηση σχετικής άδειας από τις αρμόδιες αρχές αυτού του κράτους μέλους σύμφωνα με την παρούσα οδηγία ή εάν δεν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Όταν έχει χορηγηθεί αρχική άδεια σε ένα κτηνιατρικό φάρμακο, σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο, για τα τυχόν πρόσθετα είδη, δοσολογίες, φαρμακευτικές μορφές, οδοί χορήγησης, παρουσιάσεις, καθώς και οιαδήποτε τροποποίηση και επέκταση χορηγείται επίσης άδεια σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο ή περιλαμβάνεται στην αρχική άδεια κυκλοφορίας. Όλες αυτές οι άδειες κυκλοφορίας θεωρούνται μέρος της ίδιας γενικής άδειας κυκλοφορίας, ιδίως για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 13, παράγραφος 1.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά. Ο ορισμός αντιπροσώπου δεν απαλλάσσει τον κάτοχο της αδείας των εκ του νόμου ευθυνών του.

Άρθρο 6

1. Άδεια κυκλοφορίας σε ένα κτηνιατρικό φάρμακο για τη χορήγησή του σε ένα ή περισσότερα ζώα παραγωγής τροφίμων δίδεται, μόνον εφόσον οι φαρμακολογικές δραστικές ουσίες που περιέχει περιλαμβάνονται στα παραρτήματα I, II ή III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90.

2. Όταν μια τροποποίηση των Παραρτημάτων του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 το δικαιολογεί, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ή, ενδεχομένως, οι αρμόδιες αρχές λαμβάνουν κάθε απαραίτητο μέτρο προκειμένου να τροποποιήσουν ή να ανακαλέσουν την άδεια κυκλοφορίας εντός 60 ημερών από την ημερομηνία δημοσίευσης στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης* της τροποποίησης των παραρτημάτων του ανωτέρω κανονισμού.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, ένα κτηνιατρικό φάρμακο που περιέχει φαρμακολογικές δραστικές ουσίες οι οποίες δεν περιλαμβάνονται στα παραρτήματα I, II ή III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 είναι δυνατόν να εγκριθεί για συγκεκριμένα ζώα της οικογενείας των ιπποειδών για τα οποία δηλώνεται, σύμφωνα με την απόφαση 93/623/ΕΟΚ της Επιτροπής, της 20ής Οκτωβρίου 1993, περί καταρτίσεως εγγράφου αναγνώρισης (διαβατηρίου) που συνοδεύει τα καταχωρημένα ιπποειδή⁽¹⁾, και της απόφασης 2000/68/ΕΚ της Επιτροπής, της 22ας Δεκεμβρίου 1999, σχετικά με την τροποποίηση της απόφασης 93/623/ΕΟΚ της Επιτροπής και με την καθιέρωση της αναγνώρισης των ιπποειδών για αναπαραγωγή και απόδοση⁽²⁾, ότι δεν προορίζονται για σφαγή με στόχο την ανθρώπινη κατανάλωση. Τα κτηνιατρικά αυτά φάρμακα δεν επιτρέπεται να περιέχουν δραστικές ουσίες που αναγράφονται στο παράρτημα IV του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90, ούτε να προορίζονται για τη θεραπεία παθήσεων που αναφέρονται στην εγκεκριμένη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστι-

(¹) ΕΕ L 298 της 3.12.1993, σ. 45. Απόφαση η οποία τροποποιήθηκε με την απόφαση 2000/68/ΕΚ της Επιτροπής. (ΕΕ L 23 της 28.1.2000, σ. 72).

(²) ΕΕ L 23 της 28.1.2000, σ. 72.

▼ M1

κών του προϊόντος, για τις οποίες εγκρίνεται κτηνιατρικό φάρμακο για ζώα της οικογένειας των ιπποειδών.

▼ B*Άρθρο 7*

Όταν η υγειονομική κατάσταση το απαιτεί, ένα κράτος μέλος δύναται να επιτρέψει την κυκλοφορία στην αγορά ή τη χορήγηση στα ζώα κτηνιατρικών φαρμάκων εγκεκριμένων από άλλο κράτος μέλος βάσει των διατάξεων της παρούσας οδηγίας.

▼ M1*Άρθρο 8*

Σε περίπτωση σοβαρών επιζωοτιών, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέψουν προσωρινά τη χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων χωρίς άδεια κυκλοφορίας, εφόσον δεν υφίσταται άλλο κατάλληλο φάρμακο και εφόσον θα έχουν προηγουμένως ενημερώσει την Επιτροπή για τις λεπτομερείς συνθήκες χρήσης.

Η Επιτροπή μπορεί να προσφύγει στη δυνατότητα που προβλέπεται στο πρώτο εδάφιο, εφόσον προβλέπεται ρητώς δυνάμει κοινοτικών κανόνων για ορισμένες σοβαρές επιζωοτικές ασθένειες.

Σε περίπτωση εισαγωγής ή εξαγωγής ζώου, από ή προς τρίτη χώρα, το οποίο υπόκειται, ως εκ τούτου, σε ειδικούς υγειονομικούς κανόνες, ένα κράτος μέλος δύναται να επιτρέψει τη χρήση, για το συγκεκριμένο ζώο, ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου το οποίο δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας στο εν λόγω κράτος μέλος, αλλά έχει εγκριθεί δυνάμει της νομοθεσίας της τρίτης χώρας. Τα κράτη μέλη πρέπει να λαμβάνουν κάθε ενδεικνύμενο μέτρο για τον έλεγχο της εισαγωγής και της χρήσης των ανοσολογικών αυτών φαρμάκων.

▼ B*Άρθρο 9*

Κανένα κτηνιατρικό φάρμακο δεν μπορεί να χορηγείται σε ένα ζώο χωρίς την άδεια κυκλοφορίας, εκτός των περιπτώσεων δοκιμασιών των κτηνιατρικών φαρμάκων κατά την έννοια του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι), τις οποίες αποδέχονται οι αρμόδιες εθνικές αρχές, ύστερα από κοινοποίηση ή άδεια, σύμφωνα με την ισχύουσα εθνική νομοθεσία.

▼ M1*Άρθρο 10*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι, όταν δεν υπάρχουν εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα σε ένα κράτος μέλος για πάθηση ενός είδους ζώου που δεν χρησιμοποιείται για την παραγωγή τροφίμων, κατ' εξαίρεση, ο αρμόδιος κτηνίατρος δύναται, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη και ιδίως για να αποφευχθεί απαράδεκτη ταλαιπωρία του ζώου, να χρησιμοποιεί για την αγωγή του συγκεκριμένου ζώου:

- α) ένα κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο στο οικείο κράτος μέλος δυνάμει της παρούσας οδηγίας ή του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για χρήση σε ζώα άλλου είδους, ή και για χρήση σε ζώα του ίδιου είδους αλλά για διαφορετική πάθηση· ή
- β) αν δεν υπάρχει το φάρμακο που αναφέρεται στο σημείο α), είτε:
 - i) ένα φάρμακο εγκεκριμένο για ανθρώπινη χρήση στο οικείο κράτος μέλος, σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ή τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, είτε
 - ii) σύμφωνα με ειδικά εθνικά μέτρα, κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο σε άλλο κράτος μέλος σύμφωνα με την παρούσα οδηγία για

▼ **M1**

χρήση στο ίδιο ή σε άλλο είδος είτε για την ίδια είτε για άλλη πάθηση, ή

- γ) αν δεν υπάρχει το φάρμακο που αναφέρεται στο εδάφιο β) και εντός των ορίων που προβλέπει η νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους, ένα κτηνιατρικό φάρμακο που παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση από πρόσωπο εξουσιοδοτημένο προς τον σκοπό αυτόν από την εθνική νομοθεσία και βάσει συνταγής κτηνιάτρου.

Ο κτηνίατρος μπορεί να χορηγεί προσωπικά το φάρμακο ή να επιτρέπει σε άλλο άτομο να το χορηγήσει, υπό την ευθύνη του κτηνιάτρου.

2. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 11, οι διατάξεις της παραγράφου 1 του παρόντος άρθρου εφαρμόζονται και για την αγωγή ιπποειδούς από κτηνίατρο, εφόσον το υπό εξέταση ζώο είχε δηλωθεί, σύμφωνα με τις αποφάσεις 93/623/ΕΟΚ και 2000/68/ΕΚ της Επιτροπής, ως μη προοριζόμενο για σφαγή με στόχο την ανθρώπινη κατανάλωση.

▼ **M5**

3. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 11, η Επιτροπή καταρτίζει κατάλογο ουσιών που είναι απαραίτητες για τη θεραπεία ιπποειδών και για τις οποίες ο χρόνος αναμονής είναι τουλάχιστον έξι μήνες, σύμφωνα με τη διαδικασία ελέγχου κατά τις οδηγίες 93/623/ΕΟΚ και 2000/68/ΕΚ.

Το μέτρο αυτό, που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας διά της συμπλήρωσής της, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ **M1***Άρθρο 11*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι, όταν σε ένα κράτος μέλος δεν υπάρχουν εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα για μια πάθηση που πλήττει ζώα παραγωγής τροφίμων, κατ' εξαίρεση, ο αρμόδιος κτηνίατρος μπορεί, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη και ιδίως για να αποφευχθεί απαράδεκτη ταλαιπωρία, να χρησιμοποιεί για την αγωγή των συγκεκριμένων ζώων σε μια συγκεκριμένη εκμετάλλευση:

- α) ένα κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο στο οικείο κράτος μέλος δυνάμει της παρούσας οδηγίας ή του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για χρήση σε ζώα άλλου είδους, ή και σε ζώα του ίδιου είδους αλλά για διαφορετική πάθηση· ή

β) αν δεν υπάρχει το φάρμακο που αναφέρεται στο εδάφιο α), είτε:

- i) ένα φάρμακο για ανθρώπινη χρήση εγκεκριμένο στο οικείο κράτος μέλος σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ ή τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, είτε
- ii) ένα κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο σε άλλο κράτος μέλος σύμφωνα με την παρούσα οδηγία για το ίδιο είδος ή για άλλο είδος παραγωγής τροφίμων, για την συγκεκριμένη πάθηση ή για διαφορετική πάθηση, ή

- γ) αν δεν υπάρχει το φάρμακο που αναφέρεται στο εδάφιο β) και εντός των ορίων που προβλέπει η νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους, ένα κτηνιατρικό φάρμακο που παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση από πρόσωπο εξουσιοδοτημένο προς τον σκοπό αυτόν από την εθνική νομοθεσία και βάσει συνταγής κτηνιάτρου.

Ο κτηνίατρος μπορεί να χορηγεί προσωπικά το φάρμακο ή να επιτρέπει σε άλλο άτομο να το χορηγήσει, υπό την ευθύνη του κτηνιάτρου.

2. Η παράγραφος 1 εφαρμόζεται υπό τον όρο ότι οι φαρμακολογικά δραστικές ουσίες του φαρμάκου περιλαμβάνονται στο παράρτημα I, II ή III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 και υπό τον όρο ότι ο κτηνίατρος ορίζει τον κατάλληλο χρόνο αναμονής.

▼ M1

Αν το χρησιμοποιούμενο φάρμακο δεν αναφέρει χρόνο αναμονής για τα οικεία είδη, ο καθοριζόμενος χρόνος αναμονής δεν μπορεί να είναι κατώτερος των:

- 7 ημερών για τα αυγά,
- 7 ημερών για το γάλα,
- 28 ημερών για το κρέας πουλερικών και θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων των λιπών και των εντοσθίων,
- 500 βαθμοημερών για το κρέας ψαριών.

▼ M5

Εντούτοις, η Επιτροπή μπορεί να τροποποιήσει τους εν λόγω συγκεκριμένους χρόνους αναμονής. Τα μέτρα αυτά, που αποσκοπούν σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ M1

3. Στην περίπτωση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν δραστικές ουσίες σε συγκέντρωση που εμφανίζεται στο πΠαράρτημα II του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90, ο χρόνος αναμονής που προβλέπει το δεύτερο εδάφιο της παραγράφου 2 μειώνεται στο μηδέν.

4. Όταν ο κτηνίατρος εφαρμόζει τις παραγράφους 1 και 2 του παρόντος άρθρου καταγράφει όλα τα κατάλληλα στοιχεία, και συγκεκριμένα την ημερομηνία εξέτασης των ζώων, την ταυτότητα του ιδιοκτήτη, τον αριθμό των ζώων που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή, τη διάγνωση, τα φάρμακα για τα οποία χορηγήθηκε συνταγή, τις δόσεις που χορηγήθηκαν, την προτεινόμενη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής, και του χρόνου αναμονής, τηρεί δε, τα στοιχεία αυτά στη διάθεση των αρμοδίων αρχών, για τη διεξαγωγή των σχετικών επιθεωρήσεων, επί πέντε τουλάχιστον έτη.

5. Με την επιφύλαξη των λοιπών διατάξεων της παρούσας οδηγίας, τα κράτη μέλη πρέπει να λαμβάνουν κάθε ενδεικνυόμενο μέτρο για την εισαγωγή, τη διανομή, την παράδοση και την ενημέρωση σχετικά με τα φάρμακα τα οποία επιτρέπουν να χορηγούνται σε ζώα παραγωγής τροφίμων, σύμφωνα με την παράγραφο 1, εδάφιο β), σημείο ii).

Άρθρο 12

1. Για να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου, η οποία δεν εκδίδεται σύμφωνα με τη διαδικασία του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, υποβάλλεται αίτηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για ένα ή περισσότερα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων, και των οποίων οι φαρμακολογικές δραστικές ουσίες δεν έχουν ακόμη συμπεριληφθεί, για το οικείο είδος, στα παραρτήματα I, II ή III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90, η αίτηση για την άδεια κυκλοφορίας υποβάλλεται μόνο μετά την υποβολή έγκυρης αίτησης για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων σύμφωνα με τις διατάξεις του εν λόγω κανονισμού. Μεταξύ της υποβολής της έγκυρης αίτησης για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων και της αίτησης για άδεια κυκλοφορίας πρέπει να μεσολαβούν τουλάχιστον έξι μήνες.

Ωστόσο, στην περίπτωση των κτηνιατρικών φαρμάκων του άρθρου 6 παράγραφος 3, μπορεί να ζητείται άδεια κυκλοφορίας χωρίς την υποβολή έγκυρης αίτησης σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90. Πρέπει να υποβάλλεται όλη η επιστημονική τεκμηρίωση που απαιτείται για την απόδειξη της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου, όπως προβλέπεται στην παράγραφο 3.

▼ M1

2. Άδεια κυκλοφορίας επιτρέπεται να χορηγείται μόνον σε αιτούντα εγκατεστημένο στην Κοινότητα.
3. Η αίτηση για την άδεια κυκλοφορίας περιλαμβάνει όλες τις διοικητικές πληροφορίες και όλο το επιστημονικό και τεχνικό υλικό τεκμηρίωσης που απαιτούνται ώστε να αποδειχθεί η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου. Ο φάκελος υποβάλλεται σύμφωνα με το παράρτημα I και περιλαμβάνει ιδίως τις ακόλουθες πληροφορίες:
- α) όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του υπευθύνου για τη διάθεση του φαρμάκου στην αγορά και, αν πρόκειται για διαφορετικά πρόσωπα, του παρασκευαστή ή παρασκευαστών και του εργοστασίου,
 - β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου,
 - γ) ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της διεθνούς κοινής ονομασίας (INN) που συνιστά η ΠΟΥ, εφόσον υπάρχει, ή της χημικής ονομασίας του,
 - δ) περιγραφή της μεθόδου παρασκευής,
 - ε) θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και ανεπιθύμητες ενέργειες,
- στ) δοσολογία για τα διάφορα είδη ζώων για τα οποία προορίζονται τα κτηνιατρικά φάρμακα, φαρμακευτική μορφή, τρόπος και οδός χορήγησης και προτεινόμενη διάρκεια ισχύος,
- ζ) αιτιολόγηση για κάθε μέτρο προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται για τη διατήρηση του κτηνιατρικού φαρμάκου, τη χορήγησή του στα ζώα και τη διάθεση των υπολειμμάτων, με υπόδειξη των δυνητικών κινδύνων που ενδέχεται να ενέχει το κτηνιατρικό φάρμακο για το περιβάλλον, την υγεία του ανθρώπου και των ζώων, και τα φυτά,
- η) ένδειξη του χρόνου αναμονής για τα φάρμακα που προορίζονται για τα ζώα παραγωγής τροφίμων,
- θ) περιγραφή των μεθόδων δοκιμής που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή,
- ι) αποτελέσματα:
- των φαρμακευτικών (φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών) δοκιμών,
 - των δοκιμών ασφάλειας και των δοκιμών για τα κατάλοιπα,
 - των προκλινικών και κλινικών δοκιμών,
 - δοκιμές που αξιολογούν τους κινδύνους που θα μπορούσε να προκαλέσει το φάρμακο για το περιβάλλον. Η επίπτωση αυτή πρέπει να εξετασθεί και πρέπει να προβλεφθούν, ανά περίπτωση, οι συγκεκριμένες διατάξεις για τον περιορισμό της,
- κ) λεπτομερή περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και, κατά περίπτωση, του συστήματος διαχείρισης των κινδύνων που θα εισάγει ο αιτών,
- λ) συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14, μακέτα της στοιχειώδους και της εξωτερικής συσκευασίας του κτηνιατρικού φαρμάκου, καθώς και το φύλλο οδηγιών, σύμφωνα με τα άρθρα 58 έως 61,
- μ) έγγραφο από το οποίο προκύπτει ότι επιτρέπεται στον παρασκευαστή να παρασκευάζει το κτηνιατρικό φάρμακο στην χώρα του,
- ν) αντίγραφα κάθε άδειας κυκλοφορίας του σχετικού κτηνιατρικού φαρμάκου που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα, μαζί με κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται η υπό εξέταση αίτηση για άδεια υποβληθείσα σύμφωνα με την παρούσα οδηγία. Αντίγραφα της περίληψης των χαρακτηριστικών

▼ **M1**

του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα κατ' άρθρο 14 ή που εγκρίθηκε από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους κατ' άρθρο 25, καθώς και αντίγραφα του προτεινόμενου φύλλου οδηγιών, λεπτομέρειες για κάθε αρνητική απόφαση όσον αφορά την έγκριση του κτηνιατρικού φαρμάκου είτε στην Κοινότητα είτε από τρίτη χώρα, και τους λόγους που οδήγησαν στην απόφαση αυτή· όλες αυτές οι πληροφορίες ενημερώνονται τακτικά,

- ξ) απόδειξη ότι ο αιτών διαθέτει ειδικευμένο πρόσωπο, αρμόδιο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση, και κατάλληλη υποδομή για να αναφέρει κάθε ανεπιθύμητη ενέργεια που εικάζεται ότι εμφανίζεται είτε στην Κοινότητα είτε σε τρίτη χώρα,
- ο) στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία προορίζονται για ένα ή περισσότερα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων και τα οποία περιέχουν μία ή περισσότερες φαρμακολογικά δραστικές ουσίες οι οποίες δεν έχουν ακόμη συμπεριληφθεί, για το συγκεκριμένο είδος ή είδη, στα παραρτήματα I, II ή III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90, έγγραφο που να πιστοποιεί την υποβολή έγκυρης αίτησης στον Οργανισμό για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων, σύμφωνα με τον προαναφερόμενο κανονισμό.

Τα έγγραφα και οι πληροφορίες σχετικά με τα αποτελέσματα των δοκιμών που αναφέρονται στο σημείο (ι) του πρώτου εδαφίου πρέπει να συνοδεύονται από λεπτομερείς και κριτικές περιλήψεις που καταρτίζονται κατ' άρθρο 15.

Άρθρο 13

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 12, παράγραφος 3, πρώτο εδάφιο σημείο ι), και με την επιφύλαξη της νομοθεσίας σχετικά με την προστασία της βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας, ο αιτών δεν υποχρεούται να προσκομίζει τα αποτελέσματα των δοκιμών ασφάλειας και των δοκιμών για τα κατάλοιπα, ούτε των προκλινικών και κλινικών δοκιμών, αν μπορεί να αποδείξει ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι γενόσημο φάρμακο ενός φαρμάκου αναφοράς για το οποίο έχει ή είχε εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας κατά την έννοια του άρθρου 5 πριν από 8 τουλάχιστον έτη σε ένα κράτος μέλος ή στην Κοινότητα.

Ένα κτηνιατρικό γενόσημο φάρμακο για το οποίο έχει δοθεί άδεια κυκλοφορίας δυνάμει της παρούσας διάταξης, δεν κυκλοφορεί στην αγορά πριν παρέλθουν 10 έτη από την αρχική άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος αναφοράς.

Το πρώτο εδάφιο εφαρμόζεται επίσης εάν το φάρμακο αναφοράς δεν έχει άδεια κυκλοφορίας στο κράτος μέλος στο οποίο υποβάλλεται η αίτηση για το γενόσημο φάρμακο. Στην περίπτωση αυτήν, ο αιτών πρέπει να αναφέρει στην αίτηση το όνομα του κράτους μέλους στο οποίο το φάρμακο αναφοράς έχει ή είχε άδεια κυκλοφορίας. Αιτήσεως της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους στο οποίο υποβάλλεται η αίτηση, η αρμόδια αρχή του άλλου κράτους μέλους διαβιβάζει, εντός ενός μηνός, επιβεβαίωση ότι το φάρμακο αναφοράς έχει ή είχε άδεια κυκλοφορίας καθώς και την πλήρη σύνθεση του προϊόντος αναφοράς και, εφόσον απαιτείται, τυχόν λοιπή τεκμηρίωση.

▼ **M5**

Εντούτοις, η δεκαετής προθεσμία κατά το δεύτερο εδάφιο παρατείνεται σε 13 έτη για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για τα ψάρια και τις μέλισσες ή για άλλα είδη που ορίζει η Επιτροπή.

