

Αριθμός 216

Οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2010, οι οποίοι εκδόθηκαν από το Υπουργικό Συμβούλιο, δυνάμει του άρθρου 104(2)(β) των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμων του 2006 και 2009, αφού κατατέθηκαν στη Βουλή των Αντιπροσώπων και εγκρίθηκαν από αυτή, δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας σύμφωνα με το εδάφιο (3) του άρθρου 3 του περί Καταθέσεως στη Βουλή των Αντιπροσώπων των Κανονισμών που Εκδίδονται με Εξουσιοδότηση Νόμου, Νόμου (Ν. 99 του 1989 όπως τροποποιήθηκε με τους Νόμους 227 του 1990 μέχρι 3(Ι) του 2010).

ΟΙ ΠΕΡΙ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ (ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ, ΕΓΓΡΑΦΗ, ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ, ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ) ΝΟΜΟΙ ΤΟΥ 2006 ΚΑΙ 2009

Κανονισμοί με βάση το άρθρο 104(2)(β)

Προοίμιο.	Για σκοπούς εναρμόνισης με το Παράρτημα Ι της πράξης της Ευρωπαϊκής Κοινότητας με τίτλο «Οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6 ^{ης} Νοεμβρίου 2001, περί Κοινοτικού Κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα» όπως έχει τροποποιηθεί τελευταία από την «Οδηγία 2009/9/ΕΚ της Επιτροπής της 10 ^{ης} Φεβρουαρίου 2009 για την τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για κτηνιατρική χρήση,
Επίσημη Εφημερίδα της Ε.Ε.: L 311, 28.11.2001, σ. 1- L 44, 14.02.2009, σ. 10.	Το Υπουργικό Συμβούλιο, μετά από εισήγηση του Συμβουλίου Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων, ασκώντας τις εξουσίες που του χορηγούνται με βάση τις διατάξεις της παραγράφου (β) του εδαφίου (2) του άρθρου 104 των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμων του 2006 και 2009, εκδίδει τους ακόλουθους Κανονισμούς:
10(Ι) του 2006 121(Ι) του 2009.	1. Οι παρόντες Κανονισμοί θα αναφέρονται ως οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2010.
Συνοπτικός τίτλος.	2.-(1) Στους παρόντες Κανονισμούς, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια – «γενετικά τροποποιημένος οργανισμός» έχει την έννοια που αποδίδει στον όρο αυτό το εδάφιο (3) του άρθρου 2 του περί Γενετικά Τροποποιημένων Οργανισμών (Ελευθέρωση στο Περιβάλλον) Νόμου του 2003·
Ερμηνεία.	«κανονισμός ΕΚ/1234/2008» σημαίνει τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής της 24 ^{ης} Νοεμβρίου 2008 σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων·
160(Ι) του 2003.	«κανονισμός ΕΚ/470/2009» σημαίνει τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6 ^{ης} Μαΐου 2009, για θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών για τον καθορισμό ορίων καταλοίπων των φαρμακολογικά δραστικών ουσιών στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου και τροποποίηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου·
Επίσημη Εφημερίδα της Ε.Ε.: L 334, 12.12.2008, σ. 7.	«κατευθυντήριες γραμμές» σημαίνει τις οδηγίες που αναφέρονται στους υποβάλλοντες αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στον τόμο V που τιτλοφορείται «Κτηνιατρικά φάρμακα» των «κανόνων που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση» και
Επίσημη Εφημερίδα της Ε.Ε.: L 152, 16.6.2009, σ. 11.	«Νόμος» σημαίνει τους περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμους του 2006 και 2009.
10 (Ι) του 2006 121 (Ι) του 2009.	(2) Οποιοδήποτε άλλοι όροι περιέχονται στους παρόντες Κανονισμούς και δεν τυγχάνουν καθορισμού σε αυτούς έχουν την έννοια που αποδίδει στους όρους αυτούς ο Νόμος.
Σκοπός.	3. Σκοπός των παρόντων Κανονισμών είναι: (α) Ο καθορισμός των αναλυτικών επιστημονικών και τεχνικών απαιτήσεων όσον αφορά τις δοκιμές των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, βάσει των οποίων πρέπει να αξιολογούνται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά τους και

	(β) η παροχή οδηγιών όσον αφορά την παρουσίαση και το περιεχόμενο του φακέλου της αίτησης.
Πεδίο εφαρμογής. Παράρτημα. Τίτλος I.	4.-(1) Οι διατάξεις του Τίτλου I του Παραρτήματος των παρόντων Κανονισμών εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, εξαιρουμένων των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.
Τίτλος II.	(2) Οι διατάξεις του Τίτλου II του Παραρτήματος των παρόντων Κανονισμών εφαρμόζονται στα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.
Τίτλος III.	(3) Οι διατάξεις του Τίτλου III του Παραρτήματος των παρόντων Κανονισμών εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, αναφορικά με τα οποία εφαρμόζονται τα άρθρα 11, 12, 13, 16(4), 19 και/ ή η πρώτη επιφύλαξη του άρθρου 10(β)(i) του Νόμου.
Τίτλος IV.	(4) Οι διατάξεις του Τίτλου IV του Παραρτήματος των παρόντων Κανονισμών εφαρμόζονται σε ταυτοποιημένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.
Παρουσίαση και περιεχόμενο πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων.	5.-(1) Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τα άρθρα 10, 11, 12, 13 και 19 του Νόμου, υποβάλλονται σύμφωνα με τις προϋποθέσεις που καθορίζονται στους παρόντες Κανονισμούς και 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 Περιεχόμενο του φακέλου. (2) Κατά τη σύνταξη του φακέλου της αίτησης για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, ο αιτητής λαμβάνει υπόψη το σημερινό επίπεδο των κτηνιατρικών γνώσεων και των επιστημονικών κατευθυντήριων γραμμών όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, που δημοσιεύτηκαν από τον Οργανισμό και άλλες φαρμακευτικές κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύτηκαν από την Επιτροπή σε διάφορους τόμους έκδοσης με τίτλο «Οι κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Ένωση». (3) Στην αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνονται όλες οι πληροφορίες που είναι σημαντικές για την αξιολόγηση του εξεταζόμενου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, ανεξάρτητα εάν είναι ευνοϊκές ή δυσμενείς γι' αυτό. Ιδιαίτερα, παρέμειν ή κάθε λεπτομέρεια σε σχέση με κάθε δοκιμή ή ανάλυση στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που δεν έχει ολοκληρωθεί ή εγκαταλείφθηκε. (4) Οι φαρμακολογικές και οι τοξικολογικές δοκιμές, καθώς και οι δοκιμές καταλοίπων και ασφάλειας πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις διατάξεις των κανόνων ορθής εργαστηριακής πρακτικής, που καθορίζονται -
Επίσημη Εφημερίδα, Παράρτημα Τρίτο(I): 20.2.2009.	(α) στους περί Χημικών Ουσιών, Παρασκευασμάτων και Προϊόντων (Ταξινόμηση, Συσκευασία και Επισήμανση Επικίνδυνων Ουσιών και Παρασκευασμάτων) Κανονισμούς.
Επίσημη Εφημερίδα, Παράρτημα Τρίτο(I): 2.5.2003.	(β) στους περί Ελέγχου Συμμόρφωσης προς τις Αρχές Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής (ΟΕΠ) και Σύστημα Επιθεώρησης και Διαπίστευσης των Πειραματικών Μονάδων και Τόπων Δοκιμών ΟΕΠ Κανονισμούς.
	(5)(α) Για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, εξαιρουμένων των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, ισχύουν όλες οι σχετικές μονογραφίες, περιλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, όσον αφορά το ποιοτικό (φαρμακολογικό) μέρος (φυσικοχημικές, βιολογικές και μικροβιολογικές δοκιμές) του φακέλου. (β) Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, ισχύουν όλες οι σχετικές μονογραφίες, περιλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, όσον αφορά τα τμήματα του φακέλου που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. (β) Για να παρακολουθείται η αξιολόγηση κινδύνων/οφελών, πρέπει να υποβάλλονται στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων ταχόν νέες πληροφορίες που δεν περιλαμβάνονται στην αρχική αίτηση, καθώς και όλες οι πληροφορίες σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση. Μετά την έκδοση άδειας κυκλοφορίας, κάθε αλλαγή του περιεχομένου του φακέλου υποβάλλεται στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων, σύμφωνα με τον κανονισμό ΕΚ/1234/2008.

(7) Στο φάκελο πρέπει να περιλαμβάνεται η εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου, όταν πρόκειται για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς. Οι πληροφορίες πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις του περί Γενετικά Τροποποιημένων Οργανισμών (Ελευθέρωση στο Περιβάλλον) Νόμου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, λαμβάνοντας υπόψη τα έγγραφα καθοδήγησης που εκδίδει η Επιτροπή.

(8) Η διαδικασία παρασκευής πρέπει να είναι σύμφωνη με –

Επίσημη Εφημερίδα,
Παράρτημα Τρίτο(I):
29.3.2006.

(α) τις απαιτήσεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Κανόνες Καλής Παρασκευής) Κανονισμών, και

(β) 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.

Πειράματα σε ζώα.
30(I) του 1995
115(I) του 2000
133(I) του 2005.

6. Κάθε πείραμα σε ζώα διεξάγεται σύμφωνα με τις διατάξεις του περί Ζώων (Επιστημονικά Πειράματα) Νόμου.

Εξαιρέσεις.

7. Στην περίπτωση αιτήσεων για την έκδοση αδειών κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που ενδείκνυνται για είδη ζώων 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.

Κατάργηση.
Επίσημη Εφημερίδα,
Παράρτημα Τρίτο(I):
31.03.2006.

8. Με την έναρξη ισχύος των παρόντων Κανονισμών, οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2006 καταργούνται.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

(Κανονισμός 4)

ΤΙΤΛΟΣ I: ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ, ΕΞΑΙΡΟΥΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

1. Οι ακόλουθες διατάξεις εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, εξαιρουμένων των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, εκτός όπου ο Τίτλος III του παρόντος Παραρτήματος προβλέπει διαφορετικά.

ΜΕΡΟΣ I: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

A. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

2. Κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο αποτελεί αντικείμενο αίτησης έκδοσης άδειας κυκλοφορίας, 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, σύμφωνα με το άρθρο 10(6)(στ) του Νόμου και την περιγραφή της τελικής παρουσίασης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, περιλαμβανομένης της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών, σύμφωνα με το άρθρο 10(6)(ιβ) του Νόμου.

3. Πρέπει να παρέχονται το όνομα και η διεύθυνση του αιτητή, μαζί με το όνομα και τη διεύθυνση των παρασκευαστών και των τόπων που αντιστοιχούν στα διάφορα στάδια παρασκευής, δοκιμής και αποδέσμευσης (περιλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή των δραστικών ουσιών) και, όπου αρμόζει, το όνομα και τη διεύθυνση του εισαγωγέα.

4. Ο αιτητής πρέπει να αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων της τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, όπου αρμόζει, τα δείγματα που υποβάλλει.

5. Στα διοικητικά στοιχεία πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παρασκευής που εκδίδεται σύμφωνα με τις διατάξεις των άρθρων 61 και 62 του Νόμου, μαζί με τον κατάλογο των κρατών μελών στα οποία έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των συνοπτικών περιγραφών των χαρακτηριστικών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 14 του Νόμου, όπως έχουν εγκριθεί από τα κράτη μέλη και κατάλογος των κρατών μελών στα οποία έχει υποβληθεί ή απορριφθεί αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας.

Β. ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

6. Ο αιτητής πρέπει να προτείνει μία συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 14 του Νόμου.

7. Ο αιτητής πρέπει να υποβάλει, σύμφωνα με το Κεφάλαιο ΣΤ του Μέρους ΙΙΙ του Νόμου, προτεινόμενο κείμενο επισήμανσης για τη στοιχειώδη και την εξωτερική συσκευασία μαζί με φύλλο οδηγιών, εάν αυτό απαιτείται από τις διατάξεις των άρθρων 57 και 59(4) του Νόμου. Επιπλέον, ο αιτητής πρέπει να υποβάλει ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της τελικής παρουσίασης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος 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 το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.

Γ. ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

8. Σύμφωνα με το άρθρο 10(8) του Νόμου, υποβάλλονται λεπτομερείς 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 φαρμακευτικό προϊόν για το περιβάλλον.

9. Κάθε λεπτομερής 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 την έκδοση άδειας κυκλοφορίας και εξετάζει όλα τα σημεία σχετικά με την εκτίμηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Περιέχει τα αναλυτικά αποτελέσματα των δοκιμών και πειραμάτων που υποβάλλονται καθώς και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

10. Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται και παρατίθενται σε παράρτημα με τη μορφή, εάν είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων. Οι λεπτομερείς και κριτικές περιλήψεις και τα παραρτήματα περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

11. Οι λεπτομερείς και κριτικές περιλήψεις πρέπει να φέρουν την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και ημερομηνία και να επισυνάπτονται πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό εκπαίδευσης, κατάρτισης και επαγγελματικής πείρας του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτητή.

12. Εάν η δραστική ουσία έχει συμπεριληφθεί σε φαρμακευτικό προϊόν ανθρώπινης χρήσης, το οποίο εγκρίθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμών, όπως τροποποιήθηκαν από το περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Διάταγμα του 2004, η γενική περίληψη ποιότητας που προβλέπεται στο σημείο 2.3 της Ενότητας 2 του Μέρους Ι του Παραρτήματος των εν λόγω Κανονισμών μπορεί να αντικαταστήσει την περίληψη που αφορά την τεκμηρίωση σχετικά με τη δραστική ουσία ή το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, κατά περίπτωση.

Επίσημη
Εφημερίδα,
Παράρτημα
Τρίτο(Ι):
19.3.2004.
Επίσημη
Εφημερίδα
Παράρτημα
Τρίτο (Ι):
30.4.2004.

13. Εάν το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων αποφασίσει, με γνωστοποίησή του που δημοσιεύεται στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας, ότι οι χημικές, οι φαρμακευτικές και οι βιολογικές/μικροβιολογικές πληροφορίες για το τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορούν να περιλαμβάνονται στο φάκελο μόνο 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.

14. Στην περίπτωση αίτησης για ένα είδος ζώου ή για ενδείξεις που αντιπροσωπεύουν μικρότερους τομείς της αγοράς, το μορφότυπο της γενικής περιλήψης ποιότητας μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς την εκ των προτέρων συμφωνία του Συμβουλίου Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.

ΜΕΡΟΣ ΙΙ: ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ (ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΙ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ, Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ) ΕΛΕΓΧΟΙ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ, ΕΞΑΙΡΟΥΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

Βασικές αρχές και απαιτήσεις

15. Τα αναλυτικά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 10(6)(ι)(i) του Νόμου, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις:

16. Τα φαρμακευτικά (φυσικοχημικά, βιολογικά ή μικροβιολογικά) στοιχεία πρέπει να περιλαμβάνουν, για τη (τις) δραστική(-ές) ουσία(-ές) και για το τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, 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 φαρμακευτικού προϊόντος.

17. Εφαρμόζονται όλες οι μονογραφίες, περιλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, ελλείψει αυτής, η φαρμακοποιία κράτους μέλους.

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

19. Οι διαδικασίες δοκιμών περιγράφονται με επαρκώς ακριβείς λεπτομέρειες ώστε να δύνανται να αναπαράγονται σε δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται κατόπιν αίτησης του Συμβουλίου Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων. Κάθε ειδική συσκευή και εξοπλισμός που μπορεί να χρησιμοποιείται αποτελεί αντικείμενο διεξοδικής περιγραφής, συνοδευομένης, ενδεχομένως, από διάγραμμα. Οι τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συνοδεύονται, αν χρειάζεται, και από τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι διαδικασίες δοκιμών περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία κράτους μέλους, η ανωτέρω περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποία.

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

21. Σε περιπτώσεις που η δραστική ουσία έχει συμπεριληφθεί σε φαρμακευτικό προϊόν ανθρώπινης χρήσης, το οποίο εγκρίθηκε σύμφωνα με τις απαιτήσεις των περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμών, όπως τροποποιήθηκαν από το περί Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (Έλεγχος Ποιότητας, Προμήθειας και Τιμών) Διάταγμα του 2004, οι χημικές, οι φαρμακολογικές και οι βιολογικές/ μικροβιολογικές πληροφορίες που προβλέπονται στην Ενότητα 3 του Μέρους Ι του Παραρτήματος των εν λόγω Κανονισμών μπορούν να αντικαταστήσουν την τεκμηρίωση σχετικά με τη δραστική ουσία ή το τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, κατά περίπτωση.

22. Οι χημικές, φαρμακευτικές και βιολογικές/μικροβιολογικές πληροφορίες για τη δραστική ουσία ή το τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορούν να περιληφθούν στο φάκελο σε μορφότυπο Κοινού Τεχνικού Εγγράφου (ΚΤΕ), μόνο εάν το αποφασίσει το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων, με γνωστοποίησή του που δημοσιεύεται στην Επίσημη Εφημερίδα της Δημοκρατίας.

23. Στην περίπτωση αίτησης για ένα ζωικό είδος ή για ενδείξεις που αντιπροσωπεύουν μικρότερους τομείς της αγοράς, το μορφότυπο Κοινού Τεχνικού Εγγράφου (ΚΤΕ) μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς την εκ των προτέρων συμφωνία του Συμβουλίου Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.

A. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

24. Η παρουσίαση και το περιεχόμενο των πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων που συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 10(β) του Νόμου, πρέπει να συνάδουν με τους ακόλουθους κανόνες:

25.1 Ποιοτικά στοιχεία:

25.1.1 Ως «ποιοτικά στοιχεία» όλων των συστατικών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, νοείται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή-

- (i) της ή των δραστικών(-ής) ουσιών(-ίας),
- (ii) των συστατικών των εκδόχων, ανεξάρτητα από τη φύση τους ή της ποσότητας που έχει χρησιμοποιηθεί, περιλαμβανομένων των χρωστικών ουσιών, των συντηρητικών, των ανοσοενισχυτών, των σταθεροποιητών, των πυκνωτικών μέσων, των γαλακτοματοποιητών, των βελτιωτικών γεύσης και των αρωματικών ουσιών,
- (iii) των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, όπως κάψουλες και κάψουλες ζελατίνης, που προορίζονται για κατάποση ή για οποιοδήποτε άλλο τρόπο χορήγηση στα ζώα.

25.1.2 Τα συστατικά αυτά πρέπει να συνοδεύονται από κάθε χρήσιμο στοιχείο όσον αφορά τη στοιχειώδη συσκευασία και, εάν υπάρχει, όσον αφορά τη εξωτερική συσκευασία και, κατά περίπτωση, τον τρόπο κλεισίματός της καθώς και λεπτομέρειες για τις συσκευές με τις οποίες θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και οι οποίες συσκευές θα παρέχονται με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

25.2 Συνήθης ορολογία:

25.2.1 Χωρίς επηρεασμό των λοιπών διατάξεων του άρθρου 10(β)(γ) του Νόμου, ως «συνήθης ορολογία που χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος» νοείται -

- (i) για τα συστατικά που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία ή, αν δεν υπάρχουν σε αυτή, στην εθνική φαρμακοποία ενός από τα κράτη μέλη, ο κύριος τίτλος που υπάρχει στην επικεφαλίδα της σχετικής μονογραφίας με παραπομπή στην οικεία φαρμακοποία,
- (ii) για τα άλλα συστατικά, η διεθνής κοινή ονομασία (ΔΚΟ) που έχει υποδειχθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ), η οποία μπορεί να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία ή, αν δεν υπάρχει, από την ακριβή 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, συνοδευόμενα, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- (iii) για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα "E" που τους έχει αποδοθεί σύμφωνα με τις διατάξεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών.

25.3 Ποσοτικά στοιχεία:

25.3.1 Για την παροχή ποσοτικών στοιχείων για όλες τις δραστικές ουσίες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει, 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.

25.3.1.1 Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν χημικώς. Σε περίπτωση που η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει καθορίσει διεθνή μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται. Σε περίπτωση που δεν έχει καθοριστεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας εκφράζονται κατά τρόπο ώστε να παρέχονται σαφείς πληροφορίες για τη δραστηριότητα των ουσιών, χρησιμοποιώντας, αν ισχύουν, τις Μονάδες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

25.3.1.2 Κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, πρέπει να αναφέρεται η βιολογική δραστηριότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου: οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται –

- (i) για παρασκευάσματα μίας δόσης, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά περιέκτη μιας μονάδας, λαμβανομένου υπόψη του όγκου που δύναται να χρησιμοποιηθεί, κατά περίπτωση, μετά την ανασύσταση,
- (ii) για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας που περιέχεται ανά σταγόνα ή περιέχεται στον αριθμό σταγόνων που αντιστοιχεί σε ένα (1) χιλιοστόλιτρο ή σε ένα (1) γραμμάριο του παρασκευάσματος,
- (iii) 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.

25.3.2 Οι δραστικές ουσίες υπό μορφή ενώσεων ή παραγώγων, πρέπει να προσδιορίζονται ποσοτικώς με τη συνολική τους μάζα και, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.

25.3.3 Για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δραστική ουσία, η οποία αποτελεί αντικείμενο αίτησης για έκδοση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά στη Δημοκρατία, η δήλωση ποσότητας μιας δραστικής ουσίας η οποία είναι άλας ή υδρίδιο εκφράζεται συστηματικά με βάση τη μάζα του δραστικού τμήματος ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Όλα τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, για τα οποία εκδίδεται στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας πρέπει να έχουν την ποσοτική τους σύνθεση διατυπωμένη με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

25.4 Ανάπτυξη φαρμακευτικών μορφών:

25.4.1 Παρέχεται εξήγηση όσον αφορά την επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών, της στοιχειώδους συσκευασίας, ενδεχομένως της επιπλέον συσκευασίας, της εξωτερικής συσκευασίας, εάν υπάρχει, του επιδιωκόμενου ρόλου των εκδόχων στο τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και τη μέθοδο της παρασκευής του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Η εν λόγω εξήγηση υποστηρίζεται από επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη φαρμακευτικών μορφών. 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 φαρμακευτικού προϊόντος, όπως διευκρινίζεται στο φάκελο της αίτησης για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας.

B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

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

27. Η περιγραφή του τρόπου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δύναμει των διατάξεων του άρθρου 10(6)(δ) του Νόμου, πρέπει να διατυπώνεται κατά τρόπο που να δίνει ικανοποιητική εικόνα της φύσης των εργασιών που έχουν πραγματοποιηθεί.

28. Για το λόγο αυτό, η περιγραφή αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- (i) αναφορά των διαφόρων σταδίων της παρασκευής που επιτρέπει να εκτιμηθεί αν οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για την παρασκευή της φαρμακευτικής μορφής, ενδεχομένως να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών,
- (ii) στην περίπτωση συνεχούς παρασκευής, πλήρως λεπτομερή στοιχεία ως προς τα προφυλακτικά μέτρα που λαμβάνονται για να εξασφαλισθεί η ομοιογένεια του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος,
- (iii) την πραγματική σύνθεση παρασκευής, με δήλωση των ποσοτικών στοιχείων όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται, ενώ οι ποσότητες των εκδόχων είναι δυνατό να παρέχονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που το επιβάλλει η φαρμακευτική μορφή πρέπει να γίνεται αναφορά των ουσιών που ενδέχεται να εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παρασκευής: οποιαδήποτε υπέρβαση δοσολογίας πρέπει να αναφέρεται και να αιτιολογείται,
- (iv) τον προσδιορισμό των σταδίων της παρασκευής, στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία με σκοπό τη διενέργεια δοκιμών ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής 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 κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

- (v) πειραματικές μελέτες που επικυρώνουν τη διαδικασία παρασκευής και, εάν χρειάζεται, ένα σχήμα επικύρωσης της διαδικασίας για παρτίδες μαζικής παρασκευής,
- (vi) στην περίπτωση αποστειρωμένων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, που χρησιμοποιούνται κανονικές συνθήκες αποστείρωσης που δεν περιγράφονται σε Φαρμακοποιίες, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστείρωσης ή/και αντισηπτικές διαδικασίες.

Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

29.1 Γενικές απαιτήσεις

- (α) Για τους σκοπούς του σημείου 29, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια «αρχικά υλικά» σημαίνει όλα τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και, αν είναι ανάγκη, του περιέκτη του, περιλαμβανομένου και του κλεισίματός του, όπως αναφέρονται στο σημείο 25.
- (β) Ο φάκελος περιλαμβάνει τις προδιαγραφές και τις πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές που πρέπει να πραγματοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας όλων των παρτίδων των αρχικών υλικών.
- (γ) Στην αίτηση για την έκδοση 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.
- (δ) Εάν έχει εκδοθεί πιστοποιητικό καταλληλότητας από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και της Υγειονομικής Περιβαλλής για ένα αρχικό υλικό, δραστική ουσία ή έκδοχο, το πιστοποιητικό αυτό αποτελεί την παραπομπή στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.
- (ε) Όταν υπάρχει παραπομπή σε πιστοποιητικό καταλληλότητας, ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτητή γραπτή διαβεβαίωση ότι η διαδικασία παρασκευής δεν τροποποιήθηκε από τότε που εκδόθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητας από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και της Υγειονομικής Περιβαλλής.
- (στ) Πιστοποιητικά ανάλυσης υποβάλλονται για τα αρχικά υλικά, έτσι ώστε να καταδεικνύεται η συμμόρφωση με τις καθορισμένες προδιαγραφές.

29.1.1 Δραστικές ουσίες

- (α) Πρέπει να επισημαίνεται η επωνυμία, η διεύθυνση και η ευθύνη του εκάστοτε παρασκευαστή και κάθε προτεινόμενου τόπου ή εγκατάστασης παρασκευής που εμπλέκεται στην παρασκευή και τις δοκιμές μιας δραστικής ουσίας.
- (β) Για μια καθορισμένη δραστική ουσία, ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας ή ο αιτητής πρέπει να φροντίσουν ώστε οι ακόλουθες πληροφορίες να υποβάλλονται σε ξεχωριστό έγγραφο, απευθείας στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως κύριο αρχείο δραστικής ουσίας:
 - (i) αναλυτική περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής,
 - (ii) περιγραφή του ελέγχου ποιότητας κατά την παρασκευή,
 - (iii) περιγραφή της διαδικασίας επικύρωσης.
- (γ) Στην περίπτωση αυτή, όμως, ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτητή όλα τα στοιχεία που χρειάζεται για να αναλάβει τις ευθύνες του για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής δεσμεύεται γραπτώς έναντι του αιτητή ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη διαδικασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτητή. Για μια τέτοια αλλαγή πρέπει να παρέχονται στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων τα έγγραφα και τα αναλυτικά στοιχεία που υποστηρίζουν την αίτηση αυτή. Τα έγγραφα και τα αναλυτικά στοιχεία αυτά υποβάλλονται επίσης στον αιτητή όταν αφορούν το μέρος του κύριου αρχείου δραστικής ουσίας που ανήκει στον αιτητή.
- (δ) Επιπλέον, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη μέθοδο παρασκευής, τον έλεγχο ποιότητας και τις προσμείξεις καθώς και την απόδειξη της μοριακής δομής, αν δεν διατίθεται πιστοποιητικό καταλληλότητας της δραστικής ουσίας, ως εξής –
 - (i) οι πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία παρασκευής περιλαμβάνουν περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας που εκφράζει τη δέσμευση του αιτητή για την παρασκευή της δραστικής ουσίας· απαριθμούνται όλες οι ύλες που απαιτούνται για να παρασκευαστεί(-ούν) η (οι) δραστική(-ές) ουσία(-ες), επισημαίνοντας σε ποιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό· επίσης παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα και τον έλεγχο των υλών αυτών· παρέχονται πληροφορίες που καταδεικνύουν ότι οι ύλες αυτές πληρούν τα σχετικά πρότυπα αναφορικά με την προβλεπόμενη χρήση τους·
 - (ii) 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·
 - (iii) 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·
 - (iv) για τα βιοτεχνολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, η απόδειξη της μοριακής δομής περιλαμβάνει τη σχηματική ακολουθία αμινοξέων και τη σχετική μοριακή μάζα.

29.1.1.1 Δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες

(α) Οι γενικές και ειδικές μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας εφαρμόζονται σε όλες τις δραστικές ουσίες που παρατίθενται σε αυτή.

(β) Τα συστατικά που πληρούν τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 10(δ)(θ) του Νόμου. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων και των διαδικασιών ανάληψης αντικαθίστανται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.

(γ) 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, το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων δύναται να ζητήσει καταλληλότερες προδιαγραφές από τον αιτητή, περιλαμβάνοντας όρια για συγκεκριμένες προσμείξεις με επικυρωμένες διαδικασίες δοκιμής.

(δ) Το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων ενημερώνει 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.

(ε) Εάν δεν υπάρχει μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας για μια δραστική ουσία και εάν η δραστική ουσία περιγράφεται στη φαρμακοποιία κράτους μέλους, η εν λόγω μονογραφία μπορεί να εφαρμόζεται.

(στ) 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 αιτητής υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας, συνοδευόμενη 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.

29.1.1.2 Δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται στη φαρμακοποιία

(α) Τα συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία αποτελούν αντικείμενο μονογραφίας (monograph) που περιέχει καθένα από τους ακόλουθους τίτλους –

- (i) ονομασία του συστατικού, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του σημείου 25.2, συμπληρώνεται με τα εμπιρικά ή με τα επιστημονικά συνώνυμα·
- (ii) ορισμό της ουσίας, διατυπωμένο 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·
- (iii) μεθόδους ταυτοποίησης, οι οποίες μπορούν να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών, όπως εκείνες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την παρασκευή της ουσίας, και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διεξάγονται συνήθως·
- (iv) ελέγχους καθαρότητας, οι οποίοι πρέπει να περιγράφονται σε συνάρτηση με κάθε επιμέρους προβλέπιμη πρόσμειξη, ιδίως εκείνων που δύναται να έχουν επιβλαβή ενέργεια και, αν είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού ουσιών, ο οποίος αποτελεί το αντικείμενο της αίτησης, θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων·
- (v) περιγραφή των ελέγχων και των ορίων των παραμέτρων ελέγχου σχετικά με το τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, όπως το μέγεθος των σωματιδίων και η αποστείρωση, και επικύρωση των μεθόδων, εάν χρειάζεται·
- (vi) ως προς τις σύνθετες ουσίες φυτικής ή ζωικής προέλευσης, διάκριση μεταξύ της περίπτωσης εκείνης κατά την οποία οι πολλαπλές φαρμακολογικές επιδράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κύριων συστατικών και της περίπτωσης εκείνης κατά την οποία ουσίες που περιέχουν μία ή περισσότερες δραστικές ομάδες με παρόμοια δραστηριότητα μπορεί να γίνει αποδεκτή μια γενική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού.

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

29.1.1.3 Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα.

(α) Οι κατωτέρω πληροφορίες σχετικά με τις δραστικές ουσίες, ανεξάρτητα αν περιλαμβάνονται ή όχι στις φαρμακοποιίες, παρέχονται ως μέρος της γενικής περιγραφής των δραστικών ουσιών, αν η βιοδιαθεσιμότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος εξαρτάται από αυτές:

- (i) Κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας·
- (ii) μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένως μετά την κωνιοποίηση·
- (iii) κατάσταση ενυδάτωσης·
- (iv) συντελεστή κατανομής ελαίου/ύδατος·
- (v) τιμές pK/ pH.

(β) Τα τρία πρώτα στοιχεία του σημείου (α) ανωτέρω δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

29.1.2 Έκδοχα

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

(β) 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 διατάξεις του σημείου 29.1.1.2(α)(i), (ii), (iii), (iv) και (v) για τις δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται στην φαρμακοποιία. Πρέπει να υποβάλλονται οι μέθοδοι και τα συνοδευτικά στοιχεία επικύρωσης.