Το μέτρο αυτό, που αποσκοπεί σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας διά της συμπλήρωσής της, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ M1

2. Για τους σκοπούς του παρόντος άρθρου:
- α) ως «φάρμακο αναφοράς» νοείται ένα εγκεκριμένο φάρμακο κατά την έννοια του άρθρου 5 και σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 12,
- β) ως «γενόσημο φάρμακο» νοείται ένα φάρμακο με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακευτική μορφή όπως το φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί βάσει των καταλλήλων μελετών βιοδιαθεσιμότητας. Τα διάφορα άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μείγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα μιας δραστικής ουσίας θα θεωρούνται ως μία και η αυτή δραστική ουσία, εκτός εάν οι ιδιότητές τους διαφέρουν σημαντικά από απόψεως ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας. Στην περίπτωση αυτή πρέπει να παρασχεθούν από τον αιτούντα συμπληρωματικά στοιχεία για να αποδείξει την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων δραστικής ουσίας. Οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης απελευθέρωσης θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή. Ο αιτών μπορεί να απαλλαγεί από τις μελέτες βιοδιαθεσιμότητας αν μπορεί να αποδείξει ότι το γενόσημο φάρμακο πληροί τα σχετικά κριτήρια, όπως ορίζονται στις οικείες λεπτομερείς οδηγίες.
3. Όταν το κτηνιατρικό φάρμακο δεν εμπίπτει στον ορισμό του γενόσημου φαρμάκου της παραγράφου 2, σημείο β) ή, όταν δεν είναι δυνατόν να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία μέσω μελετών βιοδιαθεσιμότητας ή σε περίπτωση αλλαγής της ή των δραστικών ουσιών, των θεραπευτικών ενδείξεων, της δοσολογίας, της φαρμακοτεχνικής μορφής ή της οδού χορήγησης σε σχέση με το φάρμακο αναφοράς, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των κατάλληλων δοκιμών ασφαλείας, των δοκιμών για τα κατάλοιπα, και των προκλινικών ή κλινικών δοκιμών.
4. Όταν ένα βιολογικό φάρμακο, παρεμφερές με βιολογικό προϊόν αναφοράς, δεν πληροί τις προϋποθέσεις του ορισμού των γενόσημων φαρμάκων, ιδίως λόγω διαφορών που σχετίζονται με την πρώτη ύλη ή διαφορών μεταξύ των διαδικασιών παρασκευής του βιολογικού φαρμάκου και του βιολογικού προϊόντος αναφοράς, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των καταλλήλων προκλινικών ή κλινικών δοκιμών που συνδέονται με αυτές τις προϋποθέσεις. Η μορφή και η ποσότητα των παρεχομένων συμπληρωματικών πληροφοριών πρέπει να συμμορφούνται προς τα συναφή κριτήρια που ορίζει το παράρτημα I και τις σχετικές λεπτομερείς οδηγίες. Τα αποτελέσματα άλλων δοκιμών από το φάκελο του φαρμάκου αναφοράς δεν παρέχονται.
5. Όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία προορίζονται για ένα ή περισσότερα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων και τα οποία περιέχουν μια νέα δραστική ουσία που την 30 Απριλίου 2004 δεν έχει εγκριθεί εντός της Κοινότητας, η δεκαετής περίοδος που προβλέπεται στην παράγραφο 1, δεύτερο εδάφιο, παρατείνεται κατά ένα έτος για κάθε επέκταση της άδειας κυκλοφορίας σε άλλο είδος ζώου παραγωγής τροφίμων, αν χορηγηθεί εντός πέντε ετών μετά την απόκτηση της αρχικής άδειας κυκλοφορίας.
- Ωστόσο, η εν λόγω περίοδος δεν δύναται να υπερβαίνει συνολικά τα 13 έτη, όσον αφορά την άδεια κυκλοφορίας η οποία καλύπτει τέσσερα ή περισσότερα είδη παραγωγής τροφίμων.
- Η επέκταση της δεκαετούς περιόδου σε 11, 12 ή 13 έτη για ένα κτηνιατρικό φάρμακο που προορίζεται για είδη παραγωγής τροφίμων χορηγείται όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει ήδη υποβάλει αίτηση για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων ως προς τα είδη που καλύπτονται από την άδεια.
6. Η πραγματοποίηση των μελετών και δοκιμών που απαιτούνται για την εφαρμογή των παραγράφων 1 έως 5 και οι συνακόλουθες πρακτικές απαιτήσεις δεν θεωρείται ότι αντιβαίνουν το δίκαιο περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας ή περί συμπληρωματικών πιστοποιητικών προστασίας για τα φάρμακα.

▼ M1*Άρθρο 13α*

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 12, παράγραφος 3, πρώτο εδάφιο, σημείο ι) και με την επιφύλαξη της νομοθεσίας σχετικά με την προστασία της βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας, ο αιτών δεν οφείλει να προσκομίζει τα αποτελέσματα των δοκιμών ασφάλειας και των δοκιμών για τα κατάλοιπα, ούτε των προκλινικών ή κλινικών δοκιμών, εφόσον μπορεί να αποδείξει ότι οι δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμάκου έχουν καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση στην Κοινότητα τουλάχιστον για δέκα χρόνια, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στο παράρτημα Ι. Στην περίπτωση αυτήν, ο αιτών προσκομίζει κατάλληλη επιστημονική βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

2. Η έκθεση αξιολόγησης που δημοσιεύεται από τον Οργανισμό μετά την εξέταση της αίτησης για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 δύναται να χρησιμοποιείται κατά τον ενδεικνύμενο τρόπο ως βιβλιογραφική τεκμηρίωση, ιδίως όσον αφορά τις δοκιμές ασφαλείας.

3. Όταν ο αιτών χρησιμοποιεί επιστημονική βιβλιογραφική τεκμηρίωση για να λάβει άδεια κυκλοφορίας για ένα φάρμακο σχετικά με ένα είδος ζώου παραγωγής τροφίμων και υποβάλλει, για να λάβει άδεια για το ίδιο φάρμακο για άλλο είδος ζώου παραγωγής τροφίμων, νέες μελέτες για τα κατάλοιπα δυνάμει του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 καθώς και νέες κλινικές δοκιμές, δεν επιτρέπεται σε τρίτους να χρησιμοποιούν αυτές τις μελέτες και δοκιμές στο πλαίσιο του άρθρου 13 επί μία τριετία μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας για τους σκοπούς της οποίας πραγματοποιήθηκαν.

Άρθρο 13β

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες περιλαμβάνονται στη σύνθεση εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμάκων χωρίς, ωστόσο, να έχουν ακόμη χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό για θεραπευτικό σκοπό, παρέχονται, σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3, πρώτο εδάφιο, σημείο ι), τα αποτελέσματα των δοκιμών ασφάλειας και των δοκιμών για τα κατάλοιπα, εάν είναι αναγκαίο, και νέων προκλινικών ή κλινικών δοκιμών σχετικά με το συγκεκριμένο συνδυασμό, χωρίς να απαιτείται η προσκόμιση επιστημονικών αναφορών για κάθε επιμέρους δραστική ουσία.

Άρθρο 13γ

Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της αδείας δύναται να επιτρέψει τη χρήση του υλικού τεκμηρίωσης για ζητήματα φαρμακευτικού χαρακτήρα, την ασφάλεια, τις μελέτες για τα κατάλοιπα και τις προκλινικές και κλινικές δοκιμές που περιλαμβάνονται στο φάκελο του κτηνιατρικού φαρμάκου, προκειμένου να εξεταστεί επακόλουθη αίτηση για ένα κτηνιατρικό φάρμακο με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακευτική μορφή.

Άρθρο 13δ

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 12, παράγραφος 3, πρώτο εδάφιο, σημείο ι), και υπό εξαιρετικές περιστάσεις σχετικά με τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, ο αιτών δεν οφείλει να προσκομίζει τα αποτελέσματα ορισμένων επιτόπιων δοκιμών επί του είδους προορισμού εάν οι δοκιμές δεν μπορούν να πραγματοποιηθούν για δεόντως αιτιολογημένους λόγους, ιδίως λόγω άλλων κοινοτικών διατάξεων.

▼ M1*Άρθρο 14*

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του φαρμάκου περιλαμβάνει τα ακόλουθα στοιχεία, με την εξής σειρά:

- 1) την ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου συνοδευόμενη από τη δοσολογία και τη φαρμακευτική μορφή,
- 2) την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και σε συστατικά του εκδόχου, η γνώση των οποίων είναι αναγκαία για την ορθή χορήγηση του φαρμάκου. Χρησιμοποιούνται οι συνήθειες κοινές ονομασίες ή χημικές περιγραφές,
- 3) φαρμακευτική μορφή,
- 4) κλινικά χαρακτηριστικά:
 - 4.1. είδη-στόχοι,
 - 4.2. ενδείξεις χρήσης με προσδιορισμό των ειδών-στόχων,
 - 4.3. αντενδείξεις,
 - 4.4. ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος-στόχο,
 - 4.5. ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών προφυλάξεων που πρέπει να λαμβάνονται από το πρόσωπο που χορηγεί το φάρμακο στα ζώα,
 - 4.6. παρενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα),
 - 4.7. χρήση κατά την εγκυμοσύνη, τη γαλουχία ή την ωστοκία,
 - 4.8. αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες αλληλεπιδράσεις,
 - 4.9. δοσολογία και τρόπος χορήγησης,
 - 4.10. υπερβολική δόση (συμπτώματα, πρώτες βοήθειες, antidota, εάν χρειάζεται),
 - 4.11. χρόνος αναμονής για τα διάφορα τρόφιμα, συμπεριλαμβανομένων εκείνων για τα οποία ο χρόνος αναμονής είναι μηδενικός.
- 5) φαρμακολογικές ιδιότητες:
 - 5.1. φαρμακοδυναμικές ιδιότητες,
 - 5.2. φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά.
- 6) Φαρμακευτικά χαρακτηριστικά:
 - 6.1. κατάλογος εκδόχων,
 - 6.2. σημαντικές ασυμβατότητες,
 - 6.3. προθεσμία χρήσης, αν απαιτείται μετά την ανασύσταση του φαρμάκου ή μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας,
 - 6.4. ιδιαίτερες συνθήκες αποθήκευσης,
 - 6.5. φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας,
 - 6.6. ειδικές προφυλάξεις κατά τη διάθεση αχρησιμοποίητου κτηνιατρικού φαρμάκου ή των τυχόν απορριμμάτων που προκύπτουν από τη χρήση των φαρμάκων αυτών,
- 7) κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας,
- 8) αριθμό ή αριθμούς άδειας κυκλοφορίας,
- 9) ημερομηνία της πρώτης άδειας κυκλοφορίας ή ημερομηνία ανανέωσης της άδειας,
- 10) ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου.

▼ M1

Για άδειες βάσει του άρθρου 13, τα τμήματα εκείνα της περίληψης των χαρακτηριστικών του φαρμάκου αναφοράς που αναφέρονται σε ενδείξεις ή μορφές δοσολογίας που καλύπτονται ακόμα από την νομοθεσία περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας την ημερομηνία που το γενόσημο φάρμακο διατίθεται στην αγορά δεν χρειάζεται να περιλαμβάνονται.

Άρθρο 15

1. Ο αιτών διασφαλίζει ότι, πριν υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές, οι λεπτομερείς και κριτικές περιλήψεις που αναφέρονται στο άρθρο 12, παράγραφος 3, δεύτερο εδάφιο, καταρτίζονται και υπογράφονται από άτομα με τα απαραίτητα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα, όπως αναφέρονται σε συνοπτικό βιογραφικό σημείωμα.
2. Τα άτομα που διαθέτουν τα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα, που αναφέρονται στην παράγραφο 1, πρέπει να αιτιολογούν οποιαδήποτε τυχόν χρήση της βιβλιογραφικής τεκμηρίωσης που αναφέρεται στο άρθρο 13α, παράγραφος 1, σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στο παράρτημα I.
3. Ένα σύντομο βιογραφικό σημείωμα των ατόμων που αναφέρονται στην παράγραφο 1 επισυνάπτεται στις λεπτομερείς και κριτικές περιλήψεις.

▼ B

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Ειδικές διατάξεις που εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα

▼ M1*Άρθρο 16*

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται και διατίθενται στην αγορά της Κοινότητας να καταχωρίζονται ή να εγκρίνονται σύμφωνα με τα άρθρα 17, 18 και 19, εκτός αν τα κτηνιατρικά αυτά φάρμακα καλύπτονται από καταχώριση ή άδεια που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία έως και τις 31 Δεκεμβρίου 1993. Τα άρθρα 32 και 33, παράγραφοι 1 έως 3 εφαρμόζονται στην περίπτωση των ομοιοπαθητικών φαρμάκων που καταχωρίζονται σύμφωνα με το άρθρο 17.
2. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν μια απλουστευμένη διαδικασία καταχώρισης των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 17.
3. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 10, ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα επιτρέπεται να χορηγούνται σε ζώα που δεν χρησιμοποιούνται για την παραγωγή τροφίμων υπό την ευθύνη κτηνιάτρου.
4. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 11, παράγραφοι 1 και 2, τα κράτη μέλη επιτρέπουν τη χορήγηση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για είδη παραγωγής τροφίμων, των οποίων τα δραστικά συστατικά περιλαμβάνονται στο παράρτημα II του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 υπό την ευθύνη κτηνιάτρου. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα δέοντα μέτρα για τον έλεγχο της χρήσης κτηνιατρικών ομοιοπαθητικών φαρμάκων που είναι καταχωρημένα ή εγκεκριμένα σε άλλο κράτος μέλος σύμφωνα με την παρούσα οδηγία για χρήση στο ίδιο είδος.

▼ B*Άρθρο 17***▼ M1**

1. Με την επιφύλαξη των διατάξεων του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 σχετικά με τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων για τις φαρμακολογικά δραστικές ουσίες οι οποίες προορίζονται για ζώα παραγωγής τροφίμων, σε ειδική απλουστευμένη διαδικασία κατα-

▼ M1

χώρισης μπορούν να υποβάλλονται μόνον τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που πληρούν όλες τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) η οδός χορήγησης έχει περιγραφεί από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, εάν όχι, από τις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επισήμως από τα κράτη μέλη,
- β) δεν αναφέρεται συγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη στην ετικέτα ή στις πληροφορίες σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο,
- γ) ο βαθμός αραίωσης εξασφαλίζει το αβλαβές του φαρμάκου. Ειδικότερα, το φάρμακο δεν πρέπει να περιέχει περισσότερο από ένα μέρος ανά 10 000 του μητρικού βάμματος.

▼ M5

Εάν αιτιολογείται βάσει νέων επιστημονικών γνώσεων, η Επιτροπή δύναται να προσαρμόζει το πρώτο εδάφιο, στοιχεία β) και γ). Τα μέτρα αυτά, που αποσκοπούν σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ M1

Κατά την καταχώριση, τα κράτη μέλη καθορίζουν την ταξινόμηση του φαρμάκου όσον αφορά τον τρόπο χορήγησής του.

▼ B

2. Τα κριτήρια και οι κανόνες διαδικασίας που προβλέπονται από το κεφάλαιο 3, εξαιρείται του άρθρου 25, εφαρμόζονται κατ' αναλογία και στην ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρισης των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων, που αναφέρεται στην παράγραφο 1, εκτός από την απόδειξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.

▼ M1**▼ B***Άρθρο 18*

Η ειδική απλοποιημένη αίτηση καταχώρισης μπορεί να καλύπτει μια σειρά φαρμάκων που λαμβάνονται από την ή τις ίδιες ομοιοπαθητικές πηγές. Στην αίτηση αυτή επισυνάπτονται τα ακόλουθα στοιχεία, με σκοπό να αποδεικνύεται, ιδιαίτερα, η φαρμακευτική ποιότητα και η ομοιογένεια των παρτίδων παρασκευής των φαρμάκων αυτών:

- επιστημονική ονομασία, ή οποιαδήποτε άλλη ονομασία τους περιέχεται σε μια φαρμακοποιία, της ή των ομοιοπαθητικών πηγών με ένδειξη των διαφόρων οδών χορήγησης, των φαρμακευτικών μορφών και βαθμών αραίωσης προς καταχώριση,
- φάκελος που περιγράφει τη λήψη και τον έλεγχο της ή των πηγών και αιτιολογεί τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα με βάση τη δέουσα βιβλιογραφία, στην περίπτωση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν βιολογικές ουσίες, περιγραφή των μέτρων που έχουν ληφθεί για την εξασφάλιση της απουσίας παθογόνων παραγόντων,
- φάκελος παρασκευής και ελέγχου για κάθε φαρμακευτική μορφή και περιγραφή των μεθόδων αραίωσης και ενδυνάμωσης,
- άδεια παρασκευής των συγκεκριμένων φαρμάκων,
- αντίγραφο των καταχωρήσεων ή αδειών που έχουν ληφθεί ενδεχομένως για τα ίδια φάρμακα σε άλλα κράτη μέλη,

▼ M1

— μία ή περισσότερες μακέτες της εξωτερικής και της στοιχειώδους συσκευασίας των προς καταχώριση φαρμάκων,

▼ B

— στοιχεία σταθερότητας του φαρμάκου,

▼ M1

— προτεινόμενος χρόνος αναμονής συνοδευόμενος από όλα τα απαραίτητα δικαιολογητικά.

Άρθρο 19

1. Τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα, εκτός εκείνων που αναφέρονται στο άρθρο 17, παράγραφος 1, εγκρίνονται σύμφωνα με τις διατάξεις των άρθρων 12, 13α, 13β, 13γ, 13δ και 14.

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να θεσπίζει ή να διατηρεί στην επικράτεια του ειδικούς κανόνες για τις δοκιμές ασφάλειας και τις προκλινικές και κλινικές δοκιμές για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για ζώα συντροφιάς και για εξωτικά είδη ζώων που δεν χρησιμεύουν στην παραγωγή τροφίμων, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στο άρθρο 17, παράγραφος 1, σύμφωνα με τις αρχές και τις ιδιαιτερότητες της ομοιοπαθητικής που ασκείται σε αυτό το κράτος μέλος. Στην περίπτωση αυτήν, το κράτος μέλος κοινοποιεί στην Επιτροπή τους ισχύοντες ειδικούς κανόνες.

▼ B*Άρθρο 20*

Το παρόν κεφάλαιο δεν εφαρμόζεται στα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Οι διατάξεις των τίτλων VI και VIII εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

Διαδικασία για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά**▼ M1***Άρθρο 21*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου να ολοκληρώνεται εντός 210 ημερών κατ' ανώτατο όριο από την υποβολή έγκυρης αίτησης.

Οι αιτήσεις αδειας κυκλοφορίας για το ίδιο κτηνιατρικό φάρμακο σε πλείονα κράτη μέλη, υποβάλλονται βάσει των άρθρων 31 έως 43.

2. Όταν ένα κράτος μέλος διαπιστώνει ότι μια άλλη αίτηση άδειας κυκλοφορίας για το ίδιο φάρμακο εξετάζεται ήδη σε άλλο κράτος μέλος, το οικείο κράτος μέλος αρνείται να εξετάσει την αίτηση και ενημερώνει τον αιτούντα ότι εφαρμόζονται τα άρθρα 31 έως 43.

Άρθρο 22

Όταν ένα κράτος μέλος πληροφορείται, σύμφωνα με το άρθρο 12, παράγραφος 3, σημείο ν), ότι ένα άλλο κράτος μέλος έχει εγκρίνει κτηνιατρικό φάρμακο για το οποίο έχει επίσης υποβληθεί αίτηση για άδεια κυκλοφορίας στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, το εν λόγω κράτος μέλος απορρίπτει την αίτηση εάν δεν έχει υποβληθεί σύμφωνα με τα άρθρα 31 έως 43.

Άρθρο 23

Για την εξέταση της αίτησης που υποβάλλεται σύμφωνα με τα άρθρα 12 έως 13δ, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών:

1. ελέγχουν κατά πόσον ο φάκελος που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης είναι σύμφωνος με τα άρθρα 12 έως 13δ και εξετάζουν εάν πληρούνται οι προϋποθέσεις για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας,

▼ M1

2. μπορούν να υποβάλλουν το κτηνιατρικό φάρμακο, τις πρώτες ύλες του και, αν απαιτείται, τα ενδιάμεσα προϊόντα του ή άλλα συστατικά του σε έλεγχο από επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων ή από εργαστήριο ορισθέν προς τούτο από κράτος μέλος, προκειμένου να διαπιστωθεί ότι οι μέθοδοι δοκιμής που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή και περιγράφονται στο φάκελο της αίτησης, σύμφωνα με το σημείο ι) του πρώτου εδαφίου του άρθρου 12, παράγραφος 3, είναι ικανοποιητικές,
3. ομοίως, μπορούν να ελέγχουν, ιδίως μέσω διαβούλευσης με εθνικό ή κοινοτικό εργαστήριο αναφοράς, ότι η αναλυτική μέθοδος που χρησιμοποιείται για τον εντοπισμό καταλοίπων που υποβλήθηκε από τον αιτούντα για τους σκοπούς του άρθρου 12, παράγραφος 3, σημείο ι) δεύτερη περίπτωση είναι ικανοποιητική,
4. μπορούν, ενδεχομένως, να ζητούν από τον αιτούντα να παράσχει περισσότερες πληροφορίες για τα στοιχεία που αναφέρονται στα άρθρα 12, 13α, 13β, 13γ και 13δ. Όταν οι αρμόδιες αρχές κάνουν χρήση της ευχέρειας αυτής, οι προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 21 αναστέλλονται έως ότου υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία. Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται, επίσης, για το χρονικό διάστημα που παρέχεται ενδεχομένως στον αιτούντα για να δώσει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις.

▼ B*Άρθρο 24*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε:

- α) οι αρμόδιες αρχές να επαληθεύουν ότι οι παρασκευαστές και οι εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία προέρχονται από τρίτες χώρες, είναι σε θέση να παρασκευάσουν τα φάρμακα τηρώντας τις υποδείξεις που παρέχονται κατ' εφαρμογή του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ), και να πραγματοποιούν τους ελέγχους σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφονται στο φάκελο βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο θ)·
- β) η αρμόδια αρχή να έχει τη δυνατότητα να επιτρέπει, σε δικαιολογημένες περιπτώσεις, στους παρασκευαστές και στους εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία προέρχονται από τρίτες χώρες να αναθέτουν σε τρίτους ορισμένα στάδια της παρασκευής, ή/και ορισμένους από τους ελέγχους που προβλέπονται στο σημείο α)· στην περίπτωση αυτή, ο έλεγχος των αρμοδίων αρχών ενεργείται, επίσης, και στις εγκαταστάσεις αυτών των τρίτων.

▼ M1*Άρθρο 25*

1. Όταν χορηγεί άδεια κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή ενημερώνει τον κάτοχο για τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος την οποία έχει εγκρίνει.
2. Η αρμόδια αρχή λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλίσει ότι οι πληροφορίες σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο, ιδίως σχετικά με την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών του, είναι σύμφωνες με τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος που εγκρίνεται κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα.
3. Η αρμόδια αρχή δημοσιοποιεί, χωρίς καθυστέρηση, την άδεια κυκλοφορίας μαζί με τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο που έχει εγκρίνει.
4. Η αρμόδια αρχή συντάσσει έκθεση αξιολόγησης και διατυπώνει σχόλια ως προς το φάκελο, όσον αφορά τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών δοκιμών, των δοκιμών ασφάλειας και των δοκιμών για τα κατάλοιπα, καθώς και των προκλινικών και κλινικών δοκιμών του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου. Η έκθεση αξιολόγησης επικαιροποιείται μόλις καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες που έχουν σημασία για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου.

▼ M1

Η αρμόδια αρχή δημοσιοποιεί χωρίς καθυστέρηση την έκθεση αξιολόγησης με την αιτιολόγηση της γνώμης της, αφού αφαιρέσει οποιαδήποτε εμπορικά εμπιστευτική πληροφορία.

▼ B*Άρθρο 26***▼ M1**

1. Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να συνοδεύεται από την υποχρέωση του κατόχου να αναγράφει στη στοιχειώδη ή/και στην εξωτερική συσκευασία και στο φύλλο οδηγιών, αν το τελευταίο αυτό απαιτείται, άλλα στοιχεία ουσιαστικής σημασίας για την ασφάλεια ή για την προστασία της υγείας, συμπεριλαμβανομένων των τυχόν ειδικών προφυλάξεων χρήσης και άλλων προειδοποιήσεων που προκύπτουν από τις κλινικές και φαρμακολογικές δοκιμές που προβλέπονται στο άρθρο 12, παράγραφος 3, σημείο ι), και στα άρθρα 13 έως 13δ ή που προκύπτουν από την πείρα που αποκτήθηκε κατά τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου μετά τη διάθεσή του στην αγορά.

3. Εξαιρετικώς και μετά από συνεννόηση με τον αιτούντα, η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγείται συνοδευόμενη από την υποχρέωση του αιτούντος να εισαγάγει συγκεκριμένες διαδικασίες, ιδίως όσον αφορά την ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμάκου, την ενημέρωση των αρμόδιων αρχών για κάθε περιστατικό σχετιζόμενο με τη χρήση του, και τα ληπτέα μέτρα. Η άδεια μπορεί να χορηγηθεί μόνον για αντικειμενικούς και επαληθεύσιμους λόγους. Η διατήρηση της άδειας κυκλοφορίας εξαρτάται από την ετήσια επαναξιολόγηση αυτών των όρων.

▼ B*Άρθρο 27*

1. Μετά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος πρέπει, όσον αφορά τις μεθόδους παρασκευής και ελέγχου που προβλέπονται στο άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία δ) και θ), να λαμβάνει υπόψη την τεχνική και επιστημονική πρόοδο και να εισάγει κάθε απαραίτητη τροποποίηση ώστε το κτηνιατρικό φάρμακο να παρασκευάζεται και να ελέγχεται σύμφωνα με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους.