(γ) Οι χρωστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να πληρούν τις απαιτήσεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών, εκτός από ορισμένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα για τοπική χρήση, όπως τα εντομοκτόνα περιλαίμια και τα ενώπια σήμανσης, στα οποία αιτιολογείται η χρήση άλλων χρωστικών ουσιών.

(δ) Οι χρωστικές ουσίες πρέπει να ανταποκρίνονται στα κριτήρια καθαρότητας όπως καθορίζονται στους περί Χρωστικών Ουσιών στα Τρόφιμα Κανονισμούς, όπως τροποποιήθηκαν από το περί Τροποποίησης Παραρτήματος των περί Χρωστικών Ουσιών στα Τρόφιμα Κανονισμών, Διάταγμα του 2006.

Επίσημη
Εφημερίδα,
Παράρτημα
Τρίτο(I):
11.2.2002
29.7.2005.
Επίσημη
Εφημερίδα,
Παράρτημα
Τρίτο (I):
2.6.2006.

(ε) Για νέου είδους έκδοχα, δηλαδή έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα 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.

29.1.3 Συστήματα κλεισίματος περιεκτών

29.1.3.1 Δραστική ουσία

Ο αιτητής πρέπει να υποβάλει πληροφορίες σχετικά με το σύστημα κλεισίματος των περιεκτών της δραστικής ουσίας. Το επίπεδο πληροφοριών που απαιτείται καθορίζεται από τη φυσική κατάσταση (υγρή ή στερεή) της δραστικής ουσίας.

29.1.3.2 Τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν

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

(β) 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.

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

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

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

(στ) Κατά περίπτωση, υποβάλλονται προδιαγραφές και στοιχεία επίδοσης για κάθε δόση ή συσκευή χορήγησης που παρέχεται μαζί με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

29.1.4 Ουσίες βιολογικής προέλευσης

(α) Εάν, για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, χρησιμοποιούνται υλικά, όπως μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωικής προέλευσης, κύτταρα ή υγρά (περιλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή βιοτεχνολογικά κυτταρικά κατασκευάσματα, πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των αρχικών υλικών.

(β) Η περιγραφή των αρχικών υλικών πρέπει να περιλαμβάνει τη στρατηγική της παρασκευής, τις διαδικασίες καθαρισμού/αδρανοποίησης με τις διαδικασίες αξιολόγησης της εγκυρότητάς τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής, οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

(γ) Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αναλλοίωτα κατά την παρασκευή και μετέπειτα.

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

(ε) Όταν χρησιμοποιούνται αρχικά υλικά ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσης, περιγράφονται τα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν για να εξασφαλιστεί η απαλλαγή τους από πιθανούς παθογόνους παράγοντες.

(στ) Αν η παρουσία πιθανών 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.

(ζ) 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 TSE (Transmission of Spongiform Encephalopathy) συμμορφώνονται με το Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση που δημοσιεύθηκε στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης, καθώς και με την αντίστοιχη μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Τα πιστοποιητικά καταλληλότητας που εκδίδονται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και την Υγιονομική Περιθάλψη, με παραπομπή στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται για να αποδεικνύεται η συμμόρφωση.

Επίσημη
Εφημερίδα της
Ε.Ε.: C 24,
28.1.2004, σ. 6.

Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

30. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να επισυνάπτονται με την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνουν αναλυτικά στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που ενδεχομένως διενεργούνται σε ενδιάμεσο στάδιο της διαδικασίας παρασκευής, με σκοπό τη διασφάλιση της ομοιομορφίας των τεχνικών χαρακτηριστικών και της διεργασίας παρασκευής.

31. Οι δοκιμές αυτές είναι απαραίτητες για τον έλεγχο της συμμόρφωσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με τον τύπο σύνθεσης, κατ' εξαίρεση, ο αιτητής προτείνει αναλυτική μέθοδο για τη δοκιμή του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού 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).

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

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

Ε. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

34. Για τους σκοπούς των σημείων 34, 35 και 36, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια, «παρτίδα τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος» σημαίνει 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 παρασκευής, το σύνολο των μονάδων που έχουν παρασκευαστεί σε μία δεδομένη χρονική περίοδο.

35. Η αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παραθέτει τις δοκιμασίες που εφαρμόζονται συνήθως σε κάθε παρτίδα του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Για τις δοκιμασίες που δε διεξάγονται συνήθως αναφέρεται η συχνότητά τους. Επίσημαίνονται τα όρια για την αποδέσμευση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

36. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για την αποδέσμευσή του. Τα εν λόγω πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- (i) 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 κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που ορίζονται σε αυτές·
- (ii) στην περίπτωση που 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 κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν εξετάζεται σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της εν λόγω φαρμακοποιίας για τη συγκεκριμένη φαρμακευτική μορφή.

37.1 Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος

37.1.1 Ορισμένες δοκιμές των γενικών χαρακτηριστικών ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Οι δοκιμές αυτές, όποτε εφαρμόζονται, αφορούν τον έλεγχο των μέσων όρων μαζών και των μέγιστων 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 αιτητής πρέπει να διευκρινίζει τα πρότυπα και τα όρια ανοχής σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση.

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

37.1.3 Περαιτέρω, οι στερεές φαρμακευτικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα, πρέπει να υποβάλλονται σε μελέτες in vitro ως προς την ταχύτητα απελευθέρωσης και διάλυσης τους ή των δραστικών ουσιών, εκτός αν αιτιολογείται με άλλο τρόπο. Οι μελέτες αυτές διεξάγονται επίσης και σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση γίνεται με διαφορετικό τρόπο, εφόσον κριθεί αναγκαίο από το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.

37.2 Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών:

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

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

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

37.2.4 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 παρασκευής, ο ποσοτικός προσδιορισμός μιας ή περισσότερων δραστικών ουσιών στο τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να παραληφθεί, με τη ρητή προϋπόθεση ότι τέτοιοι προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παρασκευαστικής διαδικασίας. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική δεν μπορεί να επεκταθεί και στο χαρακτηρισμό των εν λόγω ουσιών. Συμπληρώνεται με μέθοδο ποσοτικής εκτίμησης, που επιτρέπει στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων να επαληθεύει τη συμμόρφωση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με τις προδιαγραφές του μετά την κυκλοφορία του στην αγορά.

37.2.5 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 κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμές αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, μπορούν να πραγματοποιούνται σε ενδιάμεσο στάδιο, το αργότερο δυνατό κατά την πορεία της διαδικασίας παρασκευής.

37.2.6 Εάν προκύψει αποσύνθεση του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος κατά τη διάρκεια της παρασκευής του, πρέπει να επισημαίνονται τα μέγιστα αποδεκτά επίπεδα επιμέρους ή συνολικής αποσύνθεσης των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων αμέσως μετά την παρασκευή.

37.2.7 Όταν, σύμφωνα με τα στοιχεία που παρέχονται στα σημεία 26, 27 και 28, διαφαίνεται ότι κατά την παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος χρησιμοποιήθηκε περίσσεια μιας 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 κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, τη χημική και, αν απαιτείται, μία τοξικοφαρμακολογική έρευνα των αλλαγών που έχει υποστεί η ουσία αυτή και, ενδεχομένως, τον χαρακτηρισμό ή/και ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποικοδόμησης.

37.3 Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

37.3.1 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 αν η βιοδιαθεσιμότητα είναι εγγυημένη από άλλες δέουσες δοκιμές. Η δοκιμή ταυτοποίησης και η δοκιμή ανώτερου ορίου είναι υποχρεωτικές για κάθε αντιοξειδωτικό και για κάθε έκδοχο που είναι δυνατό να επηρεάσει αρνητικά τις φυσιολογικές λειτουργίες, περιλαμβανομένης επίσης μιας δοκιμής χαμηλότερου ορίου για αντιοξειδωτικά κατά την απελευθέρωση.

37.4 Δοκιμές ασφαλείας

37.4.1 Ανεξάρτητα τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμές που υποβάλλονται με την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, στο αναλυτικό μέρος του φακέλου, πρέπει να περιλαμβάνονται και στοιχεία δοκιμών ασφαλείας, όπως έλεγχος στεριότητας και βακτηριακής ενδοτοξίνης, όταν οι δοκιμές αυτές πρέπει να εκτελούνται ως διαδικασία ρουτίνας για τον έλεγχο της ποιότητας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

ΣΤ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

38.1 Δραστική(-ές) ουσία(-ες):

38.1.1 Ο αιτητής πρέπει να διευκρινίζει την περίοδο εκ νέου δοκιμής και τις συνθήκες διατήρησης για τη δραστική ουσία, με εξαίρεση την περίπτωση στην οποία η δραστική ουσία αποτελεί το αντικείμενο μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας και ο παρασκευαστής του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος δοκιμάσει εκ νέου τη δραστική ουσία αμέσως πριν από τη χρήση της στην παρασκευή του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

38.1.2.1 Ο αιτητής πρέπει να υποβάλλει στοιχεία σταθερότητας για την υποστήριξη της καθορισμένης περιόδου της εκ νέου δοκιμής και των συνθηκών συντήρησης. Υποβάλλει επίσης τον τύπο των μελετών σταθερότητας που πραγματοποιήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν, τις αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν και την επικύρωσή τους, μαζί με τα αναλυτικά τους αποτελέσματα. Επίσης πρέπει να παρέχεται η δέσμευση σταθερότητας με περίληψη του πρωτοκόλλου.

38.1.2.2 Ωστόσο, στην περίπτωση που 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.

38.2 Τελικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα:

38.2.1 Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων του άρθρου 10(β) του Νόμου, υποβάλλονται από τον αιτητή, ως ακολούθως:

- (i) περιγραφή των ερευνών με τις οποίες προσδιορίσθηκαν η διάρκεια συντήρησης, οι συνιστώμενες συνθήκες αποθήκευσης και οι προδιαγραφές στο τέλος της διάρκειας συντήρησης,
- (ii) 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,
- (iii) τα αναλυτικά στοιχεία για την προτεινόμενη διάρκεια συντήρησης του επανασυστημένου διαλυμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, υποστηριζόμενα και από σχετικά στοιχεία σταθερότητας, όταν ένα τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν χρειάζεται να επανασυσταθεί ή να διαλυθεί πριν να χορηγηθεί,
- (iv) στην περίπτωση φιαλιδίων πολλαπλών δόσεων, αν χρειάζεται, στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που δικαιολογούν το χρόνο συντήρησης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος μετά το άνοιγμα για πρώτη φορά και ορίζεται προδιαγραφή για τη διάρκεια της χρήσης,
- (v) στην περίπτωση που ένα τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποσύνθεσης, δήλωση περί τούτου και υποδείξεις των μεθόδων ταυτοποίησης και των μεθόδων δοκιμής,
- (vi) συμπεράσματα, που 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 κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο τέλος της διάρκειας συντήρησης και της εν χρήσει διάρκειας συντήρησης, εάν χρειάζεται, του τελικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος υπό τις ίδιες συνθήκες συντήρησης,
- (vii) υπόδειξη του μέγιστου ανεκτού επιπέδου επιμέρους και συνολικών προϊόντων αποικοδόμησης στο τέλος της διάρκειας συντήρησης,
- (viii) εάν θεωρείται υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης μεταξύ του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και της στοιχειώδους συσκευασίας, μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και της στοιχειώδους συσκευασίας, ιδιαίτερα αν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα,
- (ix) τη δέσμευση σταθερότητας, με περίληψη του πρωτοκόλλου.

Ζ. ΆΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

39. Στα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που δεν καλύπτονται από τις προηγούμενες διατάξεις του παρόντος Μέρους.

40. Στην περίπτωση φαρμακώχων προμειγμάτων (προϊόντα που προορίζονται για ενσωμάτωση σε φαρμακώχες ζωοτροφές), ο αιτητής πρέπει να παρέχει πληροφορίες σχετικά με τα ποσοστά περιεκτικότητας, τις οδηγίες για την ανάμιξη, την ομοιογένεια, τη συμβατότητα/κατάλληλες ζωοτροφές, τη σταθερότητα και την προτεινόμενη διάρκεια συντήρησης της φαρμακώχου ζωοτροφής. Επίσης, πρέπει να υποβάλλεται προδιαγραφή για τις φαρμακώχες ζωοτροφές που παρασκευάζονται χρησιμοποιώντας αυτά τα προμείγματα, σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες χρήσης.

ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ: ΔΟΚΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ

41. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα, που επισυνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων του άρθρου 10(δ)(i)(ii) και (iv) του Νόμου, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις:

A. ΔΟΚΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ

44. Επιπλέον, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και τους κινδύνους που είναι συνυφασμένοι με τη χρήση του.

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

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

47.1 Ακριβής ταυτοποίηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) του:

- (i) κοινή διεθνής ονομασία (ΚΔΟ),
- (ii) ονοματολογία της Διεθνούς Ένωσης Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας (IUPAC-International Union of Pure and Applied Chemistry),
- (iii) αριθμός κατά CAS - Chemical Abstract Service (Ευρετήριο Χημικών Ουσιών),
- (iv) θεραπευτική, φαρμακολογική και χημική ταξινόμηση,
- (v) συνώνυμα και συντμήσεις,
- (vi) συντακτικό τύπο,
- (vii) μοριακό τύπο,
- (viii) μοριακό βάρος,
- (ix) βαθμός καθαρότητας,
- (x) ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμειξεων,
- (xi) περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων,
- (xii) σημείο τήξης,
- (xiii) σημείο ζέσης,
- (xiv) πίεση ατμού,
- (xv) διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες, εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας,
- (xvi) πυκνότητα,
- (xvii) φάσματα διάθλασης, περιστροφής, κ.λπ.,
- (xviii) τυποποίηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

47.2 Φαρμακολογία

(α) Οι φαρμακολογικές μελέτες είναι πρωταρχικής σημασίας γιατί επιτρέπουν τη διεκρίνιση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για το θεραπευτικό αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Γι' αυτό το λόγο, οι μελέτες που πραγματοποιούνται στα πειραματικά είδη ζώων και στα είδη ζώων προορισμού πρέπει να περιλαμβάνονται στο Μέρος IV.

(β) Επίσης οι φαρμακολογικές μελέτες μπορούν εξίσου να βοηθήσουν στην κατανόηση τοξικολογικών φαινομένων. Εξάλλου, εάν ένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν 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 φαρμακευτικού προϊόντος.

(γ) Συνεπώς, της τεκμηρίωσης ασφαλείας, θα προηγούνται πάντοτε λεπτομερή στοιχεία για φαρμακολογικές έρευνες που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και κάθε σχετική πληροφορία προερχόμενη από κλινικές μελέτες στο ζώο προορισμού.

47.2.1 Φαρμακοδυναμική

47.2.1.1 Ο αιτητής πρέπει να παρέχει 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 που διενεργούνται στα ζώα.

47.2.2 Φαρμακοκινητική

47.2.2.1 Ο αιτητής πρέπει να υποβάλλει στοιχεία σχετικά με την τύχη της δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών της στα είδη ζώων 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. Στις διατάξεις των σημείων 63 και 64, πρέπει να περιλαμβάνεται σύγκριση με τα φαρμακοκινητικά στοιχεία που προέκυψαν από τις μελέτες σχετικά με τα είδη ζώων προορισμού, για τον καθορισμό της σχέσης των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τις τοξικολογικές μελέτες για την τοξικότητα στα είδη ζώων προορισμού.

47.3 Τοξικολογία

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

- (i) τις βασικές δοκιμές που απαιτούνται για όλα τα νέα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε παραγωγικά ζώα, για την αξιολόγηση της ασφάλειας τυχόν καταλοίπων στα τρόφιμα που προορίζονται για κατανάλωση από τον άνθρωπο
- (ii) τις πρόσθετες δοκιμές που 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)
- (iii) τις ειδικές δοκιμές, οι οποίες βοηθούν πιθανώς στην ερμηνεία των στοιχείων που προέκυψαν στις βασικές και πρόσθετες δοκιμές.

(β) Οι μελέτες αυτές πρέπει να διεξάγονται με την (τις) δραστική(-ές) ουσία(-ίες), και όχι με το τυποποιημένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Εάν απαιτούνται μελέτες του τυποποιημένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, αυτό προβλέπεται ρητά στις παρακάτω διατάξεις.

47.3.1 Τοξικότητα σε εφάπαξ δόση:

47.3.1.1 Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ δόση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλεφθούν:

- (i) οι πιθανές επιδράσεις από οξεία υπέρβαση δοσολογίας στο είδος ζώου για το οποίο προορίζεται·
- (ii) οι πιθανές επιδράσεις από τυχαία χορήγηση στον άνθρωπο·
- (iii) οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης.

47.3.1.2 Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ δόση πρέπει να καταδεικνύουν τα αποτελέσματα οξείας τοξικότητας της ουσίας και τη χρονική πορεία εμφάνισης και υποχώρησής τους.

47.3.1.3 Οι μελέτες που πρέπει να πραγματοποιούνται με στόχο την παροχή πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του χρήστη. Για παράδειγμα, εάν αναμένεται σημαντική έκθεση του χρήστη με εισπνοή ή δερματική επαφή με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εξετάζονται αυτές οι δυνατότητες έκθεσης.

47.3.2 Τοξικότητα σε επαναλαμβανόμενη δόση:

47.3.2.1 Οι δοκιμές τοξικότητας σε επαναλαμβανόμενη δόση προορίζονται να καταδείξουν τυχόν φυσιολογικές ή/και παθολογικές μεταβολές, που προκαλούνται από επαναλαμβανόμενη δόση 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.

47.3.2.2 Στην περίπτωση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων αποκλειστικά για χρήση σε ζώα τα οποία δεν παράγουν τρόφιμα για ανθρώπινη κατανάλωση, κανονικά είναι αρκετή μια μελέτη τοξικότητας σε επαναλαμβανόμενη δόση σε ένα είδος πειραματόζωου.

47.3.2.3 Η μελέτη που αναφέρεται στο σημείο 47.3.2.2 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, πρέπει να επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσης. Ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των δοκιμών και των επιλεγόμενων δοσολογιών.

47.3.2.4 Στην περίπτωση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για χρήση σε παραγωγικά ζώα, απαιτείται δοκιμή τοξικότητας επαναλαμβανόμενης δόσης (90 ημέρες) σε τρωκτικό και σε μη τρωκτικό είδος, προκειμένου να εισηγηθούν τα όργανα στόχοι και τα τοξικολογικά τελικά σημεία και να εντοπιστούν τα κατάλληλα είδη ζώων και τα επίπεδα δόσης που πρέπει να χρησιμοποιούνται σε δοκιμή χρόνιας τοξικότητας, εάν χρειάζεται.

47.3.2.5 Ο ερευνητής πρέπει να αιτιολογεί την επιλογή του είδους των ζώων σε συνάρτηση με τις διαθέσιμες γνώσεις για το μεταβολισμό του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στα ζώα και στον άνθρωπο. Η ουσία που χρησιμοποιείται κατά τη δοκιμή πρέπει να χορηγείται από το στόμα. Ο ερευνητής δηλώνει σαφώς και αιτιολογεί τη μέθοδο και τη συχνότητα χορήγησης, όπως επίσης και τη διάρκεια των δοκιμών.

47.3.2.6 Η μέγιστη δόση πρέπει κανονικά να επιλέγεται με τρόπο ώστε να φέρει στην επιφάνεια την εμφάνιση νοσηρών αποτελεσμάτων. Η κατώτερη δόση δε θα πρέπει να προκαλεί οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

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

47.3.2.8 Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν διερευνηθεί με βάση τις διατάξεις του Νόμου και των παρόντων Κανονισμών, οι δοκιμές επαναλαμβανόμενης δόσης μπορούν, εκτός αν οι δοκιμές τοξικότητας έχουν καταδείξει ενίσχυση τοξικότητας ή νέες τοξικές επιδράσεις, να τροποποιηθούν κατάλληλα από τον ερευνητή, ο οποίος και αιτιολογεί τις τροποποιήσεις αυτές.

47.3.3 Ανοχή στο είδος ζώου προορισμού:

47.3.3.1 Πρέπει να παρέχεται σύνοψη, με λεπτομερή στοιχεία για κάθε ένδειξη δυσανεξίας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια δοκιμών στο ζώο προορισμού σε συμφωνία με τις διατάξεις του σημείου 7.1. Οι εν λόγω δοκιμές, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα είδη ζώων καθώς και οι φυλές των ζώων πρέπει να εισηγούνται. Επίσης πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς τυχόν μη αναμενόμενες φυσιολογικές αλλαγές. Οι πλήρεις εκθέσεις αυτών των μελετών περιλαμβάνονται στο μέρος IV.

47.3.4 Αναπαραγωγική τοξικότητα (περιλαμβανόμενης της περιβαλλοντικής τοξικότητας):

47.3.4.1 Μελέτη των επιδράσεων στην αναπαραγωγή

47.3.4.1.1 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 μελέτη κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή ουσίας.

47.3.4.1.2 Στην περίπτωση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για χρήση σε παραγωγικά 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 ζευγάρωμα, 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 (3) τουλάχιστον επίπεδα δόσης. Η μέγιστη δόση επιλέγεται ώστε να καθιστά εμφανείς τις επιβλαβείς επιδράσεις. Η κατώτερη δόση δεν πρέπει να παράγει οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

47.3.4.2 Μελέτη τοξικότητας για την ανάπτυξη:

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

47.3.4.2.2 Σε περίπτωση φαρμακολογικά δραστικών ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν προορίζονται για χρήση σε παραγωγικά ζώα, πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμή της τοξικότητας για την ανάπτυξη σε τουλάχιστον ένα (1) είδος ζώου, το οποίο μπορεί να είναι το είδος προορισμού, αν το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε θηλυκά ζώα, τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για εκτροφή. Ωστόσο, αν η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος έχει ως αποτέλεσμα τη σημαντική έκθεση σε χρήστες, πρέπει να πραγματοποιούνται οι συνήθεις μελέτες τοξικότητας στην ανάπτυξη.

47.3.5. Γονιδιοτοξικότητα:

47.3.5.1 Πρέπει να 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 φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να εκτιμάται όσον αφορά τις γονιδιοτοξικές ιδιότητες.

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

3.6 Καρκινογένεση:

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

47.3.6.2 Πρέπει να εξετάζεται κάθε ιδιαιτερότητα γνωστών ειδών ζώων του μηχανισμού τοξικότητας καθώς και κάθε διαφορά στο μεταβολισμό μεταξύ των ειδών δοκιμής, των ειδών ζώων προορισμού και των ανθρώπινων όντων.

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

47.3.7 Εξαιρέσεις:

47.3.7.1 Όταν ένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τοπική χρήση, ερευνάται και η απορρόφηση από τον οργανισμό του ζώου για το οποίο προορίζεται.

47.3.7.2 Αν αποδειχθεί ότι η απορρόφηση από τον οργανισμό είναι αμελητέα, οι δοκιμές τοξικότητας σε επαναλαμβανόμενη δόση, οι δοκιμές τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και οι δοκιμές καρκινογένεσης μπορούν να παραλειφθούν, εκτός αν –

- (i) με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως, πρέπει να αναμένεται κατάποση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος από το ζώο, ή
- (ii) με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης, αναμένεται έκθεση του χρήστη του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με άλλο τρόπο εκτός της δερματικής επαφής, ή
- (iii) η δραστική ουσία ή οι μεταβολίτες ενδέχεται να εισέλθουν σε τρόφιμα που προέρχονται από το υπό θεραπεία ζώο.

47.4 Άλλες προδιαγραφές:

47.4.1 Ειδικές μελέτες:

47.4.1.1 Για ειδικές ομάδες ουσιών ή εάν οι επιδράσεις που παρατηρούνται κατά τη διεξαγωγή δοκιμών επαναλαμβανόμενης δόσης σε ζώα περιλαμβάνουν αλλαγές ενδεικτικές, μεταξύ άλλων, αναστοχικότητας, νευροτοξικότητας ή ενδοκρινικής δυσλειτουργίας, απαιτείται περαιτέρω δοκιμή, όπως μελέτες ευαισθητοποίησης ή δοκιμές καθυστερημένης νευροτοξικότητας. Ανάλογα με τη φύση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, μπορεί να χρειάζεται η διεξαγωγή επιπρόσθετων δοκιμών για την αξιολόγηση του βασικού μηχανισμού της τοξικής επίδρασης ή της ερεθιστικής ικανότητας. Τέτοιου είδους μελέτες διεξάγονται συνήθως επί της τελικής σύνθεσης.

47.4.1.2 Κατά το σχεδιασμό των πιο πάνω δοκιμών και κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους, λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων και οι σχετικές κατευθυντήριες γραμμές κατά το χρόνο κατάθεσης της αίτησης.

47.4.2 Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων:

47.4.2.1 Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου:

47.4.2.1.1 Ο πιθανός μικροβιολογικός κίνδυνος που ενέχουν τα κατάλοιπα αντιμικροβιακών στην εντερική χλωρίδα των ανθρώπων ερευνώνται, σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

47.4.2.2 Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανικές επεξεργασίες τροφίμων:

47.4.2.2.1 Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν δοκιμές για να διαπιστωθεί αν μικροβιολογικώς ενεργά κατάλοιπα μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά τις τεχνολογικές διαδικασίες κατά τη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων.

47.4.3 Παρατηρήσεις σε ανθρώπους:

47.4.3.1 Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς το αν οι φαρμακολογικά δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος χρησιμοποιούνται ως φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης. Αν πράγματι συμβαίνει κάτι τέτοιο, θα πρέπει να γίνεται μια έκθεση που να περιλαμβάνει όλες τις επιδράσεις που παρατηρούνται, περιλαμβανομένων και των ανεπιθύμητων ενεργειών, στους ανθρώπους και την αιτία τους, στο βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικές για την αξιολόγηση της ασφάλειας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, παραθέτοντας, ενδεχομένως, αποτελέσματα δημοσιευμένων δοκιμών. Αν συστατικά των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων δε χρησιμοποιούνται τα ίδια ή δε χρησιμοποιούνται πλέον ως φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινης χρήσης, πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι.

47.4.4 Ανάπτυξη της αντίστασης:

47.4.4.1 Στην περίπτωση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία σχετικά με τη δυναμική 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, πρέπει να προτείνονται μέτρα για τον περιορισμό της ανάπτυξης ανθεκτικότητας για την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

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

47.5 Ασφάλεια του χρήστη:

47.5.1 Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα για την ασφάλεια του χρήστη, περιλαμβάνουν εξέταση των επιδράσεων που διαπιστώθηκαν στις προηγούμενες διατάξεις και συσχετίζει αυτές με το είδος και το βαθμό έκθεσης των ανθρώπων στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, με στόχο τη διατύπωση των δεόντων προειδοποιήσεων για το χρήστη και άλλα μέτρα διαχείρισης του κινδύνου.

47.6 Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων:

47.6.1 Εκτίμηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία δεν περιέχουν ή δεν αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς:

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

47.6.1.2 Η εκτίμηση πρέπει να πραγματοποιείται κανονικά σε δύο (2) φάσεις: Η πρώτη φάση της εκτίμησης πρέπει να πραγματοποιείται πάντα. Τα αναλυτικά στοιχεία της εκτίμησης πρέπει να παρέχονται, σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Επίσης, πρέπει να επισημαίνεται η δυναμική έκθεση του περιβάλλοντος στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και το επίπεδο κινδύνου που συνδέεται με τυχόν έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη ιδίως τα ακόλουθα:

- (i) το είδος ζώου για το οποίο προορίζεται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και το προτεινόμενο σχήμα χρήσης, όπως μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση,

- (ii) τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν εισέρχεται απευθείας στα περιβαλλοντικά συστήματα,
- (iii) την πιθανή απέκκριση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, των δραστικών ουσιών ή των σχετικών μεταβολιτών του, στο περιβάλλον από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα και την υπολειμματικότητα στις απεκκρίσεις αυτές,
- (iv) τη διάθεση αχρησιμοποίητων κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή άλλων αποβλήτων.

47.6.1.3 Στη δεύτερη φάση, πρέπει να πραγματοποιείται περαιτέρω ειδική έρευνα της τύχης και των επιδράσεων του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος σε ειδικά οικοσυστήματα, σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός έκθεσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο περιβάλλον και οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές και ή τοξικολογικές ιδιότητες της (των) εν λόγω ουσίας(-ιών), περιλαμβανομένων των μεταβολιτών σε περίπτωση εμφανούς κινδύνου, που προέκυψαν κατά τη διεξαγωγή άλλων δοκιμών και αναλύσεων που απαιτούνται δυνάμει του Νόμου και των παρόντων Κανονισμών.

47.6.2 Εκτίμηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς:

47.6.2.1 Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς η αίτηση πρέπει επίσης να συνοδεύεται από τα έγγραφα που απαιτούνται σύμφωνα με το άρθρο 2 και τα Μέρη III και IV του περί Γενετικά Τροποποιημένων Οργανισμών (Ελευθέρωση στο Περιβάλλον) Νόμου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

48. Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμασιών ασφαλείας περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- (i) κατάλογο όλων των μελετών που περιλαμβάνονται στο φάκελο,
- (ii) δήλωση που επιβεβαιώνει ότι περιλαμβάνονται όλα τα στοιχεία που γνωρίζει ο αιτητής τη στιγμή υποβολής της αίτησης, ανεξάρτητα από το αν είναι ευμενής ή δυσμενής,
- (iii) αιτιολόγηση για την παράλειψη κάποιου είδους μελέτης,
- (iv) εξήγηση της υποβολής εναλλακτικού είδους μελέτης,
- (v) 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 τους περί Χημικών Ουσιών, Παρασκευασμάτων και Προϊόντων (Ταξινόμηση, Συσκευασία και Επισήμανση Επικινδύνων Ουσιών και Παρασκευασμάτων) Κανονισμούς.

49. Κάθε έκθεση μελέτης περιλαμβάνει:

- (i) αντίγραφο του σχεδίου μελέτης (πρωτόκολλο),
- (ii) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, κατά περίπτωση,
- (iii) περιγραφή των μεθόδων, εργαλείων και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν,
- (iv) περιγραφή και αιτιολόγηση του συστήματος δοκιμής,
- (v) 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,
- (vi) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, κατά περίπτωση,
- (vii) εξέταση των αποτελεσμάτων με σχόλια σχετικά με τα επίπεδα των παρατηρηθέντων και μη παρατηρηθέντων επιδράσεων και σχετικά με τυχόν ασυνήθη ευρήματα,
- (viii) λεπτομερή περιγραφή και διεξοδική εξέταση των αποτελεσμάτων της μελέτης σχετικά με τα χαρακτηριστικά ασφαλείας της δραστικής ουσίας και της σημασίας της για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για τον άνθρωπο.

B. ΔΟΚΙΜΕΣ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: Διεξαγωγή των δοκιμών

50.1 Εισαγωγή:

50.1.1 Για τους σκοπούς του παρόντος Κεφαλαίου και του Κεφαλαίου II, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια, «κατάλοιπα» σημαίνει όλα τα δραστικά συστατικά ή τους μεταβολίτες τους που παραμένουν στο κρέας ή σε άλλα τρόφιμα που παράγονται από ζώα, στα οποία έχει χορηγηθεί κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

50.1.2 Για τους σκοπούς των παρόντων Κανονισμών, ισχύουν οι ορισμοί του κανονισμού ΕΚ/470/2009.

50.1.3 Ο σκοπός της μελέτης για την απομάκρυνση 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 του χρόνου αναμονής.

50.1.4 Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για χρήση σε παραγωγικά ζώα, η τεκμηρίωση ως προς τα κατάλοιπα πρέπει να περιλαμβάνει τα εξής πληροφοριακά στοιχεία:

- (i) σε ποιο βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος 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.

- (ii) 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 ρεαλιστικοί χρόνοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στα πλαίσια εκτροφής των εφαρμοζόμενων στην πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων·
- (iii) ότι η (οι) αναλυτική(-κές) μέθοδος(-δοι) που χρησιμοποιείται (-ούνται) 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 τον χρόνο αναμονής.