Οι τροποποιήσεις αυτές εξαρτώνται από την έγκριση των αρμόδιων αρχών του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

▼ M1

2. Η αρμόδια αρχή μπορεί να απαιτεί από τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να προσκομίζει επαρκείς ποσότητες ουσιών για τη διενέργεια των ελέγχων ώστε να ανιχνευθεί η παρουσία καταλοίπων των προκειμένων κτηνιατρικών φαρμάκων.

Εφόσον το ζητήσει η αρμόδια αρχή, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προσφέρει την τεχνική εμπειρογνωμοσύνη του ώστε να διευκολυνθεί η εφαρμογή της αναλυτικής μεθόδου για την ανίχνευση καταλοίπων των κτηνιατρικών φαρμάκων στο εθνικό εργαστήριο αναφοράς που ορίζεται δυνάμει της οδηγίας 96/23/EK του Συμβουλίου, της 29ης Απριλίου 1996, περί της λήψης μέτρων ελέγχου για ορισμένες ουσίες και τα κατάλοιπά τους σε ζώνα ζώα και στα προϊόντα τους ⁽¹⁾.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει αμέσως στην αρμόδια αρχή κάθε νέα πληροφορία που μπορεί να συνεπάγεται μεταβολή των στοιχείων και εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 12 παράγραφος 3, 13, 13α, 13β και 14 ή στο Παράρτημα I.

Συγκεκριμένα, ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή για κάθε απαγόρευση ή περιορισμό που επιβάλλεται από τις αρμόδιες αρχές οποιασδήποτε χώρας στην αγορά της οποίας κυκλοφορεί το κτηνιατρικό φάρ-

⁽¹⁾ ΕΕ L 125 της 23.5.1996, σ. 10. Οδηγία η οποία τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 806/2003 (ΕΕ L 122 της 16.5.2003, σ. 1).

▼ M1

μακο καθώς και για κάθε νέα πληροφορία που μπορεί να επηρεάσει την αξιολόγηση κινδύνου/οφέλους που αντιπροσωπεύει το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο.

Για τη συνεχή αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου/οφέλους, η αρμόδια αρχή μπορεί, ανά πάσα στιγμή, να ζητά από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να παρέχει δεδομένα που να καταδεικνύουν τη διατήρηση ευνοϊκής σχέσης οφέλους/κινδύνου.

5. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει αμέσως τις αρμόδιες αρχές, προκειμένου να λάβει τη σχετική άδεια, για οποιαδήποτε τροποποίηση προτίθεται να επιφέρει στις πληροφορίες ή στα έγγραφα που αναφέρονται στα άρθρα 12 έως 13δ.

Άρθρο 27α

Μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας γνωστοποιεί στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους που εκδίδει την άδεια την ημερομηνία πραγματικής διάθεσης του κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά του εν λόγω κράτους μέλους, λαμβάνοντας υπόψη τις διάφορες εγκεκριμένες μορφές του.

Ο κάτοχος της άδειας γνωστοποιεί επίσης στην αρμόδια αρχή κάθε τυχόν διακοπή της διάθεσης του εν λόγω προϊόντος στην αγορά του κράτους μέλους, είτε προσωρινή, είτε οριστική. Η γνωστοποίηση γίνεται τουλάχιστον 2 μήνες πριν από τη διακοπή της διάθεσης του προϊόντος στην αγορά, εκτός αν συντρέχουν εξαιρετικές περιστάσεις.

Αιτήσει της αρμόδιας αρχής, ιδίως στο πλαίσιο της φαρμακοεπαγρύπνησης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στην αρμόδια αρχή όλα τα στοιχεία σχετικά με τον όγκο των πωλήσεων του κτηνιατρικού φαρμάκου, καθώς και όλα τα δεδομένα που διαθέτει σχετικά με τον όγκο της συνταγογράφησης.

▼ M4*Άρθρο 27β*

Η Επιτροπή θεσπίζει κατάλληλες ρυθμίσεις για την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων των αδειών κυκλοφορίας που χορηγούνται σύμφωνα με την παρούσα οδηγία.

Η Επιτροπή θεσπίζει τις ρυθμίσεις αυτές με τη μορφή εκτελεστικού κανονισμού. Το εν λόγω μέτρο που αποσκοπεί σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, διά της συμπληρώσεώς της, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ M1*Άρθρο 28*

1. Με την επιφύλαξη των παραγράφων 4 και 5, η άδεια κυκλοφορίας ισχύει για πέντε έτη.

2. Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να ανανεωθεί μετά από 5 έτη βάσει επαναξιολόγησης της σχέσης κινδύνου/οφέλους.

Για το σκοπό αυτόν, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει ενοποιημένο κατάλογο όλων των εγγράφων που υπεβλήθησαν για την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, συμπεριλαμβανομένων όλων των τροποποιήσεων μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, τουλάχιστον 6 μήνες προτού λήξει, σύμφωνα με την παράγραφο 1, η ισχύς της άδειας κυκλοφορίας. Η αρμόδια αρχή μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα να υποβάλει τον κατάλογο εγγράφων ανά πάσα στιγμή.

3. Άπαξ και ανανεωθεί, η άδεια κυκλοφορίας ισχύει επ' αόριστον, εκτός εάν η αρμόδια αρχή αποφασίσει, όταν δικαιολογείται δεόντως για

▼ M1

λόγους φαρμακοεπαγρύπνησης, να χορηγήσει μια πρόσθετη πενταετή ανανέωση σύμφωνα με την παράγραφο 2.

4. Κάθε άδεια που δεν ακολουθείται, εντός 3 ετών από τη χορήγησή της, από την πραγματική διάθεση του εγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά του κράτους μέλους που χορήγησε την εν λόγω άδεια παύει να ισχύει.

5. Όταν ένα εγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο κυκλοφορούσε προηγουμένως στην αγορά του κράτους μέλους που το είχε εγκρίνει, δεν διατίθεται πλέον στην αγορά του εν λόγω κράτους μέλους επί τρία διαδοχικά έτη, η άδεια κυκλοφορίας του εν λόγω φαρμάκου παύει να ισχύει.

6. Εξαιρητικώς και για λόγους δημόσιας υγείας, η αρμόδια αρχή μπορεί να παρέχει εξαιρέσεις από τις παραγράφους 4 και 5. Οι εξαιρέσεις πρέπει να αιτιολογούνται δεόντως.

▼ B*Άρθρο 29*

Η άδεια κυκλοφορίας δεν απαλλάσσει τον παρασκευαστή ή, ενδεχομένως, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας από την ευθύνη ή οποία απορρέει από το κοινό δίκαιο.

▼ M1*Άρθρο 30*

Η άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται όταν ο φάκελος που υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές δεν είναι σύμφωνος προς τα άρθρα 12 έως 13δ, και το άρθρο 15.

Η άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται επίσης όταν, μετά από εξέταση των στοιχείων και των εγγράφων που απαριθμούνται στο άρθρο 12 και στο άρθρο 13, παράγραφος 1, καθίσταται σαφές ότι:

- α) η σχέση κινδύνου/οφέλους του κτηνιατρικού φαρμάκου υπό τις συνθήκες χρήσης που αναφέρονται στην αίτηση άδειας δεν είναι ευνοϊκή· όταν η αίτηση αφορά κτηνιατρικά φάρμακα για ζωοτεχνική χρήση, συνυπολογίζονται ειδικότερα τα οφέλη όσον αφορά την υγεία και τις συνθήκες διαβίωσης των ζώων, καθώς και η ασφάλεια των καταναλωτών, ή
- β) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει θεραπευτική ενέργεια ή η θεραπευτική ενέργεια του κτηνιατρικού φαρμάκου δεν αιτιολογείται επαρκώς από τον αιτούντα αναφορικά με το ζωικό είδος που πρόκειται να υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή, ή
- γ) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωθείσα ποσοτική ή ποιοτική σύνθεση, ή
- δ) ο χρόνος αναμονής που συνιστά ο αιτών δεν είναι επαρκής για να διασφαλισθεί ότι τα τρόφιμα που λαμβάνονται από το ζώο το οποίο υποβλήθηκε σε αγωγή δεν περιέχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνα για την υγεία του καταναλωτή, ή ότι ο χρόνος αυτός δεν τεκμηριώνεται επαρκώς, ή
- ε) η επισήμανση ή το φύλλο οδηγιών που προτείνονται από τον αιτούντα δεν είναι σύμφωνα προς την παρούσα οδηγία, ή
- στ) το κτηνιατρικό φάρμακο προορίζεται για χρήση που απαγορεύεται βάσει άλλων κοινοτικών διατάξεων.

Ωστόσο, όταν επίκειται η θέσπιση κοινοτικού νομοθετικού πλαισίου, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να αρνούνται τη χορήγηση άδειας σε κτηνιατρικό φάρμακο, εάν το εν λόγω μέτρο είναι απαραίτητο για να διασφαλιστεί η προστασία της δημόσιας υγείας, των καταναλωτών ή της υγείας των ζώων.

Ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για την ακρίβεια των υποβαλλόμενων εγγράφων και δεδομένων.

▼ M1

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

Διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και αποκεντρωμένη διαδικασία.*Άρθρο 31*

1. Συνιστάται ομάδα συντονισμού προκειμένου να εξετάζει οποιοδήποτε ζήτημα σχετικά με την άδεια κυκλοφορίας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου σε δύο ή περισσότερα κράτη μέλη, σύμφωνα με τις διαδικασίες που προβλέπονται στο παρόν κεφάλαιο. Ο Οργανισμός αναλαμβάνει τη γραμματειακή υποστήριξη της εν λόγω ομάδας συντονισμού.
2. Η ομάδα συντονισμού απαρτίζεται από έναν εκπρόσωπο από κάθε κράτος μέλος, ο οποίος διορίζεται για ανανεώσιμη θητεία τριών ετών. Τα μέλη της ομάδας συντονισμού έχουν τη δυνατότητα να συνοδεύονται από εμπειρογνώμονες.
3. Η ομάδα συντονισμού καταρτίζει τον εσωτερικό κανονισμό της, ο οποίος τίθεται σε ισχύ κατόπιν ευνοϊκής γνωμοδότησης της Επιτροπής. Ο εσωτερικός κανονισμός δημοσιοποιείται.

Άρθρο 32

1. Για τη χορήγηση αδείας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου σε πλείονα κράτη μέλη, ο αιτών υποβάλει αίτηση σ' αυτά τα κράτη μέλη βάσει του ιδίου φακέλου. Ο φάκελος περιλαμβάνει το σύνολο των διοικητικών πληροφοριών και όλο το υλικό επιστημονικής και τεχνικής τεκμηρίωσης που προβλέπεται στα άρθρα 12 έως 14. Τα υποβαλλόμενα έγγραφα περιλαμβάνουν και κατάλογο των κρατών μελών τα οποία αφορά η αίτηση.

Ο αιτών ζητεί από ένα κράτος μέλος να ενεργήσει ως κράτος μέλος αναφοράς και να καταρτίσει έκθεση αξιολόγησης σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο βάσει των παραγράφων 2 ή 3.

Η έκθεση αξιολόγησης περιλαμβάνει, ενδεχομένως, αξιολόγηση για τους σκοπούς του άρθρου 13, παράγραφος 5, ή του άρθρου 13α, παράγραφος 3.

2. Εάν το κτηνιατρικό φάρμακο έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας κατά τη στιγμή της αίτησης, το ή τα οικεία κράτη μέλη αναγνωρίζουν την άδεια που έχει χορηγηθεί από το κράτος μέλος αναφοράς. Για το σκοπό αυτόν, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ζητεί από το κράτος μέλος αναφοράς, είτε να καταρτίσει έκθεση αξιολόγησης για το κτηνιατρικό φάρμακο, είτε, εάν κρίνεται σκόπιμο, να επικαιροποιήσει την τυχόν υπάρχουσα έκθεση αξιολόγησης. Το κράτος μέλος αναφοράς καταρτίζει ή επικαιροποιεί την έκθεση αξιολόγησης εντός 90 ημερών από την παραλαβή έγκυρης αίτησης. Η έκθεση αξιολόγησης, καθώς και η συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η επίσημανση και το φύλλο οδηγιών που έχουν εγκριθεί διαβιβάζονται στο ή στα οικεία κράτη μέλη και στον αιτούντα.

3. Εάν το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας τη στιγμή της αίτησης, ο αιτών ζητεί από το κράτος μέλος αναφοράς να καταρτίσει σχέδιο έκθεσης αξιολόγησης, σχέδιο συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος και σχέδιο επίσημανσης και φύλλου οδηγιών. Το κράτος μέλος αναφοράς καταρτίζει τα εν λόγω σχέδια εντός 120 από την παραλαβή έγκυρης αίτησης και τα διαβιβάζει στα οικεία κράτη μέλη και στον αιτούντα.

4. Εντός ενενήντα ημερών μετά την παραλαβή των εγγράφων που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εγκρίνουν την έκθεση αξιολόγησης, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, καθώς και την επίσημανση και το φύλλο οδηγιών και ενημερώνουν σχετικώς το κράτος μέλος αναφοράς. Το κράτος αναφοράς καταγράφει τη συμφωνία όλων των μερών, περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει τον αιτούντα.

▼ M1

5. Κάθε κράτος μέλος στο οποίο υποβλήθηκε αίτηση βάσει παραγράφου 1 εκδίδει απόφαση σύμφωνα με την έκθεση αξιολόγησης, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, καθώς και την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών που έχουν εγκριθεί, εντός 30 ημερών από τη διαπίστωση της συμφωνίας.

Άρθρο 33

1. Αν, εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 28, παράγραφος 4, ένα κράτος μέλος αδυνατεί να εγκρίνει την έκθεση αξιολόγησης, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών, λόγω της πιθανής ύπαρξης σοβαρού κινδύνου για την δημόσια υγεία αιτιολογεί τη θέση του λεπτομερώς και γνωστοποιεί του λόγους του στο κράτος μέλος αναφοράς, στα άλλα σχετικά κράτη μέλη και στον αιτούντα. Τα σημεία της διαφωνίας κοινοποιούνται πάραυτα στην ομάδα συντονισμού.

Εάν ένα κράτος μέλος στο οποίο υποβλήθηκε αίτηση επικαλείται τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 71, παράγραφος 1, το εν λόγω κράτος μέλος δεν θεωρείται πλέον ενδιαφερόμενο κράτος μέλος για τους σκοπούς του παρόντος κεφαλαίου.

2. Η Επιτροπή θεσπίζει κατευθυντήριες γραμμές με τις οποίες ορίζεται ο πιθανός σοβαρός κίνδυνος για την υγεία του ανθρώπου ή των ζώων ή για το περιβάλλον.

3. Στο πλαίσιο της ομάδας συντονισμού, όλα τα κράτη μέλη που αναφέρονται στην παράγραφο 1 καταβάλλουν κάθε προσπάθεια προκειμένου να συμφωνήσουν τα ληπτέα μέτρα. Παρέχουν στον αιτούντα τη δυνατότητα να εκθέσει την άποψή του προφορικά ή γραπτώς. Εάν, εντός 60 ημερών από τη γνωστοποίηση των στοιχείων διαφωνίας στην ομάδα συντονισμού, τα κράτη μέλη καταλήξουν σε συμφωνία, το κράτος μέλος αναφοράς διαπιστώνει τη συμφωνία, περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει σχετικώς τον αιτούντα. Εφαρμόζεται το άρθρο 32, παράγραφος 5.

4. Αν, εντός της προθεσμίας των 60 ημερών, τα κράτη μέλη δεν καταλήξουν σε συμφωνία, ενημερώνεται αμέσως ο Οργανισμός ώστε να εφαρμοστεί η διαδικασία των άρθρων 36, 37 και 38. Παρέχονται στον Οργανισμό η λεπτομερής περιγραφή των θεμάτων ως προς τα οποία δεν επιτεύχθηκε συμφωνία και οι λόγοι της διαφωνίας. Αντίγραφο των πληροφοριών αυτών αποστέλλεται στον αιτούντα.

5. Ο αιτών, μόλις πληροφορηθεί ότι το θέμα έχει υποβληθεί στον Οργανισμό, του διαβιβάζει αμέσως αντίγραφο των πληροφοριών και των εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 32, παράγραφος 1, πρώτο εδάφιο.

6. Στην περίπτωση που αναφέρεται στην παράγραφο 4, τα κράτη μέλη που ενέκριναν την έκθεση αξιολόγησης, τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών, την επισήμανση και το φύλλο οδηγιών του κράτους μέλους αναφοράς μπορούν, αιτήσει του αιτούντος, να χορηγήσουν άδεια κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου χωρίς να περιμένουν την έκβαση της διαδικασίας του άρθρου 36. Στην προκειμένη περίπτωση, η άδεια χορηγείται με την επιφύλαξη της έκβασης της εν λόγω διαδικασίας.

Άρθρο 34

1. Εάν για ένα συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο έχουν υποβληθεί σύμφωνα με τα άρθρα 12 έως 14, περισσότερες της μιας αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας, και εάν τα κράτη μέλη έχουν λάβει αποκλίνουσες αποφάσεις σχετικά με την έγκριση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου, ή την αναστολή ή την ανάκλησή της, ένα κράτος μέλος ή η Επιτροπή ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να προσφύγει στην Επιτροπή Κτηνιατρικών Φαρμάκων, εφεξής αποκαλούμενη «επιτροπή», προκειμένου να εφαρμοστεί η διαδικασία των άρθρων 36, 37 και 38.

▼ M1

2. Για να προαχθεί η εναρμόνιση των κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα και για να ενισχυθεί η αποτελεσματικότητα των διατάξεων των άρθρων 10 και 11, τα κράτη μέλη διαβιβάζουν στην ομάδα συντονισμού, το αργότερο την 30 Απριλίου 2005, κατάλογο των κτηνιατρικών φαρμάκων για τα οποία πρέπει να καταρτιστούν εναρμονισμένες συνοπτικές περιγραφές των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

Η ομάδα συντονισμού καταρτίζει έναν κατάλογο φαρμάκων, λαμβάνοντας υπόψη τις προτάσεις των κρατών μελών και τον διαβιβάζει στην Επιτροπή.

Τα φάρμακα που περιλαμβάνονται στον κατάλογο αυτόν υπόκεινται στην παράγραφο 1 σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα που καταρτίζεται σε συνεργασία με τον Οργανισμό.

Η Επιτροπή, από κοινού με τον Οργανισμό και λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις των ενδιαφερομένων καταρτίζει τον οριστικό κατάλογο και χρονοδιάγραμμα.

Άρθρο 35

1. Σε ειδικές περιπτώσεις κοινοτικού ενδιαφέροντος, τα κράτη μέλη ή η Επιτροπή ή ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παραπέμπουν το θέμα στην επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας των άρθρων 36, 37 και 38, προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με αίτηση άδειας κυκλοφορίας ή με αναστολή ή αφαίρεση άδειας ή για οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που φαίνεται αναγκαία, ιδίως προκειμένου να ληφθούν υπόψη τυχόν πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί σύμφωνα με τον Τίτλο VII.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ή η Επιτροπή προσδιορίζουν σαφώς το ζήτημα που υποβάλλεται στην επιτροπή για εξέταση και ενημερώνουν τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Τα κράτη μέλη και ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διαβιβάζουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

2. Εάν η προσφυγή στην επιτροπή αφορά σειρά φαρμάκων ή μία θεραπευτική κατηγορία, ο Οργανισμός μπορεί να περιορίζει την εφαρμογή της διαδικασίας σε ορισμένα συγκεκριμένα τμήματα της άδειας.

Στην περίπτωση αυτήν, το άρθρο 39 εφαρμόζεται στα εν λόγω φάρμακα μόνο εάν καλύπτονται από τη διαδικασία χορήγησης άδειας που αναφέρεται στο παρόν κεφάλαιο.

Άρθρο 36

1. Όταν γίνεται μνεία της διαδικασίας του παρόντος άρθρου, η επιτροπή εξετάζει το θέμα και διατυπώνει αιτιολογημένη γνώμη εντός 60 ημερών από την ημερομηνία παραπομπής του θέματος σε αυτήν.

Ωστόσο, στις περιπτώσεις που υποβάλλονται στην επιτροπή σύμφωνα με τα άρθρα 34 και 35, η επιτροπή μπορεί να παρατείνει την προθεσμία αυτήν για συμπληρωματική περίοδο 90 το πολύ ημερών, λαμβάνοντας υπόψη τις απόψεις των ενδιαφερομένων κατόχων άδειας κυκλοφορίας.

Σε επείγουσες περιπτώσεις, και προτάσει του προέδρου της, η επιτροπή μπορεί να ορίζει μικρότερη προθεσμία.

2. Για την εξέταση του θέματος, η επιτροπή ορίζει ένα από τα μέλη της ως εισηγητή. Η επιτροπή μπορεί επίσης να ορίζει ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες για να εκφέρουν τη γνώμη τους σε συγκεκριμένα ζητήματα. Όταν ορίζει εμπειρογνώμονες, η επιτροπή καθορίζει τα καθήκοντά τους και προσδιορίζει προθεσμία για την εκπλήρωση των καθηκόντων αυτών.

▼ **M1**

3. Πριν αποφανθεί, η επιτροπή προσφέρει στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τη δυνατότητα να παράσχει γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις εντός προθεσμίας που καθορίζει.

Η γνώμη της επιτροπής συνοδεύεται από το σχέδιο συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών του προϊόντος και από τα σχέδια επισήμανσης και φύλλου οδηγιών.

Εάν το κρίνει σκόπιμο, η επιτροπή δύναται να καλέσει οποιοδήποτε άλλο πρόσωπο να της προσκομίσει πληροφορίες επί του ενωπίον της θέματος.

Η επιτροπή μπορεί να αναστέλλει την αναφερόμενη στην παράγραφο 1 προθεσμία, προκειμένου να επιτρέψει στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να προετοιμάσει τις εξηγήσεις του.

4. Ο Οργανισμός ενημερώνει αμέσως τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας όταν, κατά τη γνώμη της επιτροπής:

- η αίτηση δεν πληροί τα κριτήρια για τη χορήγηση άδειας, ή
- η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 14 θα πρέπει να τροποποιηθεί, ή
- η άδεια θα πρέπει να χορηγηθεί υπό όρους, όσον αφορά προϋποθέσεις που θεωρούνται ουσιώδεις για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγρύπνησης, ή
- η άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να ανασταλεί, να τροποποιηθεί ή να ανακληθεί.

Εντός 15 από την παραλαβή της γνώμης, ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να ειδοποιήσει γραπτώς τον Οργανισμό ότι προτίθεται να ζητήσει επανεξέταση γνώμης. Στην περίπτωση αυτήν, γνωστοποιεί λεπτομερώς στον Οργανισμό τους λόγους της αίτησης του εντός 60 ημερών από την λήψη της γνώμης.

Εντός 60 ημερών από την λήψη των λόγων της αίτησης, η επιτροπή επανεξετάζει τη γνώμη της βάσει του άρθρου 62, παράγραφος 1, τέταρτο εδάφιο του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004. Η αιτιολογία του πορίσματος επισυνάπτεται, στην έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5 του παρόντος άρθρου.

5. Εντός 15 ημερών από την έκδοσή της, ο Οργανισμός διαβιβάζει την τελική γνώμη της επιτροπής στα κράτη μέλη, στην Επιτροπή και στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, μαζί με έκθεση στην οποία περιγράφεται η αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου και η αιτιολογία του πορίσματός του.

Σε περίπτωση ευνοϊκής γνώμης για τη χορήγηση ή τη διατήρηση μιας άδειας κυκλοφορίας, τα ακόλουθα έγγραφα προσαρτώνται στη γνώμη:

- α) σχέδιο περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 14·εφόσον απαιτείται, το έγγραφο αυτό αντανάκλα τις διαφορές μεταξύ των κτηνιατρικών συνθηκών που επικρατούν στα διάφορα κράτη μέλη,
- β) τυχόν όροι στους οποίους υπόκειται η άδεια κατά την έννοια της παραγράφου 4,
- γ) οι λεπτομέρειες τυχόν όρων ή περιορισμών που συνιστώνται σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρησιμοποίηση του κτηνιατρικού φαρμάκου, και
- δ) τα σχέδια της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών.