50.2 Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων:

50.2.1 Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση):

50.2.1.1 Η περίληψη των φαρμακοκινητικών στοιχείων πρέπει να υποβάλλεται με παραπομπή σε φαρμακοκινητικές μελέτες στα είδη ζώων προορισμού που υποβάλλονται στο Μέρος IV. Η πλήρης έκθεση της μελέτης δε χρειάζεται να υποβληθεί.

50.2.1.2 Σκοπός των φαρμακοκινητικών μελετών για τα κατάλοιπα των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων είναι να εκτιμηθεί η απορρόφηση, η κατανομή, ο μεταβολισμός και η απέκκριση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο ζώο προορισμού.

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

50.2.1.4 Στη μελέτη πρέπει να περιγράφεται -

- (i) πλήρως ο βαθμός απορρόφησης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, σε συνάρτηση με τον τρόπο χορήγησης. Εάν καταδειχθεί ότι η απορρόφηση των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων από τον οργανισμό που προορίζονται για τοπική χρήση είναι αμελητέα, τότε δεν απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για κατάλοιπα·
- (ii) η κατανομή του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο ζώο προορισμού· πρέπει να εξετάζεται η δυνατότητα δέσμευσης με πρωτεΐνη πλάσματος ή η μεταφορά του στο γάλα ή στα αυγά όπως επίσης και η πιθανότητα συσσώρευσης λιπόφιλων ενώσεων·
- (iii) οι οδοί απέκκρισης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος από το ζώο προορισμού· πρέπει να ταυτοποιούνται και χαρακτηρίζονται οι κύριοι μεταβολίτες.

50.2.2 Απομάκρυνση των καταλοίπων:

50.2.2.1 Σκοπός της μελέτης αυτής, η οποία μετρά την ταχύτητα με την οποία τα κατάλοιπα απομακρύνονται από το ζώο προορισμού μετά την τελευταία χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, είναι να καταστήσει δυνατό τον καθορισμό του χρόνου αναμονής.

50.2.2.2 Όταν το ζώο το οποίο υποβάλλεται σε δοκιμή λάβει αρκετές φορές τη τελική δόση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, οι ποσότητες καταλοίπων που παραμένουν καθορίζονται με επικυρωμένες αναλυτικές μεθόδους· οι τεχνικές διαδικασίες, η αξιοπιστία και η ευαισθησία των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν πρέπει να διευκρινίζονται.

50.3 Μέθοδος ανίχνευσης των καταλοίπων:

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

50.3.2 Στην προτεινόμενη αναλυτική μέθοδο πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- (i) η εξειδίκευση·
- (ii) η ακρίβεια·
- (iii) η ορθότητα·
- (iv) το όριο ανίχνευσης·
- (v) το όριο ποσοτικοποίησης·
- (vi) η πρακτικότητα και η ικανότητα εφαρμογής στις συνήθεις εργαστηριακές συνθήκες·
- (vii) η ευαισθησία σε παρεμβαίνουσες ουσίες·
- (viii) η σταθερότητα των πραγματικών καταλοίπων.

50.3.3 Η καταλληλότητα της προτεινόμενης αναλυτικής μεθόδου εκτιμάται βάσει του επιπέδου των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αίτησης.

50.3.4 Η αναλυτική μέθοδος παρουσιάζεται σε διεθνώς εγκεκριμένο τύπο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΤΩΝ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

51.1 Ταυτοποίηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος:

51.1.1 Το (τα) κτηνιατρικό(-κά) φαρμακευτικό(-α) προϊόν(-τα) που χρησιμοποιείται(-ούνται) στη δοκιμή πρέπει να ταυτοποιείται(-ούνται) με βάση:

- (i) τη σύνθεση,
- (ii) τα φυσικά και χημικά (δραστικότητα και καθαρότητα) αποτελέσματα της δοκιμής για τη(-τις) σχετική(-ές) παρτίδα(-ες),

- (iii) την ταυτοποίηση παρτίδας,
- (iv) τη σχέση με το τελικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν,
- (v) την ειδική δραστικότητα και τη ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών,
- (vi) τη θέση των επισημασμένων ατόμων στο μόριο.

51.1.2 Ο φάκελος των δοκιμών καταλοίπων πρέπει να περιλαμβάνει:

- (i) κατάλογο όλων των μελετών που περιλαμβάνονται στο φάκελο·
- (ii) δήλωση που επιβεβαιώνει ότι περιλαμβάνονται όλα τα στοιχεία που γνωρίζει ο αιτητής τη στιγμή υποβολής της αίτησης, ανεξάρτητα από το αν είναι ευμενής ή δυσμενής·
- (iii) αιτιολόγηση για την παράλειψη τυχόν μελέτης·
- (iv) εξήγηση της υποβολής εναλλακτικού είδους μελέτης·
- (v) εξέταση της συμβολής που μπορεί να προσφέρει κάθε μελέτη που προηγήθηκε της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) στη γενική εκτίμηση του κινδύνου·
- (vi) πρόταση χρόνου αναμονής.

51.1.3 Κάθε έκθεση μελέτης πρέπει να περιλαμβάνει:

- (i) αντίγραφο του σχεδίου μελέτης (πρωτόκολλο)·
- (ii) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, κατά περίπτωση·
- (iii) περιγραφή των μεθόδων, εργαλείων και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν·
- (iv) 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·
- (v) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται·
- (vi) συζήτηση των αποτελεσμάτων·
- (vii) αντικειμενική εξέταση των αποτελεσμάτων που προέκυψαν και προτάσεις σχετικά με τους αναγκαίους χρόνους 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 IV : ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΝΑΛΥΣΕΙΣ

52. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση για την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 10(β)(i)(iii) του Νόμου υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις των Κεφαλαίων I, II και III κατωτέρω.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I: ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

53. Απαιτούνται προκλινικές μελέτες για να προσδιορισθεί η φαρμακολογική δραστικότητα και η ανοχή του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

A. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

A.1. Φαρμακοδυναμική:

54. Πρέπει να προσδιορίζονται οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της (των) δραστικής(-κών) ουσίας(-ιών) που περιέχεται (-ονται) στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

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

56. Κατά δεύτερο, ο ερευνητής παρέχει γενική φαρμακολογική εκτίμηση της δραστικής ουσίας, με ειδική αναφορά στην πιθανότητα δευτερευουσών φαρμακολογικών επιδράσεων. Γενικώς, ερευνώνται οι επιδράσεις στις κύριες λειτουργίες του σώματος.

57. Πρέπει να ερευνάνται κάθε επίδραση των άλλων χαρακτηριστικών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος (όπως ο τρόπος χορήγησης ή η σύνθεση) σχετικά με τη φαρμακολογική δραστικότητα της δραστικής ουσίας.

58. Οι έρευνες πρέπει να εντατικοποιούνται, όταν η συνιστώμενη δόση προσεγγίζει τη δόση η οποία ενδέχεται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες.

59. 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.

60. Τα πειραματικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με σαφή τρόπο και, για ορισμένες δοκιμές, πρέπει να δίδεται η στατιστική σημαντικότητά τους.

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

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

A.2 Ανάπτυξη ανθεκτικότητας:

63. Για κάποια κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπου χρειάζεται, απαιτούνται 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 αιτητής πρέπει να προτείνει μέτρα για τον περιορισμό της ανάπτυξης ανθεκτικότητας από την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

64. Κατά περίπτωση, παρατίθεται παραπομπή στα στοιχεία που ορίζονται στο Μέρος III.

A.3 Φαρμακοκινητική:

65. Αναφορικά με μια νέα δραστική ουσία, απαιτούνται βασικά φαρμακοκινητικά στοιχεία στο πλαίσιο της εκτίμησης της κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

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

- (i) περιγραφική φαρμακοκινητική με σκοπό την αξιολόγηση 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 ειδών ζώων προορισμού και διερεύνηση πιθανών διαφορών μεταξύ των ειδών ζώων που έχουν αντίκτυπο στην ασφάλεια του ζώου προορισμού και στην αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

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

68. Εάν έχουν υποβληθεί φαρμακοκινητικές μελέτες στο Μέρος III πρέπει να υπάρχει παραπομπή στις εν λόγω μελέτες.

69. Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν ερευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του Νόμου και των παρόντων Κανονισμών, 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.

70. Στις ακόλουθες περιπτώσεις πρέπει να αναλαμβάνονται οι κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας για τον προσδιορισμό της βιο-ισοδυναμίας:

- (i) όταν συγκρίνεται ένα ανασχηματισμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν με το ήδη υπάρχον,
- (ii) όταν συγκρίνεται μία νέα μέθοδος ή οδός χορήγησης με μια ήδη καθιερωμένη.

B. ΑΝΟΧΗ ΣΤΑ ΕΙΔΗ ΖΩΩΝ ΠΡΟΟΡΙΣΜΟΥ

71. Η τοπική ανοχή και η συστηματική ανοχή του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να ερευνείται στα είδη ζώων προορισμού. Στόχος αυτών των μελετών είναι ο χαρακτηρισμός των ενδείξεων δυσανεξίας και ο καθορισμός σωστού περιθωρίου ασφάλειας κατά τη χρήση της(-ων) 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 ανεπιθύμητες ενέργειες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II: ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

72.1 Γενικές αρχές:

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

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

72.1.3 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 είδη ζώων προορισμού στα οποία έχει χορηγηθεί κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, το οποίο εγκρίθηκε στην Ευρωπαϊκή Ένωση για τις ίδιες ενδείξεις για χρήση στα ίδια είδη ζώων προορισμού ή με εικονικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν (placebo) ή με το αποτέλεσμα αιτουσίας θεραπευτικής αγωγής. Όλα τα αποτελέσματα που προκύπτουν, θετικά ή αρνητικά, πρέπει να αναφέρονται.

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

72.1.5 Στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που προορίζεται πρωταρχικά να χρησιμοποιείται ως βελτιωτικό απόδοσης, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή:

- (i) στην απόδοση της ζωικής παραγωγής
- (ii) στην ποιότητα της ζωικής παραγωγής (οργανοληπτικές, διατροφικές, υγιεινολογικές και τεχνολογικές ιδιότητες)
- (iii) στη διατροφική αποτελεσματικότητα και στην αύξηση του είδους ζώου προορισμού
- (iv) στη γενική κατάσταση της υγείας του είδους ζώου προορισμού.

72.2 Διεξαγωγή των κλινικών δοκιμών:

72.2.1 Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με αναλυτικό πρωτόκολλο δοκιμών.

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

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

72.2.4 Αν η δοκιμή υπό φυσικές συνθήκες δεν πραγματοποιείται σε τυφλό δείγμα, οι διατάξεις των άρθρων 61(4), 68 και 69 του Νόμου εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές δοκιμές υπό φυσικές συνθήκες. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση "Μόνο για Χρήση σε Κτηνιατρική Δοκιμή υπό Φυσικές Συνθήκες".

ΚΕΦΑΛΑΙΟ III: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

73. Ο φάκελος σχετικά με την αποτελεσματικότητα πρέπει να περιλαμβάνει όλη την προκλινική και κλινική τεκμηρίωση ή/και τα αποτελέσματα των δοκιμών, ανεξάρτητα αν είναι ευμενή ή δυσμενή για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, προκειμένου να καταστεί δυνατή μια αντικειμενική γενική εκτίμηση του ισολογισμού κινδύνου/οφέλους του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

74.1 Αποτελέσματα των προκλινικών δοκιμών:

74.1.1 Εφόσον είναι δυνατό, πρέπει να δίνονται στοιχεία για τα αποτελέσματα:

- (i) των δοκιμών που καταδεικνύουν φαρμακολογικές δράσεις
- (ii) των δοκιμών που καταδεικνύουν τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς, στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα
- (iii) των δοκιμών που καταδεικνύουν τα κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά
- (iv) των δοκιμών που καταδεικνύουν την ασφάλεια των ζώων προορισμού
- (v) των δοκιμών που διερευνούν την ανθεκτικότητα

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

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

- (i) περίληψη,
- (ii) 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 φυλή ή το γένος των ζώων, την ταυτοποίηση των ζώων, τη δόση, την οδό και το χρονοδιάγραμμα χορήγησης,
- (iii) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται,
- (iv) αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

74.1.4 Πρέπει να αιτιολογείται οποιαδήποτε ολική ή μερική παράλειψη αυτών των στοιχείων.

74.2 Αποτελέσματα κλινικών δοκιμών:

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

74.2.2 Τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται με την ακόλουθη μορφή:

- (i) όνομα, διεύθυνση, ειδικότητα και τίτλοι του υπεύθυνου ερευνητή·
- (ii) τόπος και ημερομηνία της θεραπευτικής αγωγής, ονοματεπώνυμο και διεύθυνση του ιδιοκτήτη των ζώων·
- (iii) στοιχεία για το πρωτόκολλο κλινικών δοκιμών, με περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν, περιλαμβανομένων και μεθόδων χρησιμοποίησης τυχαίων και τυφλών δειγμάτων, λεπτομέρειες ως προς την οδό χορήγησης, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, την ταυτοποίηση των πειραματόζωων, το είδος, τη φυλή ή το γένος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τη φυσιολογική κατάσταση·
- (iv) μέθοδος εκτροφής και διατροφής του ζώου, με δήλωση της σύνθεσης των ζωοτροφών και ποσότητας τυχόν πρόσθετων ουσιών που χρησιμοποιούνται στις ζωοτροφές·
- (v) ιστορικό της υπόθεσης (πλήρες κατά το δυνατόν), περιλαμβανόμενης της εκδήλωσης και πορείας τυχόν συνδράμωσων νόσων·
- (vi) διάγνωση και χρησιμοποιηθέντα προς τούτο μέσα·
- (vii) κλινικές ενδείξεις, εάν είναι δυνατό με βάση συμβατικά κριτήρια·
- (viii) επακριβής ταυτοποίηση της σύνθεσης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που χρησιμοποιείται στην κλινική δοκιμή και τα φυσικά και χημικά αποτελέσματα της δοκιμής για τη (τις) σχετική(-ές) παρτίδα(-ες)·
- (ix) δόση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, μέθοδος, οδός και συχνότητα χορήγησης και προφυλάξεις, εάν υπάρχουν, που ελήφθησαν κατά τη χορήγηση, όπως διάρκεια εγχύσεως·
- (x) διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και περίοδος μετέπειτα παρακολούθησης·
- (xi) όλα τα στοιχεία σχετικά με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγήθηκαν κατά την περίοδο της εξετάσεως, είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και, στην τελευταία περίπτωση, στοιχεία για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις·
- (xii) 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, περιλαμβανομένων των αποτελεσμάτων των στατιστικών αναλύσεων·
- (xiii) κάθε στοιχείο για τυχόν ανεπιθύμητες ενέργειες, επιζήμιες ή όχι και για κάθε τυχόν μέτρο που ελήφθη στη συνέχεια· αν είναι δυνατόν, ερευνάται η σχέση αίτιου-αποτελέσματος·
- (xiv) επίδραση στην επίδοση του ζώου, κατά περίπτωση·
- (xv) επιδράσεις στην ποιότητα των τροφίμων που λαμβάνονται από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα, ειδικότερα στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως βελτιωτικά επιδόσεων·
- (xvi) 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.

74.2.3 Πρέπει να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη ενός ή περισσότερων από τα στοιχεία που καθορίζονται στο σημείο 74.2.2.

74.2.4 Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα για να εξασφαλιστεί ότι τα πρωτότυπα έγγραφα, που αποτέλεσαν τη βάση των παρασχεθέντων στοιχείων, διατηρούνται για πέντε (5), τουλάχιστον, έτη μετά τη λήξη της άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

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

- (i) τον αριθμό των ζώων ελέγχου και δοκιμής που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή είτε ξεχωριστά είτε συλλογικά, κατανεμημένα ανάλογα με το είδος, τη φυλή ή το γένος, την ηλικία και το φύλο·
- (ii) τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους για την απόσυρση αυτή·
- (iii) στην περίπτωση ζώων-μαρτύρων, αν:
 - (iiiA) δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή, ή
 - (iiiB) έλαβαν εικονικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν (placebo), ή
 - (iiiΓ) έλαβαν άλλο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, εγκεκριμένο στην Ευρωπαϊκή Ένωση, με την ίδια ένδειξη χρήσης στο ίδιο είδος ζώου προορισμού, ή
 - (iiiΔ) έλαβαν την ίδια δραστική ουσία που βρίσκεται υπό έρευνα σε διαφορετική σύνθεση ή με διαφορετική οδό χορήγησης·
- (iv) τη συχνότητα των παρατηρηθέντων ανεπιθύμητων παρενεργειών·
- (v) τις παρατηρήσεις όσον αφορά την επίδραση στην επίδοση του ζώου, εάν υπάρχουν·
- (vi) στοιχεία σχετικά με τα ζώα δοκιμής, ή του σκοπού να είναι αυξημένου κινδύνου λόγω της ηλικίας τους, του τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα ή πρόσθετα ζωοτροφών, όπως επίσης τυχόν ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη θεραπευτική αγωγή και τη φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ειδική θεώρηση·
- (vii) τη στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

74.2.6 Τέλος, ο ερευνητής πρέπει να εξαγει γενικά συμπεράσματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος 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 φαρμακευτικά προϊόντα ή πρόσθετα ζωοτροφών, όπως επίσης τυχόν ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη θεραπευτική αγωγή και τα κλινικά συμπτώματα δοσολογικής υπέρβασης, αν παρατηρούνται.

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

ΤΙΤΛΟΣ ΙΙ: ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

75. Χωρίς επηρεασμό οποιωνδήποτε ειδικών διατάξεων που καθορίζονται στη νομοθεσία της Ευρωπαϊκής Ένωσης για τον έλεγχο και την εκρίζωση συγκεκριμένων λοιμωδών ζωνόσων, στα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα εφαρμόζονται οι ακόλουθες διατάξεις, εκτός αν αυτά προορίζονται για χρήση στα ίδια είδη ζώων ή με ειδικές ενδείξεις, όπως καθορίζεται στον Τίτλο ΙΙΙ και στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

ΜΕΡΟΣ Ι: ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ

Α. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

76. Το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν 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 παρουσίασης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, περιλαμβανομένης της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών. Τα διαλυτικά μπορούν να συσκευάζονται μαζί με τα φιαλίδια εμβολίου ή ξεχωριστά.

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

78. Πρέπει επίσης να αναφέρεται το όνομα και η διεύθυνση του αιτητή, μαζί με το όνομα και τη διεύθυνση του παρασκευαστή και τους τόπους που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια παρασκευής και ελέγχου, περιλαμβανομένου 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.

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

80. Μαζί με τις διοικητικές πληροφορίες πρέπει να συνοποβάλλονται και αντίγραφα εγγράφου που αποδεικνύουν ότι ο παρασκευαστής έχει την άδεια να παρασκευάζει ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, σύμφωνα με τις διατάξεις των άρθρων 61 και 62 του Νόμου. Επιπλέον, πρέπει να υποβάλλεται ο κατάλογος οργανισμών που χρησιμοποιούνται στον τόπο παρασκευής.

81. Ο αιτητής πρέπει να υποβάλλει κατάλογο των κρατών μελών, στα οποία έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας και κατάλογο των κρατών μελών, στα οποία μια τέτοια αίτηση έχει υποβληθεί ή έχει απορριφθεί.

Β. ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ, ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

82. Ο αιτητής πρέπει να προτείνει μια συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 14 του Νόμου.

83. Σύμφωνα με τις διατάξεις του Κεφαλαίου Στ του Μέρους ΙΙΙ του Νόμου, πρέπει να υποβάλλεται πρόταση κειμένου επισήμανσης για τη στοιχειώδη και την εξωτερική συσκευασία μαζί με το φύλλο οδηγιών, εάν αυτό απαιτείται από τις διατάξεις των άρθρων 57 και 59(4) του Νόμου. Επιπλέον, ο αιτητής πρέπει να υποβάλλει ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της τελικής παρουσίασης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος 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 το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.

Γ. ΛΕΠΤΟΜΕΡΕΙΣ ΚΑΙ ΚΡΙΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΛΗΨΕΙΣ

84. Κάθε λεπτομερής και κριτική περίληψη που αναφέρεται στο άρθρο 10(β) του Νόμου πρέπει να ετοιμάζεται με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αίτησης. Πρέπει να περιέχει αξιολόγηση των διαφόρων δοκιμών και αναλύσεων, η οποία περιλαμβάνεται στο φάκελο για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας και να εξετάζει όλα τα σημεία σχετικά με την εκτίμηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει να αναφέρει τα αναλυτικά αποτελέσματα των δοκιμών και αναλύσεων που υποβάλλονται και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

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

86. Οι λεπτομερείς 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. Πρέπει να δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του συντάκτη με τον αιτητή.

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

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

88. Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία κράτους μέλους, η προαναφερόμενη περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποία. Εάν διατίθενται, χρησιμοποιείται το χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας και αν χρησιμοποιούνται άλλα παρασκευάσματα και πρότυπα αναφοράς, πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς.

Α. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

89.1 Ποιοτικά στοιχεία:

89.1.1 Στο παρόν σημείο, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια, «ποιοτικά στοιχεία όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος» σημαίνει την ονομασία ή την περιγραφή-

- (i) της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ιών),
- (ii) των συστατικών των ανοσοενισχυτικών,
- (iii) του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, περιλαμβανομένων των συντηρητικών, σταθεροποιητών, γαλακτοματοποιητών, χρωστικών ουσιών, βελτιωτικών γεύσης, αρωματικών ουσιών, ιχνηθετών,
- (iv) τα συστατικά της φαρμακευτικής μορφής που χορηγείται στα ζώα.

89.1.2 Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο σφραγίσεως του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα τεχνικά μέσα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό. Εάν τα τεχνικά μέσα δεν παρέχονται μαζί με το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, παρέχονται σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τα τεχνικά μέσα, εάν χρειάζεται για την αξιολόγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

89.2 Συνήθης ορολογία:

89.2.1 Χωρίς επηρεασμό των διατάξεων του άρθρου 10(6)(γ) του Νόμου, «συνήθης ορολογία που πρέπει να χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων» σημαίνει -

- (i) για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία ή, αν όχι σε αυτή, στη φαρμακοποία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος της σχετικής μονογραφίας (monograph), ο οποίος είναι υποχρεωτικός για όλες αυτές τις ουσίες, με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποία·
- (ii) 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, εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μια δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάσθηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια·
- (iii) για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό «E» που τους έχει αποδοθεί, σύμφωνα με τις διατάξεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών.

89.3 Ποσοτικά αναλυτικά στοιχεία:

89.3.1 Για την παροχή των ποσοτικών στοιχείων για τις δραστικές ουσίες των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, 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 δόσεως είτε κατ' όγκο, και, όσον αφορά τα ανοσοενισχυτικά και τα συστατικά των εκδόχων, η μάζα ή ο όγκος για καθένα από αυτά, λαμβανομένων υπόψη των λεπτομερειών που αναφέρονται στα σημεία 90 και 91 κατωτέρω. Όπου έχει οριστεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή πρέπει να χρησιμοποιείται.

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

89.4 Ανάπτυξη ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος:

89.4.1 Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις ως προς τη σύνθεση, τα συστατικά και τους περιέκτες, στηριζόμενες σε επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Πρέπει επίσης να δηλώνεται και τυχόν δοσολογική υπέρβαση κατά την παρασκευή με πλήρη δικαιολόγηση του γεγονότος.

Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

90. Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 10(δ)(δ) του Νόμου πρέπει να διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται μια ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των εργασιών που πραγματοποιήθηκαν.

91. Για το λόγο αυτό, η περιγραφή αυτή περιλαμβάνει, τουλάχιστον, τα ακόλουθα:

- (i) τα διάφορα στάδια παρασκευής, περιλαμβανομένων των διαδικασιών παρασκευής του αντιγόνου και κάθαρσης, έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση της αναπαραγωγικότητας της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους ανεπιθυμητών ενεργειών στα τελικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως κάποια μικροβιακή μόλυνση, αποδεικνύεται η εγκυρότητα των θεμελιωδών σταδίων της διαδικασίας παρασκευής και η εγκυρότητα της συνολικής διαδικασίας παρασκευής, με την παροχή των αποτελεσμάτων από τρεις (3) διαδοχικές παρτίδες που παρασκευάστηκαν, χρησιμοποιώντας την περιγραφόμενη μέθοδο
- (ii) στην περίπτωση συνεχούς παρασκευής, πλήρη στοιχεία για τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να εξασφαλιστεί η ομοιογένεια και η σταθερότητα των διαφόρων παρτίδων του τελικού ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος
- (iii) απαρίθμηση όλων των ουσιών στο κατάλληλο στάδιο στο οποίο χρησιμοποιούνται, περιλαμβανομένων αυτών των οποίων η ανάκτηση δεν είναι δυνατή στην πορεία της παρασκευής
- (iv) στοιχεία για την ανάμιξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών
- (v) δήλωση των σταδίων παρασκευής στο οποίο διενεργείται δειγματοληψία για την εκτέλεση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής.

Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΩΝ

92. Για τους σκοπούς του παρόντος σημείου και των σημείων 93 και 94, εκτός εάν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια, «αρχικά υλικά» σημαίνει όλα τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος· τα μέσα καλλιέργειας που αποτελούνται από διάφορα συστατικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας, θεωρούνται ως ένα αρχικό υλικό· ωστόσο, η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του εκάστοτε μέσου καλλιέργειας πρέπει να παρουσιάζεται εάν το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων θεωρεί την πληροφορία αυτή σημαντική για την ποιότητα του τελικού ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και για τυχόν κινδύνους που μπορεί να ενέχει· αν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής προέλευσης για την παρασκευή αυτών των μέσων καλλιέργειας, πρέπει να περιλαμβάνεται το είδος του ζώου και ο ιστός.

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

94.1 Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες:

94.1.1 Σε όλα τα αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, εφαρμόζονται οι μονογραφίες της εν λόγω φαρμακοποιίας. Όσον αφορά άλλες ουσίες, το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων δύναται να απαιτήσει όπως για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που παρασκευάζονται στη Δημοκρατία τηρείται η Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

94.1.2 Τα συστατικά που πληρούν τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή της Φαρμακοποιίας ενός από τα κράτη μέλη, θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 10(δ)(θ) του Νόμου. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων δύναται να αντικατασταθεί από λεπτομερή αναφορά στην εν λόγω φαρμακοποιία.

94.1.3 Οι χρωστικές ουσίες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών.

94.1.4 Στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα των 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.

94.1.5 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, το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων μπορεί να ζητήσει καταλληλότερες διευκρινίσεις από τον αιτητή για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Η υποτιθέμενη ανεπάρκεια αναφέρεται στις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία.

94.1.6 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 αιτητής υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευμένο, εφόσον είναι αναγκαίο, από την επικύρωση της καταλληλότητας των διαδικασιών δοκιμής που περιέχονται στη μονογραφία και από μια μετάφραση, κατά περίπτωση.

94.1.7 Όταν χρησιμοποιούνται αρχικά υλικά ζωικής προέλευσης, πρέπει να συμμορφώνονται με τις αντίστοιχες μονογραφίες, περιλαμβανομένων 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.

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

94.2 Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία:

94.2.1 Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης:

94.2.1.1 Η περιγραφή πρέπει να δίνεται με τη μορφή μονογραφίας (monograph). Εφόσον είναι δυνατόν, η παρασκευή εμβολίων βασίζεται σε σύστημα παρτίδας υλικού ενοφθαλμισμού και σε καθιερωμένα κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισμού. Για την παρασκευή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που αποτελούνται από ορούς, πρέπει να επισημαίνεται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των παραγωγικών ζώων και πρέπει να χρησιμοποιούνται καθορισμένες μεκτές πηγές υλικών.

94.2.1.2 Η προέλευση, περιλαμβανομένης και της γεωγραφικής περιοχής, καθώς και το ιστορικό των αρχικών υλικών πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται. 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 παραγωγέα και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία), ο έλεγχος της ακολουθίας DNA ή αποτελεσματικώς εισαχθέντος RNA, οι ολιγονουκλεοτιδικές ακολουθίες πλασμιδικού φορέα σε κύτταρα, το πλασμίδιο χρησιμοποιούμενο για αντιμόλυνση, τα προστιθέμενα ή αφαιρούμενα γονίδια, οι βιολογικές ιδιότητες του τελικού ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και τα εκφραζόμενα γονίδια, ο αριθμός αντιτύπων και η γενετική σταθερότητα.

94.2.1.3 Τα υλικά ενοφθαλμισμού, περιλαμβανομένων των κυτταρικών υλικών ενοφθαλμισμού και του ακατέργαστου ορού για την παρασκευή αντιορού, ελέγχονται από πλευράς ταυτότητας και εξωτερικών παραγόντων.

94.2.1.4 Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για κάθε ουσία βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιείται σε οποιοδήποτε στάδιο της παρασκευαστικής διαδικασίας. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν:

- (i) λεπτομέρειες για την πηγή των αρχικών υλικών
- (ii) λεπτομέρειες για οποιαδήποτε εφαρμοζόμενη επεξεργασία, καθαρισμό και αδρανοποίηση που εφαρμόζεται, με στοιχεία για την εγκυρότητα των διαδικασιών και των ελέγχων αυτών κατά την παρασκευή
- (iii) λεπτομέρειες για τις δοκιμές επιμόλυνσης που λαμβάνουν χώρα σε κάθε παρτίδα της ουσίας.

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

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

94.2.1.7 Για ζώνα εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να παρέχονται αποδείξεις ως προς τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθενήσεως του υλικού ενοφθαλμισμού (seed).

94.2.1.8 Πρέπει να υποβάλλεται τεκμηρίωση που να αποδεικνύει ότι τα υλικά ενοφθαλμισμού, τα κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισμού, οι παρτίδες ορού και τα άλλα υλικά που προέρχονται από είδη ζώων που έχουν σχέση με τη μετάδοση ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας πρέπει να 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, μπορούν να χρησιμοποιούνται για να καταδεικνύεται η συμμόρφωση.

94.2.1.9 Εφόσον είναι αναγκαίο, θα πρέπει να παρέχονται δείγματα του βιολογικού αρχικού υλικού ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες δοκιμών, ώστε να μπορεί το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων να εκτελεί ελέγχους δοκιμών.

94.2.2 Αρχικά υλικά μη βιολογικής προέλευσης:

94.2.2.1 Η περιγραφή πρέπει να δίνεται με τη μορφή μονογραφίας (monograph) που να ανταποκρίνεται στους ακόλουθους τίτλους:

- (i) η ονομασία του αρχικού υλικού, σύμφωνα με τα όσα αναφέρονται στο σημείο 89.2 ανωτέρω (συνήθως ορολογία), συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα
- (ii) η περιγραφή του αρχικού υλικού, διατυπωμένη με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμμα της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας

- (iii) η λειτουργία του αρχικού υλικού
- (iv) οι μέθοδοι ταυτοποίησης
- (v) 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

95. Ο φάκελος πρέπει να περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου, οι οποίες πραγματοποιούνται σε ενδιάμεσα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα για την επαλήθευση της συνοχής της διαδικασίας παρασκευής και του τελικού ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

96. Για αδραντοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια αντιτοξινών, η αδραντοποίηση ή η παρασκευή αντιτοξινών ελέγχονται κατά τη διάρκεια κάθε παρτίδας παρασκευής το συντομότερο δυνατό μετά τη λήξη της διαδικασίας αδραντοποίησης ή ατιοτοξιοποίησης και μετά την εξουδετέρωση, αν αυτό συμβεί, αλλά πριν από το επόμενο στάδιο παρασκευής.

Ε. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

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

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

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

100.1 Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος:

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

100.2 Έλεγχος της (των) δραστηκής(-ών) ουσίας(-ών):

100.2.1 Όταν χρειάζεται, διενεργείται επίσης και ειδική δοκιμή για ταυτοποίηση.