▼ M1*Άρθρο 37*

Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης, η Επιτροπή εκπονεί σχέδιο της απόφασης που πρέπει να ληφθεί όσον αφορά την αίτηση, λαμβάνοντας υπόψη το κοινοτικό δίκαιο.

Εάν το σχέδιο απόφασης προβλέπει τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, επισυνάπτονται τα έγγραφα που αναφέρονται στο δεύτερο εδάφιο του άρθρου 36 παράγραφος 5.

Εάν, κατ' εξαίρεση, το σχέδιο απόφασης δεν είναι σύμφωνο προς τη γνώμη του Οργανισμού, η Επιτροπή επισυνάπτει επίσης αναλυτική επεξήγηση της αιτιολόγησης των διαφορών.

Το σχέδιο απόφασης διαβιβάζεται στα κράτη μέλη και στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

▼ B*Άρθρο 38*▼ M1

1. Η Επιτροπή λαμβάνει οριστική απόφαση με τη διαδικασία του άρθρου 89, παράγραφος 3 και εντός 15 ημερών από την περάτωση της διαδικασίας αυτής.

▼ B

2. Ο εσωτερικός κανονισμός της μόνιμης επιτροπής που συνιστάται με το άρθρο 89 παράγραφος 1, προσαρμόζεται ώστε να λαμβάνονται υπόψη τα καθήκοντα που της ανατίθενται σύμφωνα από το παρόν κεφάλαιο.

Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν τα εξής:

— εκτός από τις περιπτώσεις που ορίζονται στο άρθρο 37 τρίτο εδάφιο, η γνώμη της μόνιμης επιτροπής λαμβάνεται γραπτώς.

▼ M1

— τα κράτη μέλη διαθέτουν προθεσμία 22 ημερών για τη διαβίβαση στην Επιτροπή γραπτών παρατηρήσεων σχετικά με το σχέδιο απόφασης. Ωστόσο, σε περίπτωση που η απόφαση πρέπει να ληφθεί επείγοντως, ο Πρόεδρος μπορεί να ορίσει συντομότερη προθεσμία ανάλογα με το βαθμό του επείγοντος. Πλην εξαιρετικών περιπτώσεων, η προθεσμία αυτή δεν είναι μικρότερη των 5 ημερών,

— τα κράτη μέλη έχουν τη δυνατότητα να ζητήσουν γραπτώς την εξέταση του σχεδίου απόφασης από την ολομέλεια της μόνιμης επιτροπής.

▼ B

Εφόσον, κατά τη γνώμη της Επιτροπής, από τις γραπτές παρατηρήσεις κράτους μέλους ανακύπτουν σημαντικά νέα θέματα επιστημονικής ή τεχνικής φύσεως που δεν εξετάζονται στη γνώμη του οργανισμού, ο πρόεδρος αναστέλλει τη διαδικασία και παραπέμπει την αίτηση στον οργανισμό προς περαιτέρω εξέταση.

Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες διατάξεις εφαρμογής της παραγράφου αυτής με τη διαδικασία που καθορίζεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

▼ M1

3. Η απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απευθύνεται σε όλα τα κράτη μέλη και κοινοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου ή στον αιτούντα προς ενημέρωσή τους. Τα οικεία κράτη μέλη και το κράτος μέλος αναφοράς χορηγούν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας ή επιφέρουν τις αναγκαίες τροποποιήσεις των όρων της προκειμένου η άδεια κυκλοφορίας να συμμορφωθεί με την απόφαση εντός τριάντα ημερών από την κοινοποίησή της, κάνοντας σχετική μνεία. Ενημερώνουν την Επιτροπή και τον Οργανισμό σχετικά.

▼ B*Άρθρο 39*

1. Κάθε αίτηση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου υποβάλλεται σε όλα τα κράτη μέλη που έχουν ήδη εγκρίνει το κτηνιατρικό φάρμακο.

▼ M4**▼ M5**

Η Επιτροπή θεσπίζει τις εν λόγω ρυθμίσεις υπό μορφή κανονισμού εφαρμογής, που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας διά της συμπλήρωσής της, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ B

2. Σε περίπτωση διαιτησίας υποβληθείσας στην Επιτροπή, η διαδικασία που θεσπίζεται στα άρθρα 36, 37 και 38 εφαρμόζεται κατ' αναλογία και στις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας.

Άρθρο 40

1. Εάν ένα κράτος μέλος κρίνει ότι είναι αναγκαία για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων ή για την προστασία του περιβάλλοντος η τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο ή η αναστολή ή η αφαίρεσή της, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος παραπέμπει το θέμα αυτό αμέσως στον Οργανισμό προκειμένου να εφαρμοσθούν οι διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 36, 37 και 38.

2. Με την επιφύλαξη του άρθρου 35, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν είναι αναγκαία η ανάληψη επείγουσας δράσης για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων ή για την προστασία του περιβάλλοντος, και μέχρις ότου ληφθεί οριστική απόφαση, ένα κράτος μέλος μπορεί να αναστείλει την κυκλοφορία και τη χρήση του σχετικού κτηνιατρικού φαρμάκου στο έδαφός του. Ενημερώνει την Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη, το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, ως προς τους λόγους που επέβαλαν τη δράση αυτή.

Άρθρο 41

Τα άρθρα 39 και 40 εφαρμόζονται κατ' αναλογία σε κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία έχουν εγκρίνει τα κράτη μέλη κατόπιν γνωμοδότησης της επιτροπής η οποία δίδεται σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995.

Άρθρο 42

1. Ο οργανισμός δημοσιεύει ετήσια έκθεση για την εφαρμογή των διαδικασιών που θεσπίζονται στο παρόν κεφάλαιο και τη διαβιβάζει, προς ενημέρωση, στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο.

▼ M1

2. Τουλάχιστο ανά 10έτη, η Επιτροπή δημοσιεύει έκθεση σχετικά με την πείρα που αποκτάται βάσει των προβλεπόμενων στο παρόν κεφάλαιο διαδικασιών και προτείνει κάθε αναγκαία τροποποίηση για τη βελτίωση των εν λόγω διαδικασιών. Η Επιτροπή υποβάλλει την έκθεση αυτήν στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο.

Άρθρο 43

Το άρθρο 33, παράγραφοι 4, 5 και 6, και το άρθρο 34 έως 38 δεν εφαρμόζεται στα κτηνιατρικά ομοιοπαθητικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 17.

▼M1

Τα άρθρα 32 έως 38 δεν εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά ομοιοπαθητικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 19, παράγραφος 2.

▼B

ΤΙΤΛΟΣ IV

ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Άρθρο 44

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων στο έδαφός τους να απαιτείται η κατοχή της σχετικής άδειας. Η άδεια παρασκευής απαιτείται και για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται προς εξαγωγή.

2. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται τόσο για την ολική ή μερική παρασκευή, όσο και για τις εργασίες κατανομής, συσκευασίας και παρουσιάσεως των φαρμάκων.

Εν τούτοις, η άδεια αυτή δεν απαιτείται για την παρασκευή, κατανομή, αλλαγή συσκευασίας ή παρουσιάσεως, όταν, στο μέτρο που οι εργασίες αυτές εκτελούνται με μοναδικό σκοπό τη διάθεση στο λιανικό εμπόριο, από φαρμακοποιούς σε φαρμακεία, ή από άλλα άτομα στα οποία η εκτέλεση των εργασιών αυτών έχει νόμιμα επιτραπεί στα κράτη μέλη.

3. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται, επίσης, για τις εισαγωγές από τρίτες χώρες σε κράτος μέλος. Προς το σκοπό αυτό, ο παρών τίτλος και το άρθρο 83 ισχύουν για τέτοιες εισαγωγές κατά τον ίδιο τρόπο όπως και για την παρασκευή.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε, τα κτηνιατρικά φάρμακα που εισάγονται στο έδαφός τους από τρίτη χώρα και προορίζονται για άλλο κράτος μέλος, να συνοδεύονται από αντίγραφο της άδειας κυκλοφορίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

▼M1

4. Τα κράτη μέλη αποστέλλουν στον Οργανισμό αντίγραφο των αδειών παρασκευής που αναφέρονται στην παράγραφο 1. Ο Οργανισμός καταχωρεί τις πληροφορίες αυτές στην κοινοτική τράπεζα δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 80, παράγραφος 6.

▼B*Άρθρο 45*

Ο αιτών πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες προϋποθέσεις, προκειμένου να του χορηγηθεί η άδεια παρασκευής:

- α) να καθορίζει τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που θα παρασκευάζονται ή θα εισάγονται καθώς και τον τόπο παρασκευής ή και ελέγχου τους·
- β) να διαθέτει για την παρασκευή ή εισαγωγή τους, τους κατάλληλους και επαρκείς χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου, που να ανταποκρίνονται στις νόμιμες προϋποθέσεις οι οποίες προβλέπονται από το εν λόγω κράτος μέλος, τόσο από την άποψη της παρασκευής και του ελέγχου, όσο και από την άποψη της διατήρησης των φαρμάκων, σύμφωνα πάντοτε με τις διατάξεις του άρθρου 24·
- γ) να διαθέτει τουλάχιστον ένα άτομο με την ειδικευση που αναφέρεται στο άρθρο 52.

Ο αιτών πρέπει να παρέχει στην αίτησή του τα δικαιολογητικά στοιχεία.

Άρθρο 46

1. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους εκδίδει την άδεια παρασκευής μόνο αφού βεβαιωθεί, με έρευνα που θα διεξάγουν εξουσιοδοτημένα από αυτήν όργανα, ότι οι πληροφορίες που παρέχονται κατ'εφαρμογή του άρθρου 45 είναι ακριβείς.

▼B

2. Η άδεια μπορεί να συνοδεύεται με ορισμένες υποχρεώσεις, οι οποίες θα ισχύουν είτε από της χορηγήσεως της άδειας είτε μεταγενέστερα της εκδόσεώς της, ώστε να εξασφαλισθεί η τήρηση των όρων που προβλέπονται στο άρθρο 45.

3. Η άδεια ισχύει μόνο για τους χώρους, τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που αναφέρονται στην αίτηση.

Άρθρο 47

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία χορηγήσεως της άδειας παρασκευής να μη διαρκεί πάνω από ενενήντα ημέρες από την ημερομηνία λήψεως της αιτήσεως από την αρμόδια αρχή.

Άρθρο 48

Σε περίπτωση που ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής υποβάλει αίτηση τροποποίησης ενός από τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 45 πρώτο εδάφιο στοιχεία α) και β), η διαδικασία σχετικά με την αίτηση αυτή δεν διαρκεί πάνω από τριάντα ημέρες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η προθεσμία αυτή μπορεί να παρατείνεται έως ενενήντα ημέρες.

Άρθρο 49

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα συμπληρωματικά πληροφοριακά στοιχεία σε σχέση με τις πληροφορίες που έδωσε κατ' εφαρμογή του άρθρου 45, καθώς και σχετικά με το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, αναστέλλονται οι προθεσμίες που προβλέπονται στα άρθρα 47 και 48 μέχρις ότου δοθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

Άρθρο 50

Ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής οφείλει τουλάχιστον:

- α) να διαθέτει το προσωπικό το οποίο να ανταποκρίνεται στις νόμιμες προϋποθέσεις που προβλέπονται από το εν λόγω κράτος μέλος, από την άποψη τόσο της παρασκευής, όσο και των ελέγχων·
- β) να διαθέτει τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με τη νομοθεσία των εν λόγω κρατών μελών·
- γ) να πληροφορεί εκ των προτέρων την αρμόδια αρχή για κάθε τροποποίηση που θα ήθελε να επιφέρει σε μια από τις πληροφορίες που έδωσε κατ' εφαρμογή του άρθρου 45. Εν τούτοις, η αρμόδια αρχή πρέπει να πληροφορείται αμέσως την απρόοπτη αντικατάσταση του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52·
- δ) να επιτρέπει, οποτεδήποτε, στα εξουσιοδοτημένα όργανα της αρμόδιας αρχής του εν λόγω κράτους μέλους την πρόσβαση στις εγκαταστάσεις του·
- ε) να φροντίζει ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52 να μπορεί να εκπληροί την αποστολή του, θέτοντας ειδικότερα στη διάθεσή του όλα τα αναγκαία μέσα·

▼M1

στ) Να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των φαρμάκων και να χρησιμοποιεί ως πρώτες ύλες μόνο δραστικές ουσίες, που παρασκευάζονται σύμφωνα με τις λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής των πρώτων υλών·

▼B

ζ) να τηρεί αναλυτικό μητρώο όλων των κτηνιατρικών φαρμάκων που έχει χορηγήσει, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων τους, σύμφωνα με τη νομοθεσία της χώρας προορισμού τους. Στο μητρώο

▼ B

αυτό πρέπει να καταχωρούνται τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία κάθε πράξης, είτε αυτή γίνεται επί πληρωμή είτε όχι:

- ημερομηνία,
- ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου,
- χορηγηθείσα ποσότητα,
- όνομα και διεύθυνση του παραλήπτη,
- αριθμός παρτίδας.

Το μητρώο αυτό πρέπει να τηρείται στη διάθεση της αρμόδιας αρχής, προς έλεγχο, επί τρία τουλάχιστον χρόνια.

▼ M1*Άρθρο 50α*

1. Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, με τον όρο «παρασκευή δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες» νοείται η πλήρης ή μερική παρασκευή ή εισαγωγή μιας δραστικής ουσίας που χρησιμοποιείται ως πρώτη ύλη, όπως ορίζεται στο παράρτημα I, Μέρος 2, Τμήμα Γ, καθώς και οι διάφορες μέθοδοι κατανομής και εξωτερικής ή στοιχειώδους συσκευασίας πριν από την ενσωμάτωσή της σε ένα κτηνιατρικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων της επανασυσκευασίας ή της επανασήμανσης, όπως πραγματοποιείται από τον χονδρέμπορο των πρώτων υλών.

▼ M5

2. Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες τροποποιήσεις για την προσαρμογή των διατάξεων της παραγράφου 1 στην επιστημονική και τεχνολογική πρόοδο.

Τα μέτρα αυτά, που αποσκοπούν σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ B*Άρθρο 51***▼ M5**

Οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές ορθής πρακτικής παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων του άρθρου 50, στοιχείο στ), θεσπίζονται από την Επιτροπή υπό μορφή οδηγίας που απευθύνεται στα κράτη μέλη. Τα μέτρα αυτά, που αποσκοπούν σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας διά της συμπλήρωσής της, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ B

Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες είναι σύμφωνες με τις αρχές αυτές, δημοσιεύονται από την Επιτροπή και αναθεωρούνται, εφόσον χρειάζεται, για να ληφθεί υπόψη η επιστημονική και τεχνική πρόοδος.

▼ M1

Οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές ορθής πρακτικής για την παρασκευή των δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες οι οποίες αναφέρονται στο άρθρο 50, σημείο στ), εκδίδονται υπό μορφή λεπτομερών κατευθυντήριων γραμμών.

Η Επιτροπή δημοσιεύει επίσης κατευθυντήριες γραμμές σχετικά με τη μορφή και το περιεχόμενο της άδειας που αναφέρεται στο άρθρο 44, παράγραφος 1, στις εκθέσεις που αναφέρονται στο άρθρο 80, παράγραφος 3, και σχετικά με τη μορφή και το περιεχόμενο του πιστοποιητικού ορθών παρασκευαστικών πρακτικών που αναφέρεται στο άρθρο 80, παράγραφος 5.

▼B*Άρθρο 52*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής να διαθέτει μονίμως και συνεχώς ένα τουλάχιστον ειδικευμένο πρόσωπο, το οποίο να ανταποκρίνεται στους όρους που προβλέπονται στο άρθρο 53, υπεύθυνο, ιδίως, για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων που ορίζονται στο άρθρο 55.

2. Αν ο δικαιούχος της άδειας ανταποκρίνεται προσωπικά στους όρους που αναφέρονται στο άρθρο 53, μπορεί να αναλάβει ο ίδιος την ευθύνη που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

*Άρθρο 53***▼M1**

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52, παράγραφος 1, πληροί τις προϋποθέσεις προσόντων που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3.

▼B

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να διαθέτει δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλον τίτλο σπουδών που χορηγείται μετά από κύκλο πανεπιστημιακών σπουδών, — ή άλλο ισοδύναμο κύκλο σπουδών, αναγνωρισμένο από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος — με ελάχιστη διάρκεια τέσσερα έτη θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας σε ένα από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και τεχνολογία, βιολογία.

Ωστόσο η ελάχιστη διάρκεια του κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών μπορεί να είναι τρεισήμισι έτη, όταν ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης διάρκειας ενός τουλάχιστον έτους, και περιλαμβάνει περίοδο πρακτικής ασκήσεως τουλάχιστον έξι μηνών σε φαρμακείο ανοιχτό για το κοινό, ο δε κύκλος αυτός περατώνεται με εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπέδου.

Όταν σε ένα κράτος μέλος συνυπάρχουν δύο κύκλοι πανεπιστημιακών σπουδών ή ισότιμοι κύκλοι σπουδών, αναγνωρισμένοι από το κράτος μέλος αυτό, από τους οποίους ο ένας διαρκεί τέσσερα χρόνια και ο άλλος τρία χρόνια, θεωρείται ότι το δίπλωμα, το πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος σπουδών, με τα οποία περατούνται ο τριετής κύκλος πανεπιστημιακών σπουδών ή αναγνωρισμένος ισότιμος κύκλος σπουδών, πληρούν τον όρο ως προς τη διάρκεια που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, εφ' όσον τα διπλώματα, τα πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι περατώσεως σπουδών των δύο κύκλων σπουδών αναγνωρίζονται ως ισότιμα από το κράτος μέλος αυτό.

Ο κύκλος σπουδών περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική διδασκαλία σχετικά με τα ακόλουθα τουλάχιστον βασικά θέματα:

- πειραματική φυσική,
- γενική και ανόργανη χημεία,
- οργανική χημεία,
- αναλυτική χημεία,
- φαρμακευτική χημεία, περιλαμβανομένης της αναλύσεως των φαρμάκων,
- γενική και εφαρμοσμένη (ιατρική) βιοχημεία,
- φυσιολογία,
- μικροβιολογία,
- φαρμακολογία,
- φαρμακευτική τεχνολογία,
- τοξικολογία,

▼B

— φαρμακογνωσία (μελέτη της συνθέσεως των ενεργειών των δραστη-
κών φυσικών ουσιών, φυτικής ή ζωικής προελεύσεως).

Η διδασκαλία των θεμάτων αυτών πρέπει να κατανέμεται κατά τέτοιον
τρόπο που να επιτρέπει στον ενδιαφερόμενο να αναλάβει τις υποχρεώ-
σεις οι οποίες καθορίζονται στο άρθρο 55.

Εφ' όσον ορισμένα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι, που ανα-
φέρονται στο πρώτο εδάφιο δεν πληρούν τα κριτήρια που καθορίζονται
στην παρούσα παράγραφο, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους
βεβαιώνει ότι ο ενδιαφερόμενος κατέχει, για τα εν λόγω θέματα,
τις αναγκαίες γνώσεις για την παρασκευή και τον έλεγχο κτηνιατρικών
φαρμάκων.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει πρακτική άσκηση επί δύο
τουλάχιστον χρόνια, σε μια ή περισσότερες επιχειρήσεις που έχουν
άδεια παρασκευής, σε δραστηριότητες ποιοτικής ανάλυσεως των φαρ-
μάκων, ποσοτικής ανάλυσεως των δραστικών ουσιών, καθώς και σε
δοκιμασίες και επαληθεύσεις που είναι απαραίτητες για την εξασφάλιση
της ποιότητας των φαρμάκων.

Η διάρκεια της πρακτικής ασκήσεως μπορεί να μειωθεί κατά ένα χρόνο,
εφ' όσον ο πανεπιστημιακός εκπαιδευτικός κύκλος διαρκεί πέντε του-
λάχιστον χρόνια, και κατά ενάμισι χρόνο, εφ' όσον ο εκπαιδευτικός
αυτός κύκλος διαρκεί έξι τουλάχιστον χρόνια.

*Άρθρο 54***▼M1**

1. Πρόσωπο που ασκεί σε κράτος μέλος τις δραστηριότητες του
προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52, παράγραφος 1, κατά το
χρόνο ενάρξεως ισχύος της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, χωρίς να πληροί το
άρθρο 53, θεωρείται ότι έχει τα προσόντα να εξακολουθήσει να ασκεί
τις δραστηριότητες αυτές στην Κοινότητα.

▼B

2. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου περατώ-
σεως κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών — ή κύκλου σπουδών που
αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος — σε
επιστημονικό τομέα ο οποίος του παρέχει τη δυνατότητα να ασκεί τις
δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52 σύμφωνα
με τη νομοθεσία του κράτους αυτού, μπορεί, εφ' όσον άρχισε την
εκπαίδευσή του πριν από την 9η Οκτωβρίου 1981, να θεωρηθεί ότι
έχει τα κατάλληλα προσόντα για να αναλάβει στο κράτος μέλος αυτό
τα καθήκοντα του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52, με την
προϋπόθεση ότι θα έχει προηγουμένως ασκήσει, πριν από την 9η Οκτω-
βρίου 1991 και επί δύο τουλάχιστον χρόνια, σε μία ή περισσότερες
επιχειρήσεις οι οποίες να έχουν πάρει την άδεια παρασκευής, δραστη-
ριότητες επιβλέψεως παραγωγής ή και δραστηριότητες ποιοτικής και
ποσοτικής ανάλυσεως δραστικών ουσιών, καθώς και δοκιμασίες και
επαληθεύσεις οι οποίες είναι απαραίτητες για την εξασφάλιση της ποιό-
τητας των κτηνιατρικών φαρμάκων υπό την άμεση επίβλεψη ενός προ-
σώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52.

Αν ο ενδιαφερόμενος έχει αποκτήσει την πρακτική εμπειρία που ανα-
φέρεται στο πρώτο εδάφιο πριν από την 9η Οκτωβρίου 1971, απαιτείται
ένας συμπληρωματικός χρόνος πρακτικής εμπειρίας που να ανταποκρί-
νεται στους όρους που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο και που να έχει
πραγματοποιηθεί αμέσως πριν από την άσκηση των δραστηριοτήτων
αυτών.

Άρθρο 55

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε το ειδικευ-
μένο πρόσωπο το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 52, με την επιφύλαξη
των σχέσεών του με τον δικαιούχο της άδειας παρασκευής, να φροντίζει

▼B

με προσωπική του ευθύνη και στα πλαίσια των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 56:

α) στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν παρασκευασθεί στο εν λόγω κράτος μέλος, ώστε η κάθε παρτίδα των φαρμάκων αυτών να έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία του κράτους μέλους και με τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας·

▼M1

β) Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, ακόμη και εάν παρασκευάζονται εντός της Κοινότητας, κάθε εισαγόμενη παρτίδα παραγωγής έχει υποβληθεί, σε ένα κράτος μέλος, σε πλήρη ποιοτική ανάλυση, ποσοτική ανάλυση τουλάχιστον όλων των δραστικών ουσιών, και σε κάθε άλλη δοκιμή έλεγχο που είναι αναγκαίοι για να εξασφαλισθεί η ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας.

▼B

Οι παρτίδες των κτηνιατρικών φαρμάκων, που έχουν ελεγχθεί κατ' αυτόν τον τρόπο σε ένα κράτος μέλος, απαλλάσσονται από τους παραπάνω ελέγχους όταν τίθενται σε κυκλοφορία σε άλλο κράτος μέλος, εφ' όσον συνοδεύονται από εκθέσεις ελέγχου με υπογραφή του ειδικευμένου προσώπου.

2. Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που εισάγονται από τρίτη χώρα, εφόσον μεταξύ της Κοινότητας και της χώρας εξαγωγής έχουν συναφθεί κατάλληλες συμφωνίες που διασφαλίζουν ότι ο παρασκευαστής του κτηνιατρικού φαρμάκου εφαρμόζει πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμα με τα πρότυπα της Κοινότητας και ότι οι έλεγχοι που αναφέρονται στην παράγραφο 1, πρώτο εδάφιο, στοιχείο β) έχουν διενεργηθεί στη χώρα εξαγωγής, το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να απαλλαγεί από την ευθύνη για τη διεξαγωγή των ελέγχων αυτών.

3. Σε κάθε περίπτωση, και ειδικότερα όταν τα κτηνιατρικά φάρμακα προσφέρονται προς πώληση, το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να βεβαιώνει σε ένα μητρώο ή σε ισοδύναμο έγγραφο που προβλέπεται για το σκοπό αυτό ότι κάθε παρτίδα παραγωγής ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου αυτού. Το μητρώο αυτό ή το αντίστοιχο έγγραφο πρέπει να ενημερώνονται τακτικά, ανάλογα με τις πράξεις που εκτελούνται και να είναι στη διάθεση των εξουσιοδοτημένων οργάνων της αρμόδιας αρχής για μια περίοδο σύμφωνα με τις διατάξεις του εν λόγω κράτους μέλους, και τουλάχιστον για διάστημα πέντε ετών.

Άρθρο 56

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν την τήρηση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου, που αναφέρεται στο άρθρο 52, με κατάλληλα διοικητικά μέτρα ή με την υπαγωγή του στους κανόνες επαγγελματικής δεοντολογίας.

Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέπουν την προσωρινή ανάκληση του προσώπου αυτού μόλις κινηθεί διοικητική ή πειθαρχική διαδικασία εναντίον του για παράλειψη υποχρεώσεών του.

Άρθρο 57

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

▼ B

ΤΙΤΛΟΣ V

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

Άρθρο 58

1. ► **M1** Με την επιφύλαξη των περιπτώσεων φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 17, παράγραφος 1, οι στοιχειώδεις συσκευασίες και οι εξωτερικές συσκευασίες των κτηνιατρικών φαρμάκων εγκρίνονται από την αρμόδια αρχή. Οι συσκευασίες πρέπει να αναγράφουν με ευανάγνωστους χαρακτήρες τις ακόλουθες πληροφορίες, οι οποίες συμφωνούν με τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που υποβάλλονται δυνάμει των άρθρων 12 έως 13δ και με τη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος: ◀

▼ M1

- α) την ονομασία του φαρμάκου, ακολουθούμενη από τη δοσολογία και τη φαρμακευτική μορφή του. Η κοινή ονομασία αναγράφεται εάν το φάρμακο περιέχει μία μόνον δραστική ουσία και η ονομασία του είναι επινοημένη·
- β) δήλωση της ποιοτικής και ποσοτικής τους σύνθεσης σε δραστικές ουσίες ανά μονάδα δόσης ή σύμφωνα με τη μορφή χορήγησης ενός συγκεκριμένου όγκου ή βάρους, με τη χρήση των κοινών ονομασιών·

▼ B

- γ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·
- δ) τον αριθμό άδειας κυκλοφορίας·

▼ M1

- ε) το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση μόνιμης κατοικίας ή έδρας του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, κατά περίπτωση, του αντιπροσώπου που ορίζεται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας·
- στ) τα είδη ζώων για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φάρμακο, τον τρόπο και, εφόσον απαιτείται, την οδό χορήγησης. Προβλέπεται χώρος για να αναγράφεται η υποδεικνυόμενη δοσολογία·
- ζ) το χρόνο αναμονής για τα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία προορίζονται για ζώα παραγωγής τροφίμων, για όλα τα οικεία είδη και για τα διάφορα σχετικά τρόφιμα (κρέας και εντόσθια, αυγά, γάλα, μέλι), συμπεριλαμβανομένων εκείνων για τα οποία ο χρόνος αναμονής είναι μηδενικός·

▼ B

- η) την ημερομηνία λήξεως, ολογράφως·
- θ) τα ιδιαίτερα μέτρα ασφάλειας για τη διατήρηση, αν χρειάζεται·

▼ M1

- ι) τις ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη αχρησιμοποίητων φαρμάκων ή απορριμμάτων που προέρχονται από κτηνιατρικά φάρμακα, όπου απαιτείται, καθώς και παραπομπή σε οιοδήποτε υπάρχον σύστημα συλλογικής αποκομιδής·

▼ B

- ια) τις πληροφορίες που επιβάλλονται δυνάμει του άρθρου 26 παράγραφος 1, αν χρειάζεται·

▼ M1

- ιβ) την ένδειξη «για κτηνιατρική χρήση» ή, ενδεχομένως, για τα φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 67, την ένδειξη μόνο «για κτηνιατρική χρήση — χορηγείται μόνον κατόπιν κτηνιατρικής συνταγής».

▼ B

2. Η φαρμακευτική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, σε όγκο ή σε μονάδες δόσεως, μπορούν να εμφανίζονται μόνο στην εξωτερική συσκευασία.
3. Οι διατάξεις του παραρτήματος I μέρος 1 τμήμα A ισχύουν για τις πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 στοιχείο β) εφ' όσον αναφέρονται στην ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.
4. Τα στοιχεία, που προβλέπονται από την παράγραφο 1 στοιχεία στ) έως ιβ) πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία και στον περιέκτη του κτηνιατρικού φαρμάκου στην ή στις γλώσσες της χώρας που κυκλοφορεί.

▼ M1

5. Όσον αφορά τα φάρμακα για τα οποία έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας δυνάμει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέπουν ή να απαιτούν να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία συμπληρωματικές πληροφορίες σχετικά με τη διανομή, την κατοχή, την πώληση ή τα τυχόν αναγκαία προληπτικά μέτρα, εφόσον οι εν λόγω πληροφορίες δεν αντίκεινται προς την κοινοτική νομοθεσία ή τους όρους της άδειας κυκλοφορίας και δεν έχουν κανέναν χαρακτήρα προώθησης.

Οι εν λόγω συμπληρωματικές πληροφορίες αναγράφονται εντός πλαισίου με μπλε περίγραμμα, ώστε να διαχωρίζονται σαφώς από τις πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

▼ B*Άρθρο 59***▼ M1**

1. Όταν πρόκειται για αμπούλες, οι πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 58, παράγραφος 1, αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία. Αντιθέτως, στις στοιχειώδεις συσκευασίες αναγράφονται απαραίτητως μόνο οι ακόλουθες πληροφορίες:
2. Όσον αφορά τις μικρές στοιχειώδεις συσκευασίες, εκτός από τις αμπούλες, που περιέχουν μόνο μία δόση χρήσης και στις οποίες είναι αδύνατον να αναγραφούν οι πληροφορίες που προβλέπονται στην παράγραφο 1, οι απαιτήσεις του άρθρου 58, παράγραφοι 1, 2 και 3 εφαρμόζονται μόνο για την εξωτερική συσκευασία.
3. Οι πληροφορίες που προβλέπονται στην παράγραφο 1, τρίτη και έκτη περίπτωση, αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία και στη στοιχειώδη συσκευασία των φαρμάκων στη ή τις γλώσσες της χώρας στην οποία κυκλοφορούν τα εν λόγω φάρμακα.

Άρθρο 60

Όταν δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, όλες οι πληροφορίες που πρέπει να αναγράφονται στην εν λόγω συσκευασία δυνάμει των άρθρων 58 και 59, αναγράφονται στη στοιχειώδη συσκευασία.

▼ B*Άρθρο 61***▼ M1**

1. Στη συσκευασία του κτηνιατρικού φαρμάκου εσωκλείεται υποχρεωτικά φύλλο οδηγιών, εκτός εάν όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται δυνάμει του παρόντος άρθρου μπορούν να τεθούν στη στοιχειώδη συσκευασία και στις εξωτερικές συσκευασίες. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι το φύλλο οδηγιών αφορά μόνο το κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο συνοδεύει. Το φύλλο οδηγιών συντάσσεται σε κατανοητή από το ευρύ κοινό γλώσσα και στην ή στις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο.

▼ M1

Το πρώτο εδάφιο δεν εμποδίζει την εκτύπωση του φύλλου οδηγιών σε περισσότερες της μιας γλώσσες, εφόσον οι παρεχόμενες πληροφορίες είναι οι ίδιες σε όλες τις γλώσσες.

Η αρμόδια αρχή μπορεί να απαλλάσσει από την υποχρέωση της αναγραφής ορισμένων ενδείξεων στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών ειδικών κτηνιατρικών φαρμάκων και από την υποχρέωση της σύνταξης του φύλλου οδηγιών στην ή στις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου κυκλοφορεί το φάρμακο, όταν το φάρμακο προορίζεται να χορηγηθεί αποκλειστικά από κτηνίατρο.

2. Οι αρμόδιες αρχές εγκρίνουν το φύλλο οδηγιών. Τα φύλλα οδηγιών περιλαμβάνουν τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες, με την ακόλουθη σειρά, οι οποίες συμφωνούν με τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που παρέχονται δυνάμει των άρθρων 12 έως 13δ και με την εγκεκριμένη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του προϊόντος:

- α) όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση μόνιμης κατοικίας ή έδρας του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και του παρασκευαστή και, κατά περίπτωση, του αντιπροσώπου του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας·
- β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου ακολουθούμενη από τη δοσολογία και τη φαρμακευτική μορφή του. Η κοινή ονομασία αναγράφεται εάν το φάρμακο περιέχει μία μόνον δραστική ουσία και η ονομασία του είναι επισημομένη ονομασία. Όταν το φάρμακο εγκρίνεται με τη διαδικασία των άρθρων 31 έως 43 με διαφορετικές ονομασίες στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, κατάλογος των ονομασιών που εγκρίνονται σε κάθε κράτος μέλος·

▼ B

- γ) θεραπευτικές ενδείξεις·
- δ) αντενδείξεις και παρενέργειες, εφ' όσον οι πληροφορίες αυτές είναι αναγκαίες για τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- ε) ένδειξη των διαφόρων ειδών ζώων για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φάρμακο, δοσολογία για το κάθε είδος, τρόπος και οδός χορηγήσεως, οδηγίες για μια σωστή χορήγηση, όταν χρειάζεται·
- στ) ο χρόνος αναμονής έστω και αν είναι μηδενικός, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται στα ζώα παραγωγής τροφίμων·
- ζ) ειδικά προφυλακτικά μέτρα για τη διατήρηση, όταν χρειάζεται·
- η) πληροφορίες, που επιβάλλονται δυνάμει του άρθρου 26 πρώτη παράγραφος, όταν χρειάζεται·
- θ) οι ειδικές προφυλάξεις για την εξάλειψη των τυχόν αχρησιμοποίητων προϊόντων ή των υπολειμμάτων που προέρχονται από τα φάρμακα.

▼ M1*Άρθρο 62*

Σε περίπτωση μη τήρησης των διατάξεων του παρόντος τίτλου και αφού κληθεί επισήμως προς συμμόρφωση ο ενδιαφερόμενος χωρίς αποτέλεσμα, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν να αναστέλλουν ή να ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας.

▼ B*Άρθρο 63*

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου δεν θίγουν τις διατάξεις των κρατών μελών σχετικά με τους όρους διαθέσεως στο κοινό, τον καθορισμό της τιμής των φαρμάκων κτηνιατρικής χρήσεως και τα δικαιώματα της βιομηχανικής ιδιοκτησίας.

▼B*Άρθρο 64*

1. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 2, τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να επισημαίνονται βάσει των διατάξεων του παρόντος τίτλου και να αναγνωρίζονται, στην επισήμανσή τους, με τη μνεία «ομοιοπαθητικό φάρμακο για κτηνιατρική χρήση», με ευδιάκριτους και ευανάγνωστους χαρακτήρες.

▼M1

2. Εκτός από την εμφανή ένδειξη «ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο χωρίς εγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις», η επισήμανση και, ενδεχομένως, το φύλλο οδηγιών των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 17, παράγραφος 1 περιλαμβάνουν αποκλειστικά τις ακόλουθες ενδείξεις:

— την επιστημονική ονομασία της ή των πηγών, συνοδευόμενη από το βαθμό αραίωσης, με τα σύμβολά της χρησιμοποιούμενης φαρμακοποιίας σύμφωνα με το άρθρο 1, σημείο 8. Εάν το ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο αποτελείται από περισσότερες της μιας πηγές, η επισήμανση μπορεί να αναφέρει μια επινοημένη ονομασία επίπλέον των επιστημονικών ονομασιών των πηγών,

▼B

- το ονοματεπώνυμο και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας για την κυκλοφορία στην αγορά και, τα είδη για τα οποία προορίζεται το φάρμακο, ενδεχομένως, του παρασκευαστή,
- τον τρόπο χορήγησης και, εφόσον απαιτείται, την οδό χορήγησης,
- την ημερομηνία λήξεως, με τρόπο σαφή (μήνας, έτος),
- τη φαρμακευτική μορφή,
- την περιεκτικότητα του υποδείγματος πώλησης,
- τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση, εφόσον απαιτείται,
- τα είδη για τα οποία προορίζεται το φάρμακο,
- ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο αυτό,
- τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής,
- τον αριθμό καταχώρησης.

▼M1

ΤΙΤΛΟΣ VI

ΚΑΤΟΧΗ, ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΠΩΛΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΔΟΣΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**▼B***Άρθρο 65*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η χονδρική πώληση των κτηνιατρικών φαρμάκων να διενεργείται μόνο με σχετική άδεια και η διάρκεια της διαδικασίας για τη χορήγηση της άδειας αυτής να μην υπερβαίνει τις ενενήντα ημέρες από την ημερομηνία παραλαβής της σχετικής αίτησης εκ μέρους της αρμόδιας αρχής.

Τα κράτη μέλη μπορούν να εξαιρούν από τον ορισμό της χονδρικής πώλησης την προμήθεια μικρών ποσοτήτων κτηνιατρικών φαρμάκων από έναν έμπορο λιανικής πώλησης σε άλλον.

2. Για να λάβει την άδεια χονδρικής πώλησης, ο αιτών πρέπει να διαθέτει προσωπικό με τεχνική κατάρτιση, κατάλληλους και επαρκείς χώρους και εξοπλισμό που ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις για τη διατήρηση και το χειρισμό των κτηνιατρικών φαρμάκων, τις οποίες προβλέπει το οικείο κράτος μέλος.

▼ B

3. Ο κάτοχος της άδειας χονδρικής πώλησης οφείλει να τηρεί λεπτομερή μητρώα στα οποία καταγράφονται, για κάθε πράξη εισόδου ή εξόδου, τουλάχιστον οι ακόλουθες πληροφορίες:

- α) ημερομηνία·
- β) ακριβής περιγραφή του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) αριθμός παρτίδας παρασκευής, ημερομηνία λήξης
- δ) ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε·
- ε) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη.

Τουλάχιστον μία φορά κάθε χρόνο, διενεργείται λεπτομερής έλεγχος για την αντιπαραβολή του καταλόγου εισόδου και εξόδου φαρμάκων με το υπάρχον απόθεμα φαρμάκων για οποιαδήποτε τυχόν διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση.

Τα λογιστικά αυτά στοιχεία παραμένουν στην διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή του σχετικού ελέγχου, επί τρία τουλάχιστον έτη.

▼ M1

3α. Ο κάτοχος άδειας χονδρικής πώλησης πρέπει να διαθέτει σχέδιο επείγουσας ανάγκης το οποίο να διασφαλίζει την αποτελεσματική εφαρμογή κάθε ενέργειας απόσυρσης από την αγορά η οποία διατάσσεται εντέλλεται από τις αρμόδιες αρχές ή κινείται σε συνεργασία με τον παρασκευαστή του συγκεκριμένου φαρμάκου ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

▼ B

4. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε οι χονδρέμποροι να προμηθεύουν κτηνιατρικά φάρμακα μόνον στα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται η άσκηση δραστηριοτήτων λιανικής πώλησης σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 66 ή στα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται δεόντως να προμηθεύονται κτηνιατρικά φάρμακα από τους χονδρεμπόρους.

▼ M1

5. Κάθε χονδρέμπορος, ο οποίος δεν είναι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, και ο οποίος εισάγει προϊόν από άλλο κράτος μέλος, ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο θα εισαχθεί το προϊόν για την πρόθεσή του να το εισαγάγει. Προκειμένου για φάρμακα για τα οποία δεν έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 726/2004, η ενημέρωση στην αρμόδια αρχή γίνεται με την επιφύλαξη των πρόσθετων διαδικασιών που προβλέπονται στη νομοθεσία του εν λόγω κράτους μέλους.

▼ B*Άρθρο 66*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η λιανική πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων να γίνεται αποκλειστικά από πρόσωπα που έχουν λάβει σχετική άδεια δυνάμει της νομοθεσίας του οικείου κράτους μέλους.

2. ► **M1** Κάθε πρόσωπο στο οποίο επιτρέπεται, δυνάμει της παραγράφου 1, η προμήθεια κτηνιατρικών φαρμάκων, οφείλει να τηρεί επακριβή μητρώα για τα κτηνιατρικά φάρμακα που παραδίδονται μόνο βάσει συνταγής, στα οποία πρέπει να καταγράφονται οι ακόλουθες πληροφορίες όσον αφορά κάθε πράξη εισόδου ή εξόδου: ◀

- α) ημερομηνία·
- β) ακριβής περιγραφή του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) αριθμός παρτίδας παρασκευής·
- δ) ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε·
- ε) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη·

▼ B

στ) ενδεχομένως όνομα και διεύθυνση του κτηνιάτρου που συντάζει τη συνταγή και αντίγραφο της συνταγής.

Τουλάχιστον μία φορά το χρόνο διενεργείται λεπτομερής έλεγχος για την αντιπαραβολή των φαρμάκων που εισήλθαν και εξήλθαν με τα φάρμακα που βρίσκονται ακόμη στην αποθήκη. Για οποιαδήποτε τυχόν διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση.

▼ M1

Τα λογιστικά αυτά στοιχεία παραμένουν στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή επιθεωρήσεων, επί πέντε έτη.

3. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέπουν την προμήθεια, στο έδαφος τους, κτηνιατρικών φαρμάκων για ζώα παραγωγής τροφίμων για τα οποία απαιτείται κτηνιατρική συνταγή από ή υπό την επίβλεψη προσώπου εγγεγραμμένου σε μητρώο προς το σκοπό αυτόν το οποίο παρέχει εγγυήσεις όσον αφορά τα προσόντα, την τήρηση μητρώων και την υποβολή εκθέσεων σύμφωνα με το εθνικό δίκαιο. Τα κράτη μέλη κοινοποιούν στην Επιτροπή τις σχετικές διατάξεις του εθνικού τους δικαίου. Η παρούσα διάταξη δεν εφαρμόζεται στην προμήθεια κτηνιατρικών φαρμάκων για την στοματική ή παρεντερική αγωγή βακτηριακών λοιμώξεων.

▼ B*Άρθρο 67***▼ M1**

Με την επιφύλαξη αυστηρότερων κοινοτικών ή εθνικών κανόνων όσον αφορά τη χορήγηση κτηνιατρικών φαρμάκων και την προστασία την υγείας των ανθρώπων και των ζώων, απαιτείται συνταγή κτηνιάτρου προκειμένου να χορηγούνται στο κοινό τα ακόλουθα κτηνιατρικά φάρμακα:

▼ B

α) εκείνα των οποίων η χορήγηση ή η χρήση υπόκειται σε επίσημους περιορισμούς όπως:

- τους περιορισμούς που απορρέουν από την εφαρμογή των σχετικών συμβάσεων των Ηνωμένων Εθνών για το λαθρεμπόριο ναρκωτικών και ψυχοτρόπων ουσιών,
- τους περιορισμούς οι οποίοι απορρέουν από την κοινοτική νομοθεσία·

▼ M5

αα) κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία προορίζονται για ζώα που χρησιμοποιούν στην παραγωγή τροφίμων.

Όστόσο, τα κράτη μέλη μπορούν να χορηγούν εξαιρέσεις από την απαίτηση αυτήν σύμφωνα με κριτήρια που καθορίζονται από την Επιτροπή. Ο καθορισμός αυτών των κριτηρίων, που έχει ως αντικείμενο την τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας διά της συμπλήρωσής της, θεσπίζεται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

Τα κράτη μέλη μπορούν να συνεχίσουν να εφαρμόζουν εθνικές διατάξεις μέχρι:

- i) την ημερομηνία εφαρμογής της απόφασης που θεσπίζεται σύμφωνα με το πρώτο εδάφιο, ή
- ii) την 1η Ιανουαρίου 2007, εάν δεν έχει θεσπιστεί τέτοια απόφαση μέχρι τις 31 Δεκεμβρίου 2006.

▼ B

β) εκείνα για τα οποία πρέπει να ληφθούν ειδικές προφυλάξεις από τον κτηνίατρο ούτως ώστε να αποφευχθεί κάθε περιττός κίνδυνος για:

- τα είδη τα οποία υποβάλλονται στη σχετική αγωγή,
- τα πρόσωπα που χορηγούν στα ζώα τα φάρμακα αυτά και

▼ M1

▼ B

- το περιβάλλον·

γ) τα φάρμακα που προορίζονται για θεραπευτική αγωγή ή για παθολογικές διεργασίες που απαιτούν ακριβή προηγούμενη διάγνωση, καθώς και εκείνα των οποίων η χρήση θα μπορούσε να δυσχεράνει ή να παρεμποδίσει τη μετέπειτα διάγνωση ή θεραπευτική αγωγή·

▼ M1

δ) Τα γαληνικά φάρμακα της ισχύουσας φαρμακοποιίας, κατά την έννοια του άρθρου 3 παράγραφος 2 σημείο β), που προορίζονται για ζώα παραγωγής τροφίμων.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα απαιτούμενα μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι, στην περίπτωση φαρμάκων που χορηγούνται αποκλειστικά με συνταγή, η συνταγογραφούμενη και χορηγούμενη ποσότητα περιορίζεται στο απολύτως απαραίτητο για τη συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή.

Επιπλέον, απαιτείται συνταγή για τα νέα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν δραστική ουσία η χρήση της οποίας στα κτηνιατρικά φάρμακα έχει επιτραπεί επί διάστημα μικρότερο των 5 ετών.

▼ B*Άρθρο 68*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε κανείς να μην κατέχει, ή έχει υπό τον έλεγχο του κτηνιατρικό φάρμακο ή ουσία με αναβολικές, αντιμολυσματικές, αντιπαρασιτικές, αντιφλεγμονώδεις, ορμονικές ή ψυχοτρόπους ιδιότητες και η οποία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κτηνιατρικό φάρμακο, εκτός αν του το επιτρέπει ρητά η νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους.

2. Τα κράτη μέλη καταρτίζουν κατάλογο των παρασκευαστών και των υπευθύνων διανομής στους οποίους επιτρέπεται να κατέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων με τις ιδιότητες που αναφέρονται στην παράγραφο 1. Τα πρόσωπα αυτά πρέπει να τηρούν λεπτομερή μητρώα όλων των δόσοληψιών που αφορούν τις ουσίες που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων και να τηρούν τα μητρώα αυτά στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή των σχετικών ελέγχων επί τρία τουλάχιστον έτη.

▼ M5

3. Η Επιτροπή εγκρίνει τις τροποποιήσεις που πρέπει να επέλθουν στον κατάλογο ουσιών της παραγράφου 1 εγκρίνονται με τη διαδικασία στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2.

Τα μέτρα αυτά, που αποσκοπούν σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ B*Άρθρο 69***▼ M1**

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι ιδιοκτήτες ή οι υπεύθυνοι ζώων παραγωγής τροφίμων να μπορούν να δικαιολογούν την αγορά, την

▼ M1

κατοχή και τη χορήγηση κτηνιατρικών φαρμάκων για τα εν λόγω ζώα για περίοδο πέντε ετών από τη χορήγησή τους, συμπεριλαμβανομένων των περιπτώσεων κατά τις οποίες τα ζώα σφάζονται κατά τη διάρκεια της πενταετούς περιόδου.