100.3 Τίτλος παρτίδας ή δραστηκότητα:

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

100.4 Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοενισχυτικών:

100.4.1 Στο μέτρο που υπάρχουν διαθέσιμες μέθοδοι δοκιμής, ελέγχονται η ποσότητα και η φύση του ανοσοενισχυτικού και των συστατικών του στο τελικό ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

100.5 Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου:

100.5.1 Εφόσον είναι αναγκαίο, το (τα) έκδοχο(-α) αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού, τουλάχιστον όσον αφορά την ταυτότητά τους.

100.5.2 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.

100.6 Δοκιμές ασφάλειας:

100.6.1 Εκτός από τα αποτελέσματα των δοκιμών που υποβάλλονται σύμφωνα με το Μέρος ΙΙΙ του παρόντος Τίτλου (δοκιμές ασφάλειας), υποβάλλονται και στοιχεία των δοκιμών ασφάλειας σε παρτίδες. Οι δοκιμές αυτές είναι κατά προτίμηση μελέτες υπερδοσολογίας που εκτελούνται σε ένα τουλάχιστον από τα πιο ευαίσθητα είδη ζώων προσορισμού και τουλάχιστον με τη συνιστώμενη οδό χορήγησης που ενέχει το μεγαλύτερο κίνδυνο. Η συνήθης εφαρμογή της δοκιμής ασφάλειας σε παρτίδες μπορεί να παρακαμφτεί για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων, όταν έχει παραχθεί επαρκής αριθμός παρτίδων σε διαδοχική παρασκευή και διαπιστώθηκε ότι συμμορφώνονται με τη δοκιμή.

100.7 Δοκιμή αποστείρωσης και καθαρότητας:

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

100.8 Υπολειμματική υγρασία:

100.8.1 Κάθε παρτίδα λυόφιλου ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.

100.9 Αδρανοποίηση:

100.9.1 Για αδρανοποιημένα εμβόλια, πρέπει να πραγματοποιείται δοκιμή για την επαλήθευση της αδρανοποίησης στο ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν στον τελικό περιέκτη, εκτός αν έχει πραγματοποιηθεί στο τελευταίο στάδιο της ετεξεργασίας.

ΣΤ. ΟΜΟΙΟΓΕΝΕΙΑ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

101. Για να εξασφαλιστεί ότι η ποιότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος είναι ομοιογενής από παρτίδα σε παρτίδα και να αποδειχθεί η συμμόρφωση με τις προδιαγραφές, πρέπει να παρέχεται πλήρες πρωτόκολλο τριών (3) διαδοχικών παρτίδων με τα αποτελέσματα όλων των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν κατά την παρασκευή και στο τελικό ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Z. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

102. Τα αναλυτικά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 10(6)(στ) και (θ) του Νόμου, πρέπει να υποβάλλονται ως εξής:

103. Ο αιτητής έχει υποχρέωση να υποβάλει περιγραφή των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν για την υποστήριξη του χρόνου συντήρησης που προτείνει. Οι δοκιμές αυτές πρέπει να είναι πάντα μελέτες πραγματικού χρόνου και να εκτελούνται σε επαρκή αριθμό παρτίδων που παρασκευάζονται σύμφωνα με την περιγραφείσα παρασκευαστική διαδικασία και σε ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, τοποθετημένα στον (στους) τελικό(-ους) περιέκτη(-ες). Στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας.

104. Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο συντήρησης υπό τις προτεινόμενες συνθήκες αποθηκείωσης.

105. Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με τις ζωοτροφές, παρέχονται επίσης οι αναγκαίες πληροφορίες σχετικά με το χρόνο συντήρησης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, σε διάφορα στάδια ανάμειξης, όταν αναμειγνύεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες.

106. Όταν ένα τελικό ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν απαιτεί ανασύσταση πριν από τη χορήγησή του ή χορηγείται σε πόσιμο νερό, απαιτούνται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο συντήρησης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που υποβάλλεται στην εν λόγω ανασύσταση, όπως αυτός συνιστάται. Πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία προς υποστήριξη του προτεινόμενου χρόνου συντήρησης για το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που υπέστη ανασύσταση.

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

108. Πρέπει να υποβάλλεται αιτιολόγηση του προτεινόμενου χρόνου συντήρησης και να αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα τυχόν συστήματος συντήρησης.

109. Οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των συντηρητικών σε άλλα παρόμοια ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα από τον ίδιο παρασκευαστή ενδέχεται να επαρκούν.

H. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

110. Στο φάκελο πρέπει να περιλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που δεν καλύπτονται από τις προηγούμενες διατάξεις.

ΜΕΡΟΣ III: ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ**A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ**

111. Οι δοκιμές ασφάλειας παρουσιάζουν τους πιθανούς κινδύνους από το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που μπορούν να παρουσιαστούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα· οι κίνδυνοι αυτοί πρέπει να αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά οφέλη του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

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

113. Οι μελέτες ασφάλειας διενεργούνται στο είδος ζώου προορισμού. Η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται είναι η ποσότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που συνιστάται για χρήση και η παρτίδα που χρησιμοποιείται για τη δοκιμή ασφάλειας πρέπει να λαμβάνεται από την παρτίδα ή τις παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στο Μέρος II της αίτησης.

114. Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν ζώντα μικροοργανισμό, η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται στις εργαστηριακές δοκιμές που περιγράφονται στα σημεία 116.1 και 116.2 (ασφάλεια χορήγησης μιας δόσης και ασφάλεια μιας χορήγησης υπερδοσολογίας, αντίστοιχα) είναι η ποσότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που περιέχει το μέγιστο τίτλο. Εάν χρειάζεται, μπορεί να αναπροσαρμολοστεί η συμπύκνωση του αντιγόνου για να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση. Για αδραντοποιημένα εμβόλια, η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται, είναι η ποσότητα που συνιστάται προς χρήση, η οποία περιέχει το μέγιστο αντιγόνο, εκτός αν υπάρχει άλλη αιτιολογία.

115. Η τεκμηρίωση ασφάλειας χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, όπως κατά τη χορήγησή του στο ζώο.

B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ

116.1 Ασφάλεια χορήγησης μιας δόσεως:

116.1.1 Το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται στη συνιστώμενη δόση και από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης σε ζώα κάθε είδους και κατηγορίας για τα οποία προορίζεται να χρησιμοποιηθεί, περιλαμβανομένων των ζώων στην ελάχιστη ηλικία χορήγησης. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για διαπίστωση συμπτωμάτων συστηματικών και τοπικών αντιδράσεων. Όταν χρειάζεται, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερείς μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου εγχύσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως η θερμοκρασία του 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 δεκατέσσερις (14) ημέρες μετά τη χορήγηση.

116.1.2 Η μελέτη αυτή μπορεί να αποτελεί μέρος της μελέτης σχετικά με την επαναλαμβανόμενη δόση που απαιτείται από το σημείο 116.3 ή παραλείπεται εάν στα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με την υπερδοσολογία που απαιτείται στο σημείο 116.2 δεν υπάρχουν ενδείξεις συστηματικών ή τοπικών αντιδράσεων.

116.2 Ασφάλεια μίας χορήγησης υπερδοσολογίας:

116.2.1 Μόνο τα ζωντανά ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα απαιτούν δοκιμή υπερδοσολογίας.

116.2.2 Η υπερδοσολογία του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος 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 φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται με ένεση, οι δόσεις και η (οι) οδός(-οι) χορήγησης επιλέγεται(-ονται) λαμβάνοντας υπόψη το μέγιστο όγκο, ο οποίος μπορεί να χορηγηθεί σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο σημείο έγχυσης. Τα ζώα παρακολουθούνται και εξετάζονται για δεκατέσσερις (14) τουλάχιστον ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση για τυχόν ενδείξεις συστηματικών ή τοπικών αντιδράσεων. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

116.2.3 Όταν χρειάζεται, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν αναλυτικές μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου εγχύσεως, εάν αυτό δεν πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με το σημείο 116.1.

116.3 Ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης μιας δόσης:

116.3.1 Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται περισσότερες από μία φορές, στο πλαίσιο βασικού συστήματος εμβολιασμού, απαιτείται μελέτη επαναλαμβανόμενης χορήγησης μιας δόσης για τη διαπίστωση τυχόν αρνητικών επιδράσεων που οφείλονται στην εν λόγω χορήγηση. Οι δοκιμές αυτές πρέπει να εκτελούνται στις πιο ευαίσθητες κατηγορίες του είδους ζώου προορισμού, όπως ορισμένες φυλές και ομάδες ηλικίας, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορήγησης.

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

116.4 Εξέταση αναπαραγωγικής αποδόσεως:

116.4.1 Η εξέταση της αναπαραγωγικής απόδοσης προβλέπεται όταν υπάρχουν στοιχεία που αφήνουν υποψίες ότι το αρχικό υλικό, από το οποίο προέρχεται το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, μπορεί να αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου. Η αναπαραγωγική απόδοση των αρρένων και των κυοφορούντων και μη κυοφορούντων θηλέων διερευνάται χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη δόση και 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 ασφάλειας που περιγράφονται στα σημεία 116.1, 116.2 και 116.3 ή των μελετών υπό φυσικές συνθήκες που προβλέπονται στο σημείο 117 (μελέτες υπό φυσικές συνθήκες).

116.5 Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών:

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

116.6 Ειδικές απαιτήσεις για ζωντανά εμβόλια:

116.6.1 Διάδοση του εμβολιακού στελέχους

116.6.1.1 Πρέπει να ερευνείται 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. Εφόσον είναι αναγκαίο, ο αιτητής ερευνά επίσης τη διάδοση σε ζωικά είδη, εκτός των ειδών προορισμού, που παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε ζωντανό εμβολιακό στέλεχος.

116.6.2 Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο:

116.6.2.1 Κατά περίπτωση, δοκιμές πραγματοποιούνται στα κόπρανα, τα ούρα, το γάλα, τα αυγά, τις στοματικές, ρινικές και άλλες εκκρίσεις, για την ανίχνευση της παρουσίας του μικροοργανισμού. Επιπλέον, το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων μπορεί να απαιτήσει από τον αιτητή μελέτες για τη διασπορά του στελέχους, του εμβολίου στο σώμα, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στα σημεία που παρατηρείται έντονος πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση ζωντανών εμβολίων για ζωνοδόσους, εντός της έννοιας του περὶ της Υγείας των Ζώων (Παρακολούθηση των Ζωνόσων και των Ζωνοσογόνων Παραγόντων) Διατάγματος του 2005, που χρησιμοποιούνται σε παραγωγικά ζώα, οι μελέτες αυτές πρέπει να λαμβάνουν ιδιαίτερα υπόψη το χρόνο παραμονής του οργανισμού στο σημείο έγχυσης.

116.6.3 Επαναφορά της λοιμοτοξικής δράσης των εξασθενημένων εμβολίων:

116.6.3.1 Διερευνάται η επαναφορά λοιμοτοξικότητας με το κύριο υλικό ενοφθαλμισμού. Εάν το κύριο υλικό ενοφθαλμισμού δε διατίθεται σε επαρκή ποσότητα, εξετάζεται το υλικό ενοφθαλμισμού χαμηλότερης διέλευσης που χρησιμοποιείται για την παρασκευή. Πρέπει να 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 πρέπει να γίνονται κατά σειρά δύο (2) μέσω πέντε (5) ομάδων ζώων, εκτός αν υπάρχει αιτιολογία για περισσότερες διόδους ή ο οργανισμός εξαφανίζεται πιο γρήγορα από τα πειραματόζωα. Εάν ο οργανισμός δεν κατορθώσει να αναπαραχθεί δεόντως, διεξάγονται όσο το δυνατό περισσότεροι δίοδοι στα είδη ζώων προορισμού.

116.6.4 Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους:

116.6.4.1 Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι αναγκαίες και άλλες δοκιμές για να προσδιορισθούν, όσο το δυνατό ακριβέστερα, οι ενδογενείς βιολογικές ιδιότητες του στελέχους του εμβολίου, όπως ο νευροτροπισμός.

116.6.5 Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών:

116.6.5.1 Πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα ανασυνδυασμού ή γενομικής ανακατάταξης με το φυσικό ή άλλα στελέχη.

116.7 Ασφάλεια του χρήστη:

116.7.1 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 ανθρώπινων στο ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, με στόχο τη διατύπωση των δεόντων προειδοποιήσεων για το χρήστη και άλλα μέτρα διαχείρισης του κινδύνου.

116.8 Μελέτη καταλοίπων:

116.8.1 Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, δεν είναι κανονικά αναγκαίο να γίνεται μελέτη καταλοίπων. Εντούτοις, όταν στην παρασκευή των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων χρησιμοποιούνται ανοσοενισχυτικά ή/και συντηρητικά, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα παραμονής καταλοίπων στα τρόφιμα. Εάν χρειάζεται, ερευνώνται οι επιδράσεις των καταλοίπων αυτών. Πρέπει να υποβάλλεται προτεινόμενος χρόνος αναμονής και να εξετάζεται η επάρκεια του σε σχέση με τυχόν μελέτες καταλοίπων που έχουν διενεργηθεί.

116.9 Αλληλεπιδράσεις:

116.9.1 Εάν υπάρχει δήλωση συμβατότητας με άλλα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, ερευνάται η ασφάλεια της συνύπαρξής τους. Πρέπει να αναφέρονται τυχόν άλλες γνωστές αλληλεπιδράσεις με κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

117. Εκτός αν αυτό απολογείται δρόντως, τα αποτελέσματα των εργαστηριακών μελετών συμπληρώνονται με στοιχεία από μελέτες υπό φυσικές συνθήκες, με τη χρήση παρτίδων σύμφωνα με τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στην αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας. Στις ίδιες μελέτες υπό φυσικές συνθήκες, μπορούν να ερευνηθούν τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητά.

Δ. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

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

119. Η εκτίμηση αυτή πραγματοποιείται κανονικά σε δύο (2) φάσεις. Η πρώτη φάση της εκτίμησης πρέπει να πραγματοποιείται πάντα. Τα αναλυτικά στοιχεία της εκτίμησης παρέχονται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Επισημαίνεται η δυναμική έκθεση του περιβάλλοντος στο ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και το επίπεδο κινδύνου που συνδέεται με τυχόν έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη ιδίως τα ακόλουθα θέματα:

- (i) τα είδη ζώων προορισμού και το προτεινόμενο σχήμα χρήσης,
- (ii) τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν εισέρχεται απευθείας στο περιβαλλοντικό σύστημα,
- (iii) την πιθανή απέκκριση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, των δραστικών ουσιών του στο περιβάλλον από τα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή και την ανθεκτικότητα στις απεκκρίσεις αυτές,
- (iv) τη διάθεση των μη χρησιμοποιούμενων ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων ή των απορριμμάτων.

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

121. Εάν από τα συμπεράσματα της πρώτης φάσης προκύπτει πιθανή έκθεση του περιβάλλοντος στο ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, ο αιτητής πρέπει να προχωρεί στη δεύτερη φάση και να αξιολογεί τους πιθανούς κινδύνους που το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ενδεχομένως ενέχει για το περιβάλλον. Αν είναι αναγκαίο, διενεργούνται και περαιτέρω έρευνες για τις επιπτώσεις του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο έδαφος, το νερό, τον αέρα, τα υδάτινα συστήματα και/ ή τους οργανισμούς για τους οποίους δεν προορίζεται το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Ε. ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΟΥ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ Ή ΑΠΟΤΕΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΓΕΝΕΤΙΚΑ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΜΕΝΟΥΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΥΣ

122. Στην περίπτωση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος 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 τα Μέρη III και IV του περί Γενετικά Τροποποιημένων Οργανισμών (Ελευθέρωση στο Περιβάλλον) Νόμου.

ΜΕΡΟΣ IV: ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

123.1 Γενικές αρχές:

123.1.1 Σκοπός των δοκιμών που περιγράφονται στο παρόν Μέρος είναι να καταδείξουν ή να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Κάθε ισχυρισμός του αιτητή όσον αφορά τις ιδιότητες, τα αποτελέσματα και τη χρήση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να υποστηρίζεται πλήρως από τα αποτελέσματα ειδικών πειραμάτων που περιλαμβάνονται στην αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας.