▼ B

Τα κράτη μέλη μπορούν ιδίως να απαιτούν την τήρηση μητρώων που θα περιέχουν τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

- α) ημερομηνία·
- β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) ποσότητα·
- δ) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή του φαρμάκου·
- ε) προσδιορισμός των ζώων που υποβάλλονται στη θεραπευτική αγωγή.

*Άρθρο 70***▼ M1**

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 9 και με την επιφύλαξη του άρθρου 67, τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι οι κτηνίατροι που παρέχουν τις υπηρεσίες τους σε άλλο κράτος μέλος μπορούν να μεταφέρουν και να χορηγούν στα ζώα μικρές ποσότητες, που δεν υπερβαίνουν τις καθημερινές ανάγκες, κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων των οποίων η χρήση δεν επιτρέπεται στο κράτος μέλος όπου παρέχονται οι υπηρεσίες (εφεξής καλούμενο «κράτος μέλος υποδοχής»), εφόσον πληρούνται οι ακόλουθοι όροι:

▼ B

- α) η άδεια κυκλοφορίας που προβλέπεται στα άρθρα 5, 7 και 8 έχει χορηγηθεί από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο κτηνίατρος·
- β) τα κτηνιατρικά φάρμακα μεταφέρονται από τον κτηνίατρο στην αρχική συσκευασία του παρασκευαστή·
- γ) τα κτηνιατρικά φάρμακα που πρόκειται να χορηγηθούν σε ζώα παραγωγής τροφίμων έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, ως προς τις δραστικές ουσίες, με τα φάρμακα των οποίων η χρήση επιτρέπεται στο κράτος μέλος υποδοχής σύμφωνα με τα άρθρα 5, 7 και 8·
- δ) ο κτηνίατρος που παρέχει υπηρεσίες σε άλλο κράτος μέλος ενημερώνεται για την ορθή κτηνιατρική πρακτική που ισχύει στο συγκεκριμένο κράτος μέλος, φροντίζει δε να τηρείται ο χρόνος αναμονής που ορίζεται στην ετικέτα του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου, εκτός αν μπορεί εύλογα να θεωρηθεί ότι γνωρίζει ότι απαιτείται μακρύτερος χρόνος αναμονής προκειμένου να τηρηθούν οι κανόνες της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής·
- ε) ο κτηνίατρος δεν προμηθεύει κανένα κτηνιατρικό φάρμακο στον ιδιοκτήτη ή στον εκτροφέα ζώων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο κράτος μέλος υποδοχής, εκτός εάν αυτό επιτρέπεται βάσει της νομοθεσίας του συγκεκριμένου κράτους μέλους υποδοχής, οπότε προμηθεύει φάρμακα μόνον για τα ζώα τα οποία έχει αναλάβει και μόνο τις ποσότητες που είναι απολύτως απαραίτητες για την ολοκλήρωση της θεραπείας των συγκεκριμένων ζώων·
- στ) ο κτηνίατρος πρέπει να τηρεί λεπτομερή μητρώα με τα ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, τη διάγνωση, τα χορηγηθέντα κτηνιατρικά φάρμακα και τη δοσολογία, τη διάρκεια της αγωγής και τον τηρηθέντα χρόνο αναμονής. Τα εν λόγω μητρώα πρέπει να τηρούνται στη διάθεση των αρμόδιων αρχών του κράτους μέλους υποδοχής, για έλεγχο, επί τρία έτη τουλάχιστον·
- ζ) τα είδη και η ποσότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων που μεταφέρει ο κτηνίατρος δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα γενικώς απαιτού-

▼ B

μενα από τις καθημερινές ανάγκες της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής.

Άρθρο 71

1. Ελλείπει ειδικής κοινοτικής νομοθεσίας σχετικά με τη χρησιμοποίηση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, για τον έλεγχο ή την εξάλειψη μίας ασθένειας των ζώων, ένα κράτος μέλος μπορεί να απαγορεύει, σύμφωνα με την εθνική του νομοθεσία, την παρασκευή, την εισαγωγή, την κατοχή, την πώληση, την παροχή ή/και τη χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στο έδαφός του, αν έχει αποδειχθεί ότι:

- α) η χορήγηση του φαρμάκου σε ζώα παρεμποδίζει την εφαρμογή εθνικού προγράμματος για τη διάγνωση, τον έλεγχο ή την καταπολέμηση ασθενειών ζώων, ή θα δυσχέραινε την πιστοποίηση της απουσίας μόλυνσης των ζώντων ζώων ή των τροφίμων ή άλλων προϊόντων που λαμβάνονται από τα ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το φάρμακο αυτό·
- β) η ασθένεια έναντι της οποίας το προϊόν προορίζεται να προκαλέσει ανοσία, κατ' ουσία δεν υπάρχει στο εν λόγω έδαφος.

▼ M1

Το κράτος μέλος μπορεί επίσης να επικαλείται τις διατάξεις του πρώτου εδαφίου, προκειμένου να αρνηθεί τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με την αποκεντρωμένη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 31 έως 43.

▼ B

2. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ενημερώνουν την Επιτροπή για όλες τις περιπτώσεις στις οποίες εφαρμόζονται οι διατάξεις της παραγράφου 1.

ΤΙΤΛΟΣ VII

ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ*Άρθρο 72*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρυνθεί η γνωστοποίηση των πιθανολογούμενων παρενεργειών των κτηνιατρικών φαρμάκων στις αρμόδιες αρχές.

▼ M1

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν την τήρηση ειδικών απαιτήσεων στους κτηνιάτρους και σε άλλους επαγγελματίες του τομέα υγείας σε σχέση με την αναφορά εικαζόμενων σοβαρών ή απροσδόκων ανεπιθυμητών και ανεπιθυμητών ενεργειών στον άνθρωπο.

▼ B*Άρθρο 73***▼ M1**

Προκειμένου να εξασφαλισθεί η λήψη των κατάλληλων και εναρμονισμένων κανονιστικών αποφάσεων σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα, έχοντας υπόψη τις πληροφορίες που λαμβάνονται για τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κτηνιατρικών φαρμάκων υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, τα κράτη μέλη διαχειρίζονται ένα σύστημα κτηνιατρικής φαρμακοεπαγρύπνησης. Σκοπός του συστήματος αυτού είναι η συλλογή πληροφοριών χρήσιμων για την εποπτεία των κτηνιατρικών φαρμάκων, ιδίως όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες στα ζώα και στον άνθρωπο, από τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων, και η επιστημονική αξιολόγηση των πληροφοριών αυτών.

▼ B

Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να αντιπαραβάλλονται με διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την πώληση και τη συνταγογράφηση κτηνιατρικών φαρμάκων.

▼ M1

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι κατάλληλες πληροφορίες που συλλέγονται στο πλαίσιο του εν λόγω συστήματος να διαβιβάζονται στα άλλα κράτη μέλη και στον Οργανισμό. Οι πληροφορίες αυτές καταχωρούνται στη βάση δεδομένων που αναφέρεται στο άρθρο 51, δεύτερο εδάφιο, σημείο λ), του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και είναι συνεχώς διαθέσιμες σε όλα τα κράτη μέλη και χωρίς καθυστέρηση στο κοινό.

▼ B

Το εν λόγω σύστημα λαμβάνει επίσης υπόψη τυχόν διαθέσιμες πληροφορίες για ανεπάρκεια όσον αφορά την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα, τη μη προβλεπόμενη χρήση, τις έρευνες με αντικείμενο την καταλληλότητα της περιόδου αναμονής, ή ενδεχόμενα περιβαλλοντικά προβλήματα. Οι πληροφορίες αυτές που προκύπτουν από τη χρήση του προϊόντος και που είναι δυνατόν να έχουν επίπτωση στην αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγονται τα κτηνιατρικά φάρμακα, ερμηνεύονται σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες της Επιτροπής που προβλέπονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1.

▼ M1*Άρθρο 73α*

Για να εξασφαλισθεί η πλήρης ανεξαρτησία των αρμοδίων αρχών, η διαχείριση της χρηματοδότησης η οποία προορίζεται για τις δραστηριότητες που συνδέονται με την φαρμακοεπαγρύπνηση, τη λειτουργία των δικτύων κοινοποίησης και την επιτήρηση της αγοράς, τελεί υπό τον διαρκή έλεγχο των αρχών αυτών.

▼ B*Άρθρο 74*

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του ένα κατάλληλα ειδικευμένο άτομο, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

▼ M1

Αυτό το ειδικευμένο άτομο διαμένει στην Κοινότητα και είναι υπεύθυνο για:

▼ B

- α) τη δημιουργία και διαχείριση συστήματος που διασφαλίζει ότι κάθε πληροφορία σχετική με τις εικαζόμενες παρενέργειες που γνωστοποιούνται στο προσωπικό της εταιρείας, συμπεριλαμβανομένων των αντιπροσώπων της, συλλέγεται και αντιπαραβάλλεται ούτως ώστε να είναι προσιτή σε ένα τουλάχιστον σημείο της Κοινότητας·
- β) την προετοιμασία προς υποβολή στις αρμόδιες αρχές των εκθέσεων που αναφέρονται στο άρθρο 75, με τη μορφή που απαιτείται από τις αρχές αυτές, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες της Επιτροπής που προβλέπονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1·
- γ) τη διασφάλιση ότι κάθε αίτηση προερχόμενη από τις αρμόδιες αρχές σχετικά με την παροχή πρόσθετων πληροφοριών αναγκαίων για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και κινδύνων ενός κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει πλήρη και ταχεία απάντηση, συμπεριλαμβανομένης της παροχής πληροφοριών ως προς τον όγκο των πωλήσεων ή συνταγών του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου·
- δ) την παροχή στις αρμόδιες αρχές οιασδήποτε άλλης χρήσιμης πληροφορίας για την αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται ένα κτηνιατρικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων καταλλήλων πληροφοριών για μελέτες εποπτείας μετά τη θέση σε κυκλοφορία.

▼ **M1***Άρθρο 75*

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας τηρεί αναλυτικά λεπτομερή αρχεία για όλες τις εικαζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώνονται στην Κοινότητα ή σε τρίτη χώρα.

Εκτός εξαιρετικών περιστάσεων, οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες κοινοποιούνται ηλεκτρονικώς με τη μορφή έκθεσης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές που αναφέρονται στο άρθρο 77, παράγραφος 1.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταγράφει όλες τις συνδεδεμένες με τη χρήση κτηνιατρικού φαρμάκου εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις ενέργειες στον άνθρωπο, οι οποίες φέρονται σε γνώση του, και τις κοινοποιεί ταχέως στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στην επικράτεια του οποίου σημειώθηκε το συμβάν, εντός 15 ημερών από την παραλαβή των πληροφοριών.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταγράφει επίσης όλες τις συνδεδεμένες με τη χρήση κτηνιατρικού φαρμάκου εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο τις οποίες λογικά αναμένεται να γνωρίζει και τις κοινοποιεί ταχέως στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στην επικράτεια του οποίου σημειώθηκε το συμβάν, εντός 15 ημερών από την παραλαβή των πληροφοριών.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές και απροσδόκητες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο και οποιαδήποτε εικαζόμενη μετάδοση μολυσματικού παράγοντα μέσω κτηνιατρικού φαρμάκου, που σημειώνονται στην επικράτεια τρίτης χώρας, να κοινοποιούνται ταχέως, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77, παράγραφος 1, στον Οργανισμό και στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία έχει εγκριθεί η κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, 15 ημερών από την παραλαβή των πληροφοριών.

4. Κατά παρέκκλιση από τις παραγράφους 2 και 3, στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, ή για τα οποία εφαρμόστηκαν οι διαδικασίες χορήγησης άδειας δυνάμει των άρθρων 31 και 32 της παρούσας οδηγίας, ή για τα οποία εφαρμόστηκαν οι διαδικασίες που προβλέπονται στα άρθρα 36, 37 και 38 της παρούσας οδηγίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να μεριμνά ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και οι ανεπιθύμητες ενέργειες στον άνθρωπο που σημειώνονται στην Κοινότητα να κοινοποιούνται ώστε να είναι προσιτές στο κράτος μέλος αναφοράς ή σε αρμόδια αρχή που ορίζεται ως κράτος μέλος αναφοράς. Το κράτος μέλος αναφοράς αναλαμβάνει την ευθύνη της ανάλυσης και της παρακολούθησης των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών.

5. Εκτός αν έχουν επιβληθεί άλλες απαιτήσεις ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας ή, μεταγενέστερα, όπως προβλέπεται στις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1, οι εκθέσεις για όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές υπό μορφή επικαιροποιημένης περιοδικής έκθεσης για την ασφάλεια, αμέσως μόλις ζητηθούν ή τουλάχιστον κάθε έξι μήνες μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας έως ότου τεθεί σε κυκλοφορία. Περιοδικές εκθέσεις για την ασφάλεια υποβάλλονται επίσης αμέσως μόλις ζητηθούν ή τουλάχιστον κάθε έξι μήνες κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών μετά την αρχική θέση σε κυκλοφορία και μία φορά κατ' έτος για τα επόμενα δύο έτη. Κατόπιν, οι εκθέσεις υποβάλλονται κάθε τρία έτη ή αμέσως μόλις ζητηθούν.

Οι επικαιροποιημένες περιοδικές εκθέσεις για την ασφάλεια περιλαμβάνουν επιστημονική αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους που συνεπάγεται το κτηνιατρικό φάρμακο.

▼ **M5**

6. Η Επιτροπή μπορεί να τροποποιήσει την παράγραφο 5 με βάση την κτηθείσα εμπειρία από τη δράση της.

▼ M5

Τα μέτρα αυτά, που αποσκοπούν σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ M1

7. Μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της δύναται να ζητά μεταβολή των χρονικών διαστημάτων που προβλέπονται στην παράγραφο 5 του παρόντος άρθρου με τη διαδικασία που προβλέπεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1084/2003 της Επιτροπής ⁽¹⁾

8. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν επιτρέπεται να κοινοποιεί στο ευρύ κοινό πληροφορίες για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης όσον αφορά το κτηνιατρικό φάρμακο για το οποίο έχει λάβει άδεια χωρίς να ειδοποιεί προηγουμένως ή ταυτόχρονα την αρμόδια αρχή.

Εν πάση περιπτώσει, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε οι πληροφορίες αυτές να παρουσιάζονται αντικειμενικά και να μην είναι παραπλανητικές.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα απαιτούμενα μέτρα για να εξασφαλίζουν ότι ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας, ο οποίος δεν τηρεί τις υποχρεώσεις αυτές, υπόκειται σε αποτελεσματικές, ανάλογες και αποτρεπτικές κυρώσεις.

▼ B*Άρθρο 76***▼ M1**

1. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, συγκροτεί δίκτυο πληροφορικής για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών για τα κτηνιατρικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας, με σκοπό να επιτρέψει στις αρμόδιες αρχές να ανταλλάσσουν πληροφορίες ταυτοχρόνως.

▼ B

2. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι γνωστοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και με παρενέργειες στον άνθρωπο, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1, που έχουν σημειωθεί στην επικράτειά τους να διαβιβάζονται στον Οργανισμό και στα άλλα κράτη μέλη αμέσως και οπωσδήποτε εντός 15 ημερολογιακών ημερών το αργότερο από την γνωστοποίησή τους, και προς το σκοπό αυτό χρησιμοποιούν το δίκτυο που προβλέπεται στην παράγραφο 1.

3. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι γνωστοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και παρενέργειες στον άνθρωπο που σημειώθηκαν στην επικράτειά τους να διαβιβάζονται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αμέσως, και οπωσδήποτε εντός 15 ημερολογιακών ημερών το αργότερο από τη γνωστοποίησή τους.

Άρθρο 77

1. Για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής πληροφοριών σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση εντός της Κοινότητας, η Επιτροπή συντάσσει, σε συνεννόηση με τον Οργανισμό, τα κράτη μέλη και τα ενδιαφερόμενα μέρη, λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη συλλογή, τον έλεγχο και την παρουσίαση εκθέσεων για τις παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των τεχνικών απαιτήσεων για την ηλεκτρονική ανταλλαγή σχετικών με την κτηνιατρική φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών σύμφωνα με διεθνώς αναγνωρισμένη ορολογία.

▼ M1

Σύμφωνα με τις εν λόγω λεπτομερείς οδηγίες, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας χρησιμοποιεί για τη διαβίβαση των εκθέσεων σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες διεθνώς αποδεκτή κτηνιατρική ορολογία.

⁽¹⁾ ΕΕ L 159 της 27.6.2003, σ. 1.

▼ M1

Η Επιτροπή δημοσιεύει τις λεπτομερείς οδηγίες οι οποίες λαμβάνουν υπόψη τις εργασίες διεθνούς εναρμόνισης που διεξάγονται στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

▼ B

2. Για την ερμηνεία των ορισμών που περιγράφονται στο άρθρο 1, σημεία 10 έως 16 και των αρχών που περιγράφονται στον παρόντα τίτλο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας και οι αρμόδιες αρχές ανατρέχουν στις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

Άρθρο 78

1. Εφόσον κράτος μέλος, μετά την αξιολόγηση των σχετικών με την κτηνιατρική φαρμακοεπαγρύπνηση δεδομένων, θεωρεί ότι η άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου πρέπει να ανασταλεί, να αφαιρεθεί ή να τροποποιηθεί για τον περιορισμό των ενδείξεων ή της διάθεσής του, την τροποποίηση της δοσολογίας, την προσθήκη αντενδείξεων ή νέων μέτρων προφύλαξης, ενημερώνει αμέσως τον Οργανισμό, τα άλλα κράτη μέλη και το κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

▼ M1

2. Όταν επιβάλλεται η ανάληψη επείγουσας δράσης για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων, το οικείο κράτος μέλος μπορεί να αναστέλλει την άδεια κυκλοφορίας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου, υπό τον όρο ότι ο Οργανισμός, η Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη ενημερώνονται το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα.

3. Όταν ο Οργανισμός ενημερώνεται σύμφωνα με τις παραγράφους 1 ή 2, γνωμοδοτεί το συντομότερο δυνατόν σε συνάρτηση με το βαθμό επείγοντος του θέματος.

Με βάση τη γνωμοδότηση αυτή, η Επιτροπή μπορεί, να ζητά από όλα τα κράτη μέλη στην αγορά των οποίων κυκλοφορεί το κτηνιατρικό φάρμακο να λάβουν αμέσως προσωρινά μέτρα.

Τα οριστικά μέτρα θεσπίζονται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 89, παράγραφος 3.

▼ M5*Άρθρο 79*

Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες τροποποιήσεις για την ενημέρωση των άρθρων 72 έως 78 προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις.

Τα μέτρα αυτά, που αποσκοπούν σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89, παράγραφος 2α.

▼ B

ΤΙΤΛΟΣ VIII

ΕΠΟΠΤΕΙΑ ΚΑΙ ΚΥΡΩΣΕΙΣ

*Άρθρο 80***▼ M1**

1. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους εξασφαλίζει, με επανειλημμένες και, αν απαιτείται, αιφνιδιαστικές επιθεωρήσεις και, εάν χρειασθεί, ζητώντας από επίσημο εργαστήριο ελέγχου των φαρμάκων ή από εργαστήριο αναγνωρισμένο για το σκοπό αυτό, τη διενέργεια ελέγχων επί δειγμάτων, ότι τηρούνται οι επιταγές της νομοθεσίας περί κτηνιατρικών φαρμάκων.

Η αρμόδια αρχή μπορεί επίσης να διενεργεί αιφνιδιαστικές επιθεωρήσεις στις εγκαταστάσεις των παρασκευαστών δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως πρώτες ύλες για την παρασκευή κτηνιατρικών

▼ M1

φαρμάκων, καθώς και στις εγκαταστάσεις του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας όταν υπάρχουν υπόνοιες ότι δεν τηρούνται οι διατάξεις του άρθρου 51. Οι επιθεωρήσεις αυτές μπορούν επίσης να διενεργούνται αιτήσεϊ άλλου κράτους μέλους, της Επιτροπής ή του Οργανισμού.

Για να επαληθεύσει τη συμμόρφωση των στοιχείων που υποβάλλονται για την απόκτηση πιστοποιητικού συμμόρφωσης προς τις μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ο φορέας τυποποίησης ονοματολογίων και προτύπων ποιότητας κατά την έννοια της Σύμβασης για την εκπόνηση ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας⁽¹⁾ (Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων) μπορεί να ζητήσει από την Επιτροπή ή τον Οργανισμό να διενεργήσουν μια τέτοια επιθεώρηση, εφόσον η οικεία πρώτη ύλη αποτελεί αντικείμενο μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους μπορεί να προβαίνει σε επιθεώρηση παρασκευαστού πρώτων υλών κατόπιν αιτήματος του ίδιου του παρασκευαστού.

Οι επιθεωρήσεις αυτές διενεργούνται από εξουσιοδοτημένους εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής που είναι εντεταλμένοι:

- α) να επιθεωρούν εγκαταστάσεις παρασκευής ή εμπορίας, καθώς και εργαστηρίων στα οποία ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής έχει αναθέσει την πραγματοποίηση ελέγχων βάσει του άρθρου 24,
- β) να λαμβάνουν δείγματα, με σκοπό επίσης ανεξάρτητη ανάλυση από επίσημο εργαστήριο ελέγχου των φαρμάκων ή από εργαστήριο ορισθέν για το σκοπό αυτό από κράτος μέλος,
- γ) να λαμβάνουν γνώση όλων των εγγράφων που σχετίζονται με το αντικείμενο των επιθεωρήσεων, με την επιφύλαξη των διατάξεων που ίσχυαν στα κράτη μέλη την 9η Οκτωβρίου 1981 που περιορίζουν το εν λόγω δικαίωμα όσον αφορά την περιγραφή του τρόπου παρασκευής,
- δ) να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις, τα αρχεία και τα έγγραφα των κατόχων άδειας κυκλοφορίας ή οποιαδήποτε επιχείρηση στην οποία ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αναθέτει να εκτελεί τις δραστηριότητες που περιγράφονται στον τίτλο VII, και ιδίως στα άρθρα 74 και 75.

▼ B

2. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε κατάλληλο μέτρο ώστε οι διαδικασίες παρασκευής ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων να είναι πλήρως εγκεκριμένες και να διασφαλίζουν τη συνεχή ποιοτική πιστότητα των παρτίδων.

▼ M1

3. Μετά από κάθε επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, οι εξουσιοδοτημένοι αντιπρόσωποι της αρμόδιας αρχής υποβάλλουν έκθεση όσον αφορά την τήρηση των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που αναφέρονται στο άρθρο 51, ή, ανάλογα με την περίπτωση, των απαιτήσεων που ορίζονται στον τίτλο VII. Το περιεχόμενο των εκθέσεων αυτών ανακοινώνεται στον υφιστάμενο επιθεωρήσης παρασκευαστή ή κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

4. Με την επιφύλαξη τυχόν διακανονισμών μεταξύ της Κοινότητας και μιας τρίτης χώρας, ένα κράτος μέλος, η Επιτροπή ή ο Οργανισμός μπορούν να ζητούν από έναν παρασκευαστή εγκατεστημένο σε τρίτη χώρα να υποβληθεί στην αναφερόμενη στην παράγραφο 1 επιθεώρηση.

5. Εντός 90 ημερών μετά τη διενέργεια επιθεώρησης που αναφέρεται στην παράγραφο 1, χορηγείται στον παρασκευαστή πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, εάν η επιθεώρηση καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ο εν λόγω παρασκευαστής τηρεί τις αρχές και τις

(¹) EE L 158 της 25.6.1994, σ. 19.

▼ M1

κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όπως προβλέπονται από την κοινοτική νομοθεσία.

Εάν η επιθεώρηση διενεργείται κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, εκδίδεται ανάλογα με την περίπτωση, πιστοποιητικό συμμόρφωσης προς τη μονογραφία.

6. Τα κράτη μέλη καταχωρίζουν τα πιστοποιητικά ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τα οποία εκδίδουν σε κοινοτική βάση δεδομένων που τηρείται από τον Οργανισμό, εξ ονόματος της Κοινότητας.

7. Αν η επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 συμπεράνει ότι ο παραγωγός δεν τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που προβλέπονται από την κοινοτική νομοθεσία, η πληροφορία αυτή καταχωρίζεται στην κοινοτική βάση δεδομένων που προβλέπεται στην παράγραφο 6.

▼ B*Άρθρο 81*

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά και, ενδεχόμενα, ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής, να αποδεικνύουν την εκτέλεση των διενεργηθέντων ελέγχων στο κτηνιατρικό φάρμακο ή/και στα συστατικά ή στα ενδιάμεσα προϊόντα της παρασκευής, σύμφωνα με τις μεθόδους που ισχύουν για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

2. Για την εφαρμογή της παραγράφου 1, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν από τους κατόχους της άδειας για τη διάθεση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην αγορά να υποβάλλουν στις αρμόδιες αρχές αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου που έχει υπογράψει το αρμόδιο πρόσωπο, σύμφωνα με το άρθρο 55.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην αγορά πρέπει να μεριμνά για τη διατήρηση αντιπροσωπευτικών δειγμάτων από κάθε παρτίδα κτηνιατρικών φαρμάκων, σε επαρκή ποσότητα, τουλάχιστον μέχρι την ημερομηνία λήξης, και οφείλει να τα χορηγεί γρήγορα στις αρμόδιες αρχές αν του ζητηθούν.

▼ M1*Άρθρο 82*

1. Όταν ένα κράτος μέλος το κρίνει αναγκαίο για λόγους υγείας του ανθρώπου ή των ζώων, μπορεί να απαιτεί από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου να υποβάλλει δείγματα παρτίδων του προϊόντος χύμα ή/και του κτηνιατρικού φαρμάκου προς έλεγχο σε επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων πριν από την κυκλοφορία του φαρμάκου.

2. Αιτήσει των αρμοδίων αρχών, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προσκομίζει ταχέως τα δείγματα που αναφέρονται στην παράγραφο 1, συνοδευόμενα από τις εκθέσεις ελέγχου που αναφέρονται στο άρθρο 81, παράγραφος 2.

Η αρμόδια αρχή ενημερώνει όλα τα άλλα κράτη μέλη στα οποία επιτρέπεται η κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμάκου, καθώς και την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων, για την πρόθεσή της να ελέγξει τις παρτίδες ή την εν λόγω παρτίδα.

Στις περιπτώσεις αυτές, οι αρμόδιες αρχές ενός άλλου κράτους μέλους δεν εφαρμόζουν την παράγραφο 1.

3. Αφού μελετήσει τις εκθέσεις ελέγχου που αναφέρονται στο άρθρο 81, παράγραφος 2, το εργαστήριο που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο επαναλαμβάνει, στα παρεχόμενα δείγματα, το σύνολο των δοκιμών που έχουν διενεργηθεί επί του τελικού προϊόντος από τον παρασκευαστή, σύμφωνα με τα προβλεπόμενα για το σκοπό αυτό στο φάκελο της άδειας κυκλοφορίας.

▼ **M1**

Ωστόσο, ο κατάλογος των δοκιμών οι οποίες πρέπει να επαναληφθούν από το εργαστήριο που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο περιορίζεται στις αιτιολογημένες δοκιμές, εφόσον συμφωνούν όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και, ανάλογα με την περίπτωση, η Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων.

Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν λάβει άδεια κυκλοφορίας δυνάμει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο κατάλογος των δοκιμών που πρέπει να επαναλαμβάνονται από το εργαστήριο ελέγχου μπορεί να μειωθεί μόνον εφόσον συμφωνεί ο Οργανισμός.

4. Όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη αναγνωρίζουν τα πορίσματα των δοκιμών αυτών.

5. Εκτός από την περίπτωση κατά την οποία η Επιτροπή ενημερώνεται για την ανάγκη μεγαλύτερης προθεσμίας προκειμένου να ολοκληρωθούν οι δοκιμές, τα κράτη μέλη μεριμνούν για την περάτωση του ελέγχου αυτού εντός 60 ημερών από την παραλαβή των δειγμάτων.

Εντός της ίδιας προθεσμίας, η αρμόδια αρχή κοινοποιεί τα πορίσματα των δοκιμών στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, στην Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την ποιότητα των φαρμάκων, στον κάτοχο της άδειας και, αν κρίνεται σκόπιμο, στον παρασκευαστή.

Στην περίπτωση που αρμόδια αρχή διαπιστώνει ότι μια παρτίδα ανοσολογικού κτηνιατρικού προϊόντος δεν συμφωνεί με την έκθεση ελέγχου του παρασκευαστή ή με τις προδιαγραφές που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας, λαμβάνει κάθε απαραίτητο μέτρο έναντι του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και του παρασκευαστή, ανάλογα με την περίπτωση, και ενημερώνει σχετικά τα άλλα κράτη μέλη στα οποία είναι εγκεκριμένο το εν λόγω κτηνιατρικό φάρμακο.

▼ **B***Άρθρο 83*

1. ► **M1** Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αναστέλλουν, αποσύρουν, ανακαλούν ή τροποποιούν τις άδειες κυκλοφορίας όταν είναι σαφές ότι: ◀

▼ **M1**

α) ότι η αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους του κτηνιατρικού φαρμάκου, υπό τις επιτρεπόμενες συνθήκες χρήσης, δεν είναι ευνοϊκή, λαμβανομένων υπόψη ιδίως των οφελών όσον αφορά την υγεία και τις συνθήκες διαβίωσης των ζώων και της ασφάλειας των καταναλωτών, όταν η άδεια αφορά κτηνιατρικά φάρμακα για ζωοτεχνική χρήση·

▼ **B**

β) ότι αυτό δεν έχει θεραπευτική δράση στο είδος των ζώων που αποτελεί αντικείμενο θεραπείας·

γ) ότι το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωμένη ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση·

δ) ότι ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής είναι ανεπαρκής ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα, τα οποία προέρχονται από το ζώο που υποβλήθηκε σε θεραπεία, δεν περιέχουν κατάλοιπα που να είναι δυνατόν να παρουσιάζουν κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών·

ε) ότι το κτηνιατρικό φάρμακο προσφέρεται προς πώληση για χρήση η οποία απαγορεύεται βάσει άλλων κοινοτικών διατάξεων·

▼ **M1**

στ) ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στο φάκελο, σύμφωνα με τα άρθρα 12 έως 13δ και το άρθρο 27, είναι εσφαλμένες·

▼ **B**

ζ) ότι δεν ενεργήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 81 παράγραφος 1.

▼ M1

Ωστόσο, όταν εκκρεμεί η έκδοση κοινοτικού νομοθετικού πλαισίου, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να αρνηθούν τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου, εάν το εν λόγω μέτρο είναι απαραίτητο για την προστασία της δημόσιας υγείας, των καταναλωτών και της υγείας των ζώων.

▼ B

2. ► **M1** Οι άδειες κυκλοφορίας μπορούν να αναστέλλονται, να αποσύρονται, να ανακαλούνται ή να τροποποιούνται όταν αποδεικνύεται ότι: ◀

▼ M1

α) ότι οι πληροφορίες προς υποστήριξη της αίτησης, όπως προβλέπεται στα άρθρα 12 έως 13δ, δεν έχουν τροποποιηθεί σύμφωνα με το άρθρο 27, παράγραφοι 1 και 5·

▼ B

β) ότι δεν διαβιβάστηκαν στις αρμόδιες αρχές όλα τα νέα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 27 παράγραφος 3.

Άρθρο 84

1. Με την επιφύλαξη των διατάξεων που προβλέπονται στο άρθρο 83, τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε να απαγορεύεται η χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου και το φάρμακο αυτό να αποσύρεται από την αγορά όταν:

▼ M1

α) προκύπτει σαφώς ότι η αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου-οφέλους του κτηνιατρικού φαρμάκου υπό τις επιτρεπόμενες συνθήκες χρήσης δεν είναι ευνοϊκή, λαμβανομένων υπόψη ιδίως των οφελών όσον αφορά την υγεία και τις συνθήκες διαβίωσης των ζώων, καθώς και των οφελών για την ασφάλεια και την υγεία των καταναλωτών, όταν η άδεια αφορά κτηνιατρικό φάρμακο για ζωοτεχνική χρήση·

▼ B

- β) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει θεραπευτική δράση στα ζώα που αποτελούν αντικείμενο θεραπείας του·
- γ) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωμένη ποιοτική και ποσοτική σύνθεση·
- δ) ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής είναι ανεπαρκής ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα, τα οποία προέρχονται από το ζώο που έχει υποβληθεί σε θεραπεία δεν περιέχουν κατάλοιπα που είναι δυνατόν να ενέχουν κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών·
- ε) δεν διενεργήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 81 παράγραφος 1 ή δεν τηρήθηκαν άλλοι όροι ή υποχρεώσεις σχετικά με τη χορήγηση της άδειας παρασκευής.

2. Η αρμόδια αρχή μπορεί να περιορίσει την απαγόρευση της διαθέσεως και την απόσυρση από την αγορά μόνο για τις παρτίδες παρασκευής που αποτελούν αντικείμενο αμφισβητήσεως.

Άρθρο 85

1. Η αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια παρασκευής για μία κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολό τους όταν δεν πληρούνται πλέον ένας από τους όρους που προβλέπεται στο άρθρο 45.

2. Η αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους, εκτός από τα μέτρα που προβλέπονται στο άρθρο 84, μπορεί είτε να αναστείλει την παρασκευή ή την εισαγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, είτε να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια παρασκευής για κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολό τους σε περίπτωση μη τηρή-

▼ B

σεως των διατάξεων σχετικά με την παρασκευή ή την εισαγωγή φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών.

▼ M1

3. Τα κράτη μέλη απαγορεύουν τη διαφήμιση, στο ευρύ κοινό, κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία:

- α) σύμφωνα με το άρθρο 67, διατίθενται μόνον βάσει κτηνιατρικής συνταγής, ή
- β) περιέχουν ψυχοτρόπα φάρμακα ή ναρκωτικά, όπως αυτά που καλύπτονται από τις Συμβάσεις των Ηνωμένων Εθνών του 1961 και του 1971.

▼ B*Άρθρο 86*

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Άρθρο 87

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα ενδεδειγμένα μέτρα προκειμένου να παροτρύνουν τους κτηνιάτρους και άλλους ενδιαφερόμενους επαγγελματίες να αναφέρουν στις αρμόδιες αρχές κάθε παρενέργεια των κτηνιατρικών φαρμάκων.

ΤΙΤΛΟΣ IX

ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

▼ M5*Άρθρο 88*

Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες τροποποιήσεις για την ενημέρωση του παραρτήματος I προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι τεχνικές εξελίξεις.

Τα μέτρα αυτά, που αποσκοπούν σε τροποποίηση μη ουσιωδών στοιχείων της παρούσας οδηγίας, θεσπίζονται σύμφωνα με την κανονιστική διαδικασία με έλεγχο στην οποία παραπέμπει το άρθρο 89 παράγραφος 2α.

▼ B*Άρθρο 89*

1. Η Επιτροπή επικουρείται από μόνιμη επιτροπή των κτηνιατρικών φαρμάκων για την προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο των οδηγιών που αποβλέπουν στην εξάλειψη των τεχνικών εμποδίων κατά τις συναλλαγές στον τομέα, καλούμενη στο εξής «μόνιμη επιτροπή».

▼ M1

2. Οσάκις γίνεται αναφορά στην παρούσα παράγραφο, εφαρμόζονται τα άρθρα 5 και 7 της απόφασης 1999/468/EK, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8 αυτής.

Η περίοδος που προβλέπεται στο άρθρο 5, παράγραφος 6, της απόφασης 1999/468/EK, ορίζεται σε τρεις μήνες.

▼ M5

2α. Στις περιπτώσεις που γίνεται μνεία της παρούσας παραγράφου, εφαρμόζονται το άρθρο 5α παράγραφοι 1 έως 4, και το άρθρο 7 της απόφασης 1999/468/EK, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8 της ίδιας απόφασης.

▼ M1

3. Οσάκις γίνεται αναφορά στην παρούσα παράγραφο, εφαρμόζονται τα άρθρα 4 και 7 της απόφασης 1999/468/EK, τηρουμένων των διατάξεων του άρθρου 8 αυτής.

Η περίοδος που ορίζεται στο άρθρο 4, παράγραφος 3 της εν λόγω απόφασης, ορίζεται σε ένα μήνα.

▼ M5

4. Ο εσωτερικός κανονισμός της μόνιμης επιτροπής δημοσιοποιείται.

▼ B

ΤΙΤΛΟΣ X

ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

▼ M1*Άρθρο 90*

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε οι οικείες αρμόδιες αρχές να αλληλοενημερώνονται κατάλληλα, ιδίως όσον αφορά την τήρηση των απαιτήσεων που θεσπίζονται για τις άδειες που αναφέρονται στο άρθρο 44, τα πιστοποιητικά που αναφέρονται στο άρθρο 80, παράγραφος 5, ή την άδεια κυκλοφορίας.

Ύστερα από αιτιολογημένη αίτηση, τα κράτη μέλη κοινοποιούν πάραυτα στις αρμόδιες αρχές άλλου κράτους μέλους τις εκθέσεις που προβλέπονται στο άρθρο 80, παράγραφος 3.

Τα συμπεράσματα που συνάγονται κατόπιν των επιθεωρήσεων που αναφέρονται στο άρθρο 80, παράγραφος 1, οι οποίες διενεργούνται από τους επιθεωρητές του οικείου κράτους μέλους, ισχύουν στην Κοινότητα.

Ωστόσο, κατ' εξαίρεση, εάν ένα κράτος μέλος αδυνατεί, για σοβαρούς λόγους υγείας του ανθρώπου ή των ζώων, να δεχθεί τα συμπεράσματα της επιθεώρησης κατ' άρθρο 80, παράγραφος 1, ενημερώνει πάραυτα την Επιτροπή και τον Οργανισμό. Ο Οργανισμός ενημερώνει τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

Όταν η Επιτροπή πληροφορηθεί αυτούς τους συγκεκριμένους σοβαρούς λόγους, μπορεί, κατόπιν διαβούλευσης με τα οικεία κράτη μέλη, να ζητά από τον επιθεωρητή της αρμόδιας εποπτικής αρχής να διενεργήσει νέα επιθεώρηση. Ο επιθεωρητής μπορεί να συνοδεύεται από δύο επιθεωρητές κρατών μελών που δεν εμπλέκονται στη διαφορά.

▼ B*Άρθρο 91*

1. Κάθε κράτος μέλος λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο οργανισμός να πληροφορείται αμέσως κάθε απόφαση χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας, όπως, επίσης, και κάθε απόφαση, μαζί με το αιτιολογικό της αρνήσεως ή ανακλήσεως άδειας κυκλοφορίας, ακυρώσεως αποφάσεως, αρνήσεως ή ανακλήσεως άδειας κυκλοφορίας, απαγορεύσεως διαθέσεως ή αποσύρσεως ενός προϊόντος από την αγορά.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά υποχρεούται να κοινοποιεί αμέσως στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, κάθε ενέργειά του που αποσκοπεί στην αναστολή της κυκλοφορίας ή την απόσυρση του κτηνιατρικού φαρμάκου από την αγορά, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους, εφόσον η ενέργεια αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή την προστασία της δημόσιας υγείας. Τα κράτη μέλη μεριμνούν για τη σχετική ενημέρωση του οργανισμού.

3. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι κατάλληλες πληροφορίες σχετικά με τις ενέργειες που αναλαμβάνονται σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2 και ενδέχεται να επηρεάσουν την προστασία της υγείας σε τρίτες χώρες, να φέρονται αμέσως εις γνώσιν των αρμόδιων διεθνών οργανισμών, με παράλληλη κοινοποίησή τους στον οργανισμό.

Άρθρο 92

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν αμοιβαίως όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ποιότητας και του αβλαβούς των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην Κοινότητα, ιδίως δε εκείνες που αναφέρονται στα άρθρα 90 και 91.

▼B*Άρθρο 93*

1. Εφόσον το ζητήσει ένας παρασκευαστής κτηνιατρικών φαρμάκων ή ένας εξαγωγέας ή οι αρχές μιας τρίτης χώρας εισαγωγής, τα κράτη μέλη πιστοποιούν ότι ο παρασκευαστής αυτός διαθέτει άδεια παρασκευής. Κατά την έκδοση των πιστοποιητικών αυτών, τα κράτη μέλη τηρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) λαμβάνουν υπόψη τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας·
- β) χορηγούν, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για εξαγωγή και τα οποία έχουν ήδη εγκριθεί στο έδαφος τους, την περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 25 ή, ελλείψει αυτής, ένα ισοδύναμο έγγραφο.

2. Όταν ο παρασκευαστής δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας, υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές, για να μπορέσουν να εκδώσουν το πιστοποιητικό που αναφέρεται στην παράγραφο 1, μια δήλωση με την οποία εξηγεί τους λόγους για τους οποίους δεν διαθέτει την άδεια αυτή.

Άρθρο 94

Κάθε απόφαση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών που αναφέρεται στην παρούσα οδηγία δεν δύναται να ληφθεί παρά μόνο για τους λόγους που απαριθμούνται στην παρούσα οδηγία και πρέπει να αιτιολογείται επακριβώς.

Κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο, με την αναφορά των ενδίκων μέσων που προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία και της προθεσμίας μέσα στην οποία μπορούν να ασκηθούν.

▼M1

Οι αποφάσεις για τη χορήγηση ή την ανάκληση άδειας κυκλοφορίας δημοσιοποιούνται.

Άρθρο 95

Τα κράτη μέλη δεν επιτρέπουν τη διάθεση προς ανθρώπινη κατανάλωση τροφίμων που προέρχονται από ζώα που έχουν υποστεί δοκιμές, εκτός εάν οι αρμόδιες αρχές έχουν καθορίσει κατάλληλο χρόνο αναμονής. Ο συγκεκριμένος χρόνος αναμονής πρέπει:

- α) είτε να έχει τουλάχιστον τη διάρκεια που αναφέρεται στο άρθρο 11, παράγραφος 2, συμπεριλαμβανομένου, ανάλογα με την περίπτωση, ενός συντελεστή ασφάλειας που αντικατοπτρίζει τη φύση της δοκιμαζόμενης ουσίας,
- β) είτε, εάν η Κοινότητα έχει θεσπίσει ανώτατα όρια καταλοίπων βάσει του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90, να εξασφαλίζει ότι δεν γίνεται υπέρβαση του ανώτατου αυτού ορίου στα τρόφιμα.

Άρθρο 95α

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε να διατίθενται κατάλληλα συστήματα συλλογικής αποκομιδής απορριμμάτων για αχρησιμοποίητα ή ληγμένα κτηνιατρικά φάρμακα.

Άρθρο 95β

Όταν ένα κτηνιατρικό φάρμακο πρόκειται να εγκριθεί σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και στη γνώμη της επιστημονικής επιτροπής αναφέρονται οι συνιστώμενοι όροι ή περιορισμοί σχετικά με την ασφαλή και αποτελεσματική χρησιμοποίηση του κτηνιατρικού φαρμάκου, όπως προβλέπεται στο άρθρο 34, παράγραφος 4, στοιχείο δ) του κανονισμού αυτού, εκδίδεται σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 37 και 38 της παρούσας οδηγίας απόφαση απευθυνόμενη στα κράτη μέλη σχετικά με την εφαρμογή των εν λόγω όρων ή περιορισμών.



ΤΙΤΛΟΣ XI
ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 96

Οι οδηγίες 81/851/ΕΟΚ, 81/852/ΕΟΚ, 90/677/ΕΟΚ και 92/74/ΕΟΚ, όπως τροποποιήθηκαν από τις οδηγίες που εμφανίζονται στο παράρτημα II, καταργούνται, υπό την επιφύλαξη των υποχρεώσεων των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς τους στο εθνικό δίκαιο που εμφανίζονται στο παράρτημα II, μέρος Β.

Οι παραπομπές στις καταργηθείσες οδηγίες θεωρούνται ότι γίνονται στην παρούσα οδηγία και πρέπει να διαβάζονται σύμφωνα με τους πίνακες αντιστοιχίας που εμφανίζονται στο παράρτημα III.

Άρθρο 97

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*.

Άρθρο 98

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

▼ M2

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

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

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

ΤΙΤΛΟΣ Ι

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

ΜΕΡΟΣ 1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

- A. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
- B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ
- Γ. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

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

Βασικές αρχές και απαιτήσεις

- A. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ
 - 1. Ποιοτικά στοιχεία
 - 2. Συνήθης ορολογία
 - 3. Ποσοτικά στοιχεία
 - 4. Ανάπτυξη φαρμακευτικών προϊόντων
- B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ
- Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ
 - 1. Γενικές απαιτήσεις
 - 1.1. Δραστικές ουσίες
 - 1.1.1. Δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες
 - 1.1.2. Δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται στη φαρμακοποιία
 - 1.1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα
 - 1.2. Έκδοχα
 - 1.3. Συστήματα κλεισίματος περιεκτών
 - 1.3.1. Δραστική ουσία
 - 1.3.2. Τελικό προϊόν
 - 1.4. Ουσίες βιολογικής προέλευσης
- Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

▼ M2

- E. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ
 - 1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος
 - 2. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών
 - 3. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου
 - 4. Δοκιμές ασφαλείας
- ΣΤ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ
 - 1. Δραστική(-ες) ουσία(-ες)
 - 2. Τελικά προϊόντα
- Z. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΜΕΡΟΣ 3: ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ

- A. Δοκιμές ασφαλείας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

- 1. Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) του
- 2. Φαρμακολογία
 - 2.1. Φαρμακοδυναμική
 - 2.2. Φαρμακοκινητική
- 3. Τοξικολογία
 - 3.1. Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης
 - 3.2. Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης
 - 3.3. Ανοχή στο ζωικό είδος προορισμού
 - 3.4. Αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της περιβαλλοντικής τοξικότητας
 - 3.4.1. *Μελέτη των επιδράσεων στην αναπαραγωγή*
 - 3.4.2. *Μελέτη τοξικότητας για την ανάπτυξη*
 - 3.5. Γονιδοτοξικότητα
 - 3.6. Καρκινογένεση
 - 3.7. Εξαίρεσεις
- 4. Άλλες προδιαγραφές
 - 4.1. Ειδικές μελέτες
 - 4.2. Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων
 - 4.2.1. *Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου*
 - 4.2.2. *Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων*
 - 4.3. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους
 - 4.4. Ανάπτυξη της αντίστασης
- 5. Ασφάλεια του χρήστη
- 6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

▼ M2

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

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΛΥΤΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

B. Δοκιμές κατάλοιπων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

1. Εισαγωγή
2. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων
 - 2.1. Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση)
 - 2.2. Απομάκρυνση των καταλοίπων
3. Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

1. Ταυτοποίηση του φαρμάκου

ΜΕΡΟΣ 4: ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

- A. Φαρμακολογία
 - A.1. Φαρμακοδυναμική
 - A.2. Ανάπτυξη ανθεκτικότητας
 - A.3. Φαρμακοκινητική
- B. Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

1. Γενικές αρχές
2. Διεξαγωγή των κλινικών αναλύσεων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III: ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

1. Αποτελέσματα προκλινικών αναλύσεων
2. Αποτελέσματα κλινικών αναλύσεων

ΤΙΤΛΟΣ II

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΜΕΡΟΣ 1: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

- A. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ
- B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ
- Γ. ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

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

▼ M2

- A. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ
 - 1. Ποιοτικά στοιχεία
 - 2. «Συνήθης ορολογία»
 - 3. Ποσοτικά αναλυτικά στοιχεία
 - 4. Ανάπτυξη προϊόντος
- B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ
- Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ
 - 1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες
 - 2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία
 - 2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης
 - 2.2. Αρχικό υλικό μη βιολογικής προέλευσης
- Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ
- E. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ
 - 1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος
 - 2. Έλεγχος της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών)
 - 3. Τίτλος παρτίδας ή δραστικότητα
 - 4. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοεπισυνδυαστικών
 - 5. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου
 - 6. Δοκιμές ασφάλειας
 - 7. Δοκιμή αποστείρωσης και καθαρότητας
 - 8. Υπολειμματική υγρασία
 - 9. Αδρανοποίηση
- ΣΤ. ΟΜΟΙΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ
- Z. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ
- H. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

ΜΕΡΟΣ 3: ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

- A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ
- B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ
 - 1. Ασφάλεια χορήγησης μίας δόσης
 - 2. Ασφάλεια μίας χορήγησης υπερβολικής δόσης
 - 3. Ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης μίας δόσης
 - 4. Εξέταση αναπαραγωγικής απόδοσης
 - 5. Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών
 - 6. Ειδικές απαιτήσεις για ζώντα εμβόλια
 - 6.1. Διάδοση του εμβολιακού στελέχους
 - 6.2. Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο

▼ M2

- 6.3. Επαναφορά της λοιμοτοξικότητας δράσης των εξασθενημένων εμβολίων
- 6.4. Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους
- 6.5. Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών
- 7. Ασφάλεια του χρήστη
- 8. Μελέτη καταλοίπων
- 9. Αλληλεπιδράσεις
- Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ
- Δ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ
- Ε. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ Ή ΑΠΟΤΕΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

ΜΕΡΟΣ 4: ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

- 1. Γενικές αρχές
- 2. Εκτέλεση πειραμάτων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

- A. Γενικές απαιτήσεις
- B. Εργαστηριακά πειράματα
- Γ. Πειράματα υπό φυσικές συνθήκες

ΜΕΡΟΣ 5: ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

- A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ
- B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ
- Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

ΜΕΡΟΣ 6: ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

ΤΙΤΛΟΣ ΙΙΙ

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- 1. Γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα
- 2. Παρεμφερή βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα
- 3. Παγιομένη κτηνιατρική χρήση
- 4. Συνδυασμός κτηνιατρικών φαρμάκων
- 5. Αιτήσεις ενημερωμένης συναίνεσης
- 6. Τεκμηρίωση για αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις
- 7. Μεικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας

ΤΙΤΛΟΣ ΙV

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

- 1. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
- 2. ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

▼ M2

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. Υστερα 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

(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.

▼ **M2**

(ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽¹⁾, λαμβάνοντας υπόψη τα έγγραφα καθοδήγησης που εκδόθηκαν από την Επιτροπή.

10. Σε περίπτωση αιτήσεων για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμάκων που ενδείκνυται 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 περίληψη 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 υποβάλλει ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της τελικής παρου-

⁽¹⁾ ΕΕ L 136 της 30.4.2004, σ. 1.

▼ **M2**

σίσης 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 περίληψη 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/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽¹⁾ η γενική περίληψη ποιότητας που προβλέπεται στην ενότητα 2 του τμήματος 2.3 του εν λόγω παραρτήματος μπορεί να αντικαταστήσει την περίληψη 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 περίληψη 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

(¹) ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 67.

▼ **M2**

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.

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/EK, 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 ανοσοεπισχυτών, 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 ζελατίνης, 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,

▼ M2

— για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό «E» που τους έχει αποδοθεί σύμφωνα με την οδηγία 78/25/EOK 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.

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, λαμβανόμενου 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 παραγώγων 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 ενδείκνυνται 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 τύπου 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),

(1) ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18.

▼ **M2**

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 φαρμακοποιία, τότε πρέπει να αιτιολογούνται με την παροχή αποδεικτικών στοιχείων ότι τα αρχικά υλικά πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας 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 Φαρμακοποιίας*.

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 ατών πρέπει να φροντίσουν ώστε οι ακόλουθες πληροφορίες να υποβάλλονται σε

▼ **M2**

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.

▼ M2

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 pK/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.

▼ M2

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 στεριότητα 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 προελεύσεως, κύτταρα ή υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως 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/αδρανοποίησης 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.

(1) ΕΕ L 226 της 22.9.1995, σ. 1.

▼ **M2**

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.

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 περιθαλψής, 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 αδειάς 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.

⁽¹⁾ ΕΕ C 24 της 28.1.2004, σ. 6.

▼ **M2**

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. 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.

▼ **M2**

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 στοιχεία αναλύσεων περιλαμβάνονται και στοιχεία δοκιμών ασφαλείας, όπως έλεγχος στειρότητας 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 περίληψη 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.

▼ **M2**

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 περιήληψη 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 φαρμακούχες 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 φαρμακούχες 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 συνυφασμένοι 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),

▼ M2

- 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 ης 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 δημοσιεύθηκαν από τον Οργανισμό σχετικά με τη γενική προσέγγιση για τις δοκιμές και τις

▼ **M2**

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 τυχαίας 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

▼ **M2**

όργανα, όπως επίσης και σε εκθέσεις νεκροψίας 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 κηλίκου 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/κηλίκου, διαταραγμένη ανάπτυξη του κηλίκου και δομικές ανωμαλίες του κηλίκου. 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. *Γονιδιοτοξικότητα*

Πραγματοποιούνται δοκιμές για γονιδιοτοξικό 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 γονιδιοτοξικές ιδιότητες.

▼ M2

Κανονική σειρά δοκιμών γονιδιοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo* σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες πραγματοποιούνται συνήθως στη (στις) δραστική(-ές) ουσία(-ές). 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 γονιδιοτοξικότητας, 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 μικροβιολογικώς ενεργά κατάλοιπα μπορούν να παρέμβουν αρνητικά στις τεχνολογικές διαδικασίες κατά τη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων.

▼ **M2****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 αχρησιμοποίητων 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 εμφανούς 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

▼ **M2**

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 ευμενή ή δυσμενή·
- 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 δραστηρικής ουσίας και της σημασίας της για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για τον άνθρωπο.

B. Δοκιμές καταλοίπων

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι: 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 μεταβολιτών 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·

⁽¹⁾ ΕΕ L 224 της 18.8.1990, σ. 1.

▼ **M2**

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.

2. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων

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

Περίληψη των φαρμακοκινητικών στοιχείων υποβάλλεται με διαπαραπομπή 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.

▼ **M2****ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: 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 δραστικότητα και τη ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών,
- τη θέση των επισημασμένων ατόμων στο μόριο.

Ο φάκελος των δοκιμών καταλοΐπων 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.

▼ **M2**

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 δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή. Εάν μία δραστητική ουσία παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η διαφορά πρέπει να είναι αποδεδειγμένη και στατιστικά σημαντική.

Κατά δεύτερο, παρέχεται γενική φαρμακολογική εκτίμηση της δραστητικής ουσίας, με ειδική αναφορά στην πιθανότητα δευτερευουσών 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 δραστηριότητα της δραστητικής 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 το σύνδυασμό πολύτιμο για κλινική χρήση. Στη δεύτερη περίπτωση, εάν ζητείται επιστημονική αιτιολόγηση για το φαρμακευτικό σύνδυασμό μέσω κλινικού πειραματισμού, η έρευνα πρέπει να προσδιορίζει αν οι επιδράσεις που αναμένονται από το σύνδυασμό μπορούν να καταδειχθούν σε ζώα και να ελέγχει τουλάχιστον τη σπουδαιότητα των παρενεργειών. Εάν ένας σύνδυασμός περιλαμβάνει κάποια νέα δραστητική 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 δραστητική 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 φαρμακοκι-

▼ **M2**

νητικές 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 βιο-ισοδυναμίας:

- 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 ερευνάται 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 πρωταρχικώς να χρησιμοποιείται ως βελτιωτικό απόδοσης, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή:

1. στην απόδοση της ζωικής παραγωγής,
2. στην ποιότητα της ζωικής παραγωγής (οργανοληπτικές, διατροφικές, υγειονομολογικές 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.

▼ **M2**

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 ΙΙΙ: 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 έκθεσης, 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 χρησιμο-

▼ M2

ποίησης 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), συμπεριλαμβανόμενης της εκδήλωσης και πορείας τυχόν παρεπιπτούσων 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 εξετάσεως, 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 αποτελεσμάτων 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 αίτιου-αποτελέσματος·
 - ιδ) επίδραση στην επίδοση του ζώου, κατά περίπτωση·
 - ιε) επιδράσεις στην ποιότητα των τροφίμων που λαμβάνονται από τα υποβλήθέντα 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, καταναμημένα 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

▼ **M2**

- 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 θεώρηση·
- 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 εμπεριεχόμενων 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 εκκρίωση 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 συνυποβάλλονται 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.

▼ **M2****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 κεκλιμένου 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 εξοπλισμοί 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 Φαρμακοποιία* ή στη φαρμακοποιία κράτους μέλους η προαναφερόμενη περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.

Εάν διατίθεται, χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*. 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 ιχνηθετών, 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

▼ **M2**

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 Φαρμακοποιία* ή, αν δεν υπάρχουν, στη φαρμακοποιία 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 φαρμακοποιία,
- 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, συνοδευόμενες, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό «Ε» 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 ανοσοεπιχυστικά 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,

▼ **M2**

- 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 ανάμειξη, 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 ποσοστική 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

▼ M2

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 τροφοπαραγωγικών 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 προαγωγή 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 επιμόλυνσης 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 παραμένουν 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 περίθαλψης, με παραπομπή στη σχετική μονογραφία της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*, πρέπει να χρησιμοποιούνται για να καταδεικνύεται η συμμόρφωση.

▼ **M2**

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 αποτοξινοποίησης και μετά την εξουδετέρωση ένα συμβεί αυτό αλλά πριν από το επόμενο στάδιο παραγωγής.

Ε. 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 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 δραστηκότητα**

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

▼ **M2****4. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοενισχυτικών**

Στο μέτρο που υπάρχουν διαθέσιμες μέθοδοι δοκιμής, ελέγχονται η ποσότητα και η φύση του ανοσοενισχυτικού 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 λυοφίλου 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.

Ζ. 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.

▼ **M2**

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 υέστη 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 ενδεχομένου 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 ασφάλειας 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 ασφάλειας 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

▼ **M2**

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(-οί) 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 μικροσκοπικές 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.

▼ **M2**

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 ζωνόσους 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 δίοδους 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.

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 ανοσοενισχυτικά 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 σύννοση 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

⁽¹⁾ ΕΕ L 325 της 12.12.2003, σ. 31.

▼ **M2**

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 ζώων στελεχών εμβολίων τα οποία μπορεί να είναι ζωονοσογόνα, 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 δοκιμασίας. Η ορθή μεταχείριση των πειραματόζωων 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

▼ **M2**

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 II**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 (ιχνηθετικά εμβόλια), εάν ο ισχυρισμός

▼ **M2**

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 δραστηριότητα, 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 ερευνώνται 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**A. 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.

B. 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·

▼ M2

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 παρεμπίπτουσας ασθένειας
14. κάθε λεπτομέρεια σχετικά με κτηνιατρικά φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν) που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζό-

▼ **M2**

- μενο 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,

▼ **M2**

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.

Ο 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 πληροφοριών και πρέπει να αιτιολογείται για την απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας ή/και αποτελεσματικότητας ακόμη και αν λείπουν ορισμένες μελέτες.

▼ **M2**

- 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 φάκελος 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 ασφάλειας 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 υπονίγες αλληλεπίδρασης με συνέπεια την αύξηση της τοξικότητας. Κατά περίπτωση, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους τόπους παρασκευής και την αξιολόγηση ασφάλειας αυτοφύων 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 συγκατάθεσή 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 ασφάλειας 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.

▼ M2

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 κυρίου αρχείου αντιγόνου εμβολίου εγκρίνονται από τον Οργανισμό. Η διαδικασία για την υποβολή και την αξιολόγηση του κυρίου 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 νωρίτερο 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.

▼ M2

Εάν περιλαμβάνονται αραίωσεις, 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 αραίωσεις/συμπυκνώσεις που προέρχονται από αυτές. Εάν δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή ο ποσοτικός προσδιορισμός της δραστηκής 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 πληροφορίες 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.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΜΕΡΟΣ Α

Καταργούμενες οδηγίες και οι διαδοχικές τροποποιήσεις τους**(που αναφέρονται στο άρθρο 96)**

- Οδηγία 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 1)
 Οδηγία 90/676/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 15)
 Οδηγία 90/677/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 26)
 Οδηγία 92/74/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 297 της 13.10.1992, σ. 12)
 Οδηγία 93/40/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 31)
 Οδηγία 2000/37/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10.6.2000, σ. 25)
 Οδηγία 81/852/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 16)
 Οδηγία 87/20/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 34)
 Οδηγία 92/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 97 της 10.4.1992, σ. 1)
 Οδηγία 93/40/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 31)
 Οδηγία 1999/104/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 3 της 6.1.2000, σ. 18)

ΜΕΡΟΣ Β

Κατάλογος των προθεσμιών μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο**(που αναφέρονται στο άρθρο 96)**

Οδηγία	Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο
Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	9η Οκτωβρίου 1983
Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	9η Οκτωβρίου 1983
Οδηγία 87/20/ΕΟΚ	1η Ιουλίου 1987
Οδηγία 90/676/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1992
Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	20 Μαρτίου 1993
Οδηγία 92/18/ΕΟΚ	1η Απριλίου 1993
Οδηγία 92/74/ΕΟΚ	31η Δεκεμβρίου 1993
Οδηγία 93/40/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1995
	1η Ιανουαρίου 1998 (άρθρο 1.7)
Οδηγία 1999/104/ΕΚ	1η Ιανουαρίου 2000
Οδηγία 2000/37/ΕΚ	5η Δεκεμβρίου 2001

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 1 σημεία 1 και 2	άρθρο 1 σημεία 1 και 2	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημείο 3		Άρθρο 1 παράγραφος 2, 2η περίπτωση			
Άρθρο 1 σημείο 4	Άρθρο 1 σημείο 3	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημεία 5 και 6		Άρθρο 1 παράγραφος 2, 3η και 4η περίπτωση			
Άρθρο 1 σημείο 7				Άρθρο 1 παράγραφος 2	
Άρθρο 1 σημείο 8					Άρθρο 1
Άρθρο 1 σημείο 9		Άρθρο 5 εδάφιο 3, σημείο 8			
Άρθρο 1 σημεία 10 έως 16		Άρθρο 42β εδάφιο 1			
Άρθρο 1 σημείο 17		Άρθρο 50α παράγραφος 1, εδάφιο 2			
Άρθρο 1 σημείο 18		Άρθρο 16 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημείο 19		Άρθρο 18 παράγραφος. 1, υποσημείωση			
Άρθρο 2		Άρθρο 2 παράγραφος 1			
Άρθρο 3 σημείο 1, εδάφιο 1		Άρθρο 2 παράγραφος 2, 1η περίπτωση			
Άρθρο 3 σημείο 1, εδάφιο 2		Άρθρο 2 παράγραφος 3			
Άρθρο 3 σημείο 2				Άρθρο 1 παράγραφος 3	
Άρθρο 3 σημεία 3 και 4	Άρθρο σημεία 4 και 5 και άρθρο 2 παράγραφος 3	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 3 σημείο 5		Άρθρο, παράγραφος 2, 3η περίπτωση			

▼B

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 3 σημείο 6		Άρθρο 1 σημείο 4			
Άρθρο 4 παράγραφος 1				Άρθρο 1 παράγραφος 4	
Άρθρο 4 παράγραφος 2		Άρθρο 3			
Άρθρο 5		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 1			
Άρθρο 6		Άρθρο 4 παράγραφος 2 εδάφιο 1			
Άρθρο 7		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 2			
Άρθρο 8		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 3			
Άρθρο 9		Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 1			
Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 1		Άρθρο 4 παράγραφος 4 εδάφιο 1 και 2			
Άρθρο 10 παράγραφος 2 εδάφιο 3					Άρθρο 2 παράγραφος 1 εδάφιο 2
Άρθρο 11		Άρθρο 4 παράγραφος 4 εδάφιο 3			
Άρθρο 12 παράγραφος 1		Άρθρο 5 εδάφιο 1			
Άρθρο 12 παράγραφος 2		Άρθρο 5 εδάφιο 2			
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως θ)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 1 έως 9	Άρθρο 1 εδάφιο 1		
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 10 εδάφιο 1			
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία ια) έως ν)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 11 έως 14			
Άρθρο 13 παράγραφος 1		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 10 εδάφιο 2			
Άρθρο 13 παράγραφος 2			Άρθρο 1 εδάφιο 2		

▼Β

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 14		Άρθρο 5α			
Άρθρο 15 παράγραφος 1		Άρθρο 6			
Άρθρο 15 παράγραφος 2 και 3		Άρθρο 7			
Άρθρο 16					Άρθρο 6
Άρθρο 17 παράγραφος 1					Άρθρο 7 παράγραφος 1
Άρθρο 17 παράγραφος 2					Άρθρο 7 παράγραφος 3
Άρθρο 17 παράγραφος 3					Άρθρο 4 εδάφιο 2
Άρθρο 18					Άρθρο 8
Άρθρο 19					Άρθρο 9
Άρθρο 20 πρώτο εδάφιο					Άρθρο 2 παράγραφος 3
Άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο					Άρθρο 9
Άρθρο 21		Άρθρο 8			
Άρθρο 22		Άρθρο 8α			
Άρθρο 23		Άρθρο 9			
Άρθρο 24		Άρθρο 10			
Άρθρο 25		Άρθρο 5β			
Άρθρο 26 παράγραφος 1 και 2		Άρθρο 12			
Άρθρο 26 παράγραφος 3		Άρθρο 15 παράγραφος 2			
Άρθρο 27 παράγραφος 1		Άρθρο 14 παράγραφος 1 εδάφιο 1			
Άρθρο 27 παράγραφος 2		Άρθρο 14 παράγραφος 1 εδάφιο 2			
Άρθρο 27 παράγραφος 3		Άρθρο 14 παράγραφος 2			
Άρθρο 27 παράγραφος 4 και 5		Άρθρο 14 παράγραφος 3 και 4			

▼B

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 28		Άρθρο 15 παράγραφος 1			
Άρθρο 29		Άρθρο 13			
Άρθρο 30		Άρθρο 11			
Άρθρο 31 παράγραφος 1		Άρθρο 16 παράγραφος 1			
Άρθρο 31 παράγραφος 2		Άρθρο 16 παράγραφος 2	Άρθρο 2		
Άρθρο 31 παράγραφος 3		Άρθρο 16 παράγραφος 3			
Άρθρο 32 παράγραφος 1		Άρθρο 17 παράγραφος 3			
Άρθρο 32 παράγραφος 2		Άρθρο 17 παράγραφος 1			
Άρθρο 32 παράγραφος 3		Άρθρο 17 παράγραφος 2			
Άρθρο 32 παράγραφος 4		Άρθρο 17 παράγραφος 4			
Άρθρο 33		Άρθρο 18			
Άρθρο 34		Άρθρο 19			
Άρθρο 35		Άρθρο 20			
Άρθρο 36		Άρθρο 21			
Άρθρο 37		Άρθρο 22 παράγραφος 1			
Άρθρο 38		Άρθρο 22 παράγραφος 2, 3 και 4			
Άρθρο 39		Άρθρο 23			
Άρθρο 40		Άρθρο 23α			
Άρθρο 41		Άρθρο 23β			
Άρθρο 42		Άρθρο 23γ			
Άρθρο 43		Άρθρο 22 παράγραφος 5			
Άρθρο 44		Άρθρο 24			

▼B

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 45		Άρθρο 25			
Άρθρο 46		Άρθρο 26			
Άρθρο 47		Άρθρο 28 παράγραφος 1			
Άρθρο 48		Άρθρο 28 παράγραφος 2			
Άρθρο 49		Άρθρο 28 παράγραφος 3			
Άρθρο 50		Άρθρο 27			
Άρθρο 51		Άρθρο 27α			
Άρθρο 52		Άρθρο 29			
Άρθρο 53		Άρθρο 31			
Άρθρο 54		Άρθρο 32			
Άρθρο 55 παράγραφος 1		Άρθρο 30 παράγραφος 1 εδάφιο 1 και 2			
Άρθρο 55 παράγραφος 2		Άρθρο 30 παράγραφος 1 εδάφιο 3			
Άρθρο 55 παράγραφος 3		Άρθρο 30 παράγραφος 2			
Άρθρο 56		Άρθρο 33			
Άρθρο 57					Άρθρο 3
Άρθρο 58 παράγραφος 1 έως 3		Άρθρο 43			
Άρθρο 58 παράγραφος 4		Άρθρο 47			
Άρθρο 59 παράγραφος 1		Άρθρο 44			
Άρθρο 59 παράγραφος 2		Άρθρο 45			
Άρθρο 59 παράγραφος 3		Άρθρο 47			
Άρθρο 60		Άρθρο 46			

▼B

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 61 παράγραφος 1		Άρθρο 48 εδάφιο 1			
Άρθρο 61 παράγραφος 2		Άρθρο 48 εδάφιο 2			
Άρθρο 61 παράγραφος 3		Άρθρο 48 εδάφιο 3			
Άρθρο 62		Άρθρο 49 εδάφιο 1			
Άρθρο 63		Άρθρο 50			
Άρθρο 64 παράγραφος 1					Άρθρο 2 παράγραφος 2
Άρθρο 64 παράγραφος 2					Άρθρο 7 παράγραφος 2
Άρθρο 65 παράγραφος 1		Άρθρο 50α παράγραφος 1 εδάφιο 1 και 3			
Άρθρο 65 παράγραφος 2, 3 και 4		Άρθρο 65 παράγραφος 2, 3 και 4			
Άρθρο 66		Άρθρο 50β			
Άρθρο 67		Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 3			
Άρθρο 68		Άρθρο 1 παράγραφος 5			
Άρθρο 69		Άρθρο 50γ			
Άρθρο 70		Άρθρο 4 παράγραφος 5			
Άρθρο 71				Άρθρο 4	
Άρθρο 72		Άρθρο 42ε			
Άρθρο 73		Άρθρο 42α			
Άρθρο 74		Άρθρο 42γ			
Άρθρο 76		Άρθρο 42στ			
Άρθρο 77 παράγραφος 1		Άρθρο 42ζ			
Άρθρο 42ζ		άρθ 42β εδάφιο 2			

▼B

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 78		Άρθρο 42η			
Άρθρο 75		Άρθρο 42δ			
Άρθρο 79		Άρθρο 42θ			
Άρθρο 80 παράγραφος 1		Άρθρο 34 εδάφια 1 και 2			
Άρθρο 80 παράγραφος 2				Άρθρο 3 παράγραφος 1	
Άρθρο 80 παράγραφος 3		Άρθρο 34 εδάφιο 3			
Άρθρο 81 παράγραφος 1		Άρθρο 35			
Άρθρο 81 παράγραφος 2				Άρθρο 3 παράγραφος 2	
Άρθρο 82				Άρθρο 3 παράγραφος 3	
Άρθρο 83		Άρθρο 36			
Άρθρο 84		Άρθρο 37			
Άρθρο 85		Άρθρο 38			
Άρθρο 86					Άρθρο 4 εδάφιο 1
Άρθρο 87		Άρθρο 38α			
Άρθρο 88			Άρθρο 2α		
Άρθρο 89		Άρθρο 42ι	Άρθρο 2β		
Άρθρο 90		Άρθρο 39			
Άρθρο 91		Άρθρο 42			
Άρθρο 92					Άρθρο 5
Άρθρο 93		Άρθρο 24α			
Άρθρο 94		Άρθρο 40, 41 και 49 εδάφιο 2			
Άρθρο 95		Άρθρο 4 παράγραφος 2 εδάφιο 2			

▼B

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 96	—	—	—	—	—
Άρθρο 97	—	—	—	—	—
Άρθρο 98	—	—	—	—	—
Παράρτημα Ι			Παράρτημα		
Παράρτημα ΙΙ	—	—	—	—	—
Παράρτημα ΙΙΙ	—	—	—	—	—