123.2 Εκτέλεση δοκιμών:

123.2.1 Όλες οι δοκιμές αποτελεσματικότητας πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο και λεπτομερές πρωτόκολλο, το οποίο καταχωρίζεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Η ορθή μεταχείριση των πειραματόζωων υπόκειται σε κτηνιατρική επίβλεψη και λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση κάθε πρωτοκόλλου δοκιμών και κατά τη διενέργεια της δοκιμής.

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

123.2.3 Οι δοκιμές υπό φυσικές συνθήκες πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες αρχές ορθής κλινικής πρακτικής, εκτός αν υπάρχει άλλη απολογία.

123.2.4 Πριν από την έναρξη κάθε δοκιμής υπό φυσικές συνθήκες, λαμβάνεται και τεκμηριώνεται η ενημερωμένη συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμή 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 δοκιμής.

123.2.5 Αν η δοκιμή υπό φυσικές συνθήκες δεν πραγματοποιείται με τυφλό δείγμα, οι διατάξεις των άρθρων 61(4), 68 και 69 του Νόμου εφαρμόζονται και' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται για χρήση σε κτηνιατρικές δοκιμές υπό φυσικές συνθήκες. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση "Μόνο για Κτηνιατρική Δοκιμή υπό Φυσικές Συνθήκες".

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

A. Γενικές απαιτήσεις:

124. Η επιλογή των αντιγόνων ή των στελεχών των εμβολίων πρέπει να αιτιολογείται βάσει επιζωοτιολογικών στοιχείων.

125.1 Οι δοκιμές αποτελεσματικότητας που πραγματοποιούνται στο εργαστήριο είναι ελεγχόμενες δοκιμές, περιλαμβανομένων των μη υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων-μαρτύρων, εκτός αν υπάρχει αιτιολογία για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων, και η αποτελεσματικότητα μπορεί να αποδειχθεί διαφορετικά.

125.2 Γενικά, αυτές οι εργαστηριακές δοκιμές πρέπει να υποστηρίζονται από δοκιμές που εκτελούνται υπό φυσικές συνθήκες, περιλαμβανομένων και των μη υποβληθέντων σε αγωγή ζώων μαρτύρων.

125.3 Όλες οι δοκιμές πρέπει να περιγράφονται με επαρκώς ακριβή στοιχεία, έτσι ώστε να είναι αναπαραγώγιμες σε ελεγχόμενες δοκιμές, που διενεργούνται μετά από αίτηση του Συμβουλίου Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων. Ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει την εγκυρότητα όλων των χρησιμοποιούμενων τεχνικών.

125.4 Όλα τα αποτελέσματα, ανεξάρτητα αν είναι ευνοϊκά ή δυσμενή, πρέπει να αναφέρονται.

126. Η αποτελεσματικότητα ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να καταδεικνύεται για κάθε κατηγορία των ειδών ζώων προορισμού που συνιστάται για εμβολιασμό, από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης και χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα χορήγησης. Πρέπει να αξιολογείται επαρκώς η επίδραση των παθητικά αποκτηθέντων και προερχομένων από τη μητέρα αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου, εάν ενδείκνυται. Εκτός και αν υπάρχει αιτιολογία, η έναρξη και η διάρκεια της ανοσίας πρέπει να προσδιορίζονται και να υποστηρίζονται με στοιχεία από δοκιμές.

127. Η αποτελεσματικότητα καθενός από τα συστατικά των πολυδυνάμων και συνδυασμένων ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων πρέπει να καταδεικνύεται. Εάν το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν συνιστάται για χορήγηση σε συνδυασμό ή ταυτόχρονα με κάποιο άλλο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να αποδεικνύεται ότι αυτά είναι συμβατά.

128. Όταν ένα ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν αποτελεί μέρος εμβολιακού σχήματος που συνιστάται από τον αιτητή, πρέπει να καταδεικνύεται η επίδραση από τον αρχικό εμβολιασμό ή τον αναμνηστικό εμβολιασμό ή η συμβολή του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στην αποτελεσματικότητα του εμβολιακού σχήματος ως συνόλου.

129. Η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται είναι η ποσότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που συνιστάται προς χρήση και η παρτίδα που χρησιμοποιείται για τη δοκιμή αποτελεσματικότητας πρέπει να λαμβάνεται από την παρτίδα ή τις παρτίδες που παρασκευάζονται σύμφωνα με τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στο Μέρος 2 της αίτησης.

130. Εάν υπάρχει δήλωση συμβατότητας με άλλα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, ερευνάται η αποτελεσματικότητα της συνύπαρξής τους. Άλλες γνωστές αλληλεπιδράσεις με τυχόν άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αναφέρονται. Η παράλληλη ή η ταυτόχρονη χρήση μπορεί να επιτρέπεται εάν υποστηρίζεται από τις κατάλληλες μελέτες.

131. Για διαγνωστικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε ζώα, ο αιτητής πρέπει να υποδεικνύει πώς πρέπει να ερμηνεύονται οι αντιδράσεις στα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα αυτά.

132. Στην περίπτωση εμβολίων για να καταστεί δυνατή η διάκριση μεταξύ εμβολιασμένων και προσβεβλημένων ζώων (ιχνηθετικά εμβόλια), εάν ο ισχυρισμός αποτελεσματικότητας βασίζεται σε in vitro διαγνωστικές δοκιμές, πρέπει να 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. Εργαστηριακές δοκιμές:

133.1 Ως θέμα αρχής, η απόδειξη αποτελεσματικότητας πρέπει να πραγματοποιείται κάτω από σωστά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με τεχνητή μόλυνση, μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος 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. Αναλυτικά στοιχεία σχετικά με το στέλεχος τεχνητής μόλυνσης και της συνάφειάς του πρέπει να παρέχονται.

133.2 Για ζωντανά εμβόλια, πρέπει να χρησιμοποιούνται παρτίδες που περιέχουν τον ελάχιστο τίτλο ή δραστηριότητα, εκτός αν παρέχεται αιτιολογία. Για άλλα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, πρέπει να χρησιμοποιούνται παρτίδες με το ελάχιστο δραστικό περιεχόμενο, εκτός αν παρέχεται αιτιολογία.

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

Δ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

135. Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών δοκιμών πρέπει να συμπληρώνονται με στοιχεία από δοκιμές υπό φυσικές συνθήκες, με τη χρήση παρτίδων αντιπροσωπευτικών για τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στην αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας, εκτός αν παρέχεται απολογία. Στην ίδια δοκιμή υπό φυσικές συνθήκες μπορούν να ερευνώνται τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητα.

136. Αν οι εργαστηριακές δοκιμές δεν μπορούν να στηρίξουν την αποτελεσματικότητα, η εκτέλεση μόνο των δοκιμών υπό φυσικές συνθήκες μπορεί να γίνει δεκτή.

ΜΕΡΟΣ V: ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

137. Ο φάκελος των δοκιμών ασφάλειας και αποτελεσματικότητας πρέπει να περιλαμβάνει εισαγωγή με τον ορισμό του θέματος και να υποδεικνύει τις δοκιμές που διενεργήθηκαν σύμφωνα με τα Μέρη III και IV, 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 φαρμακευτικού προϊόντος. Η παράληψη διεξαγωγής οποιασδήποτε δοκιμής ή ελέγχου πρέπει να αιτιολογείται.

B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

138. Σε όλες τις εργαστηριακές μελέτες πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα:

- (i) μια περίληψη·
- (ii) η ονομασία του φορέα που διενήργησε τις μελέτες·
- (iii) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο, το οποίο περιλαμβάνει περιγραφή των μεθόδων, συσκευών και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν, στοιχεία ως προς τα είδη, τη φυλή ή το γένος των ζώων, τις κατηγορίες ζώων και την προέλευσή τους, ταυτοποίηση και αριθμό ζώων, τις συνθήκες κάτω από τις οποίες εκτράφηκαν και διατρέφονταν, αναφέροντας, μεταξύ άλλων, και αν ήταν απαλλαγμένα από προσδιορισμένους, παθογόνους παράγοντες ή/και προσδιορισμένα αντι σώματα, τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχαν στις ζωοτροφές, τη δόση, την οδό, το χρονοδιάγραμμα και τις ημερομηνίες χορηγήσεως και περιγραφή των στατιστικών μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν·
- (iv) στην περίπτωση ζώων-μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε εικονικό ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν (placebo) ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε θεραπεία·
- (v) στην περίπτωση ζώων που υποβλήθηκαν σε αγωγή και, αν ενδεικνύεται, εάν έλαβαν το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν δοκιμής ή άλλο εγκεκριμένο εντός της Ευρωπαϊκής Ένωσης ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν·
- (vi) 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 επιστημονικά, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συντάκτη· τα ανεπιθύτητα στοιχεία παρουσιάζονται σε μορφή τινάκων· για σκοπούς επεξήγησης και απεικόνισης, τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται από αναπαραγωγές στοιχείων καταγραφής, μικροφωτογραφίες, κ.λπ·
- (vii) η φύση, η συχνότητα και η διάρκεια των παρατηρηθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών·
- (viii) ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους της απόσυρσης·
- (ix) μια στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και οι διακυμάνσεις των στοιχείων·
- (x) η εμφάνιση και πορεία συνδράμουσας νόσου·
- (xi) κάθε λεπτομέρεια σχετικά με ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από το υπό μελέτη ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, η χορήγηση των οποίων ήταν αναγκαία κατά την πορεία της δοκιμής·
- (xii) μια αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, με συμπεράσματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

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

- (i) περίληψη·
- (ii) το όνομα, τη διεύθυνση, το λειτουργήμα και τα προσόντα του ασχοληθέντος ερευνητή·
- (iii) 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)·
- (iv) λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου δοκιμής, με μια περιγραφή των μεθόδων, συσκευών και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν, στοιχεία για την οδό και το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, τις κατηγορίες των ζώων, τη διάρκεια της παρατήρησής, την ορολογική ανταπόκριση και άλλες έρευνες που έγιναν στα ζώα μετά τη χορήγηση·
- (v) στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε εικονικό ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν (placebo) ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε θεραπεία·
- (vi) ταυτοποίηση των υποβληθέντων σε αγωγή ζώων και των ζώων-μαρτύρων (συλλογική ή ατομική, κατά

- περίπτωση), όπως είδος, φυλή ή γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση·
- (vii) σύντομη περιγραφή της μεθόδου εκτροφής και διατροφής, αναφέροντας τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχαν οι ζωοτροφές·
 - (viii) όλα τα στοιχεία για παρατηρήσεις, αποδόσεις και αποτελέσματα, με μέσους όρους και τυπική απόκλιση όταν οι μετρήσεις διεξήχθησαν σε συγκεκριμένα ζώα, πρέπει να παρέχονται αποκρίσια για αυτά τα συγκεκριμένα ζώα·
 - (ix) 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 ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος· οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται πρέπει να προσδιορίζονται και να επεξηγείται η σημαντικότητα τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα·
 - (x) επίδραση στην απόδοση των ζώων, όπως ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική ικανότητα·
 - (xi) ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρώιμα από τις δοκιμές και οι λόγοι για την απόσυρση αυτή·
 - (xii) η φύση, η συχνότητα και η διάρκεια παρατηρηθέντων ανεπιθύμητων ενεργειών·
 - (xiii) η εμφάνιση και η πορεία τυχόν συνδράμουσας νόσου·
- (xiv) κάθε λεπτομέρεια σχετική με τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, εκτός από το υπό μελέτη ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως και λεπτομέρειες για τυχόν αλληλεπιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί·
- (xv) μια αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, με συμπεράσματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

E. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

140. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στην περίληψη που αναφέρεται στο Μέρος I πρέπει να παρατίθενται λεπτομερώς και να παρέχονται και αντίγραφα.

ΤΙΤΛΟΣ III: ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ, ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΑ ΟΠΟΙΑ ΕΦΑΡΜΟΖΟΝΤΑΙ ΤΑ ΑΡΘΡΑ 11, 12, 13, 16(4), 19 ΚΑΙ/Η Η ΠΡΩΤΗ ΕΠΙΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΑΡΘΡΟΥ 10(6)(i) ΤΟΥ ΝΟΜΟΥ

141.1 Γενόσημα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα:

141.1.1 Οι αιτήσεις που υποβάλλονται δυνάμει των άρθρων 11 και 12 του Νόμου (γενόσημα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα) πρέπει να περιέχουν τα στοιχεία που αναφέρονται στα Μέρη I και II του Τίτλου I των παρόντων Κανονισμών, μαζί με εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου και τα στοιχεία που καταδεικνύουν ότι το γενόσημο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακευτική μορφή, όπως το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, καθώς και τα στοιχεία που καταδεικνύουν τη βιο-ισοδυναμία με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς. Εάν το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς είναι βιολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να πληρούνται οι διατάξεις του σημείου 141.2 για τα παρεμφερή βιολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

141.1.2 Για τα γενόσημα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι λεπτομέρειες και κριτικές περιλήψεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα επικεντρώνονται ειδικότερα στα ακόλουθα στοιχεία:

- (i) τους λόγους για τον ισχυρισμό της ουσιαστικής ομοιότητας·
- (ii) τη σύνοψη των προσμίξεων που περιέχονται σε παρτίδες της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) καθώς και του τελικού γενόσημου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος (και, όπου χρειάζεται, τα προϊόντα αποσύνθεσης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης) όπως προτείνονται για χρήση στο γενόσημο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία, μαζί με μια αξιολόγηση αυτών των προσμίξεων·
- (iii) την αξιολόγηση των μελετών βιο-ισοδυναμίας ή την αιτιολόγηση του γεγονότος ότι οι μελέτες δεν πραγματοποιήθηκαν με παραπομπή στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές·
- (iv) κατά περίπτωση, ο αιτητής παρέχει συμπληρωματικά στοιχεία για να αποδείξει την ισοδυναμία των ιδιοτήτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της αντίστοιχης αδειοδοτημένης δραστικής ουσίας· στα στοιχεία αυτά πρέπει να 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 ασφάλειας/αποτελεσματικότητας.

141.1.3 Κάθε ισχυρισμός στη συνοπτική περιγραφή των χαρακτηριστικών του γενόσημου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που δεν είναι γνωστός ή δεν αποδεικνύεται από τις ιδιότητες του γενόσημου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή /και τη θεραπευτική ομάδα του, εξετάζεται στις μη κλινικές/κλινικές επισκοπήσεις/συνόψεις και τεκμηριώνεται με δημοσιευμένη βιβλιογραφία ή/και συμπληρωματικές μελέτες.

141.1.4 Για γενόσημα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που προορίζονται για χορήγηση μέσω ενδομυϊκής, υποδόριας ή διαδερμικής οδού, παρέχονται τα ακόλουθα συμπληρωματικά στοιχεία:

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

141.2 Παρεμφερή βιολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα:

141.2.1 Σύμφωνα με το άρθρο 12(6) του Νόμου, εάν ένα βιολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν το οποίο είναι παρεμφερές με βιολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς δεν πληροί τους όρους που αναφέρονται στον ορισμό για τα γενόσημα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, οι πληροφορίες που παρέχονται δεν περιορίζονται στα Μέρη I και II (φαρμακολογικά, χημικά και βιολογικά στοιχεία), αλλά συμπληρώνονται με στοιχεία σχετικά με τη βιο-ισοδυναμία και τη βιοδιαθεσιμότητα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, πρέπει να παρέχονται επιπρόσθετα στοιχεία ιδίως σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του παρεμφερούς βιολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, ως εξής:

- (i) ο τύπος και ο όγκος των συμπληρωματικών στοιχείων (δηλαδή τοξικολογικών και άλλων μελετών ασφαλείας και κατάλληλων κλινικών μελετών) καθορίζεται, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τις σχετικές επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές·
- (ii) λόγω της πολυμορφίας των βιολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων καθορίζει τις αναγκαίες μελέτες που προβλέπονται στα Μέρη III και IV, λαμβάνοντας υπόψη τα ειδικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε επιμέρους παρεμφερούς βιολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

141.2.2 Οι γενικές αρχές που πρέπει να εφαρμόζονται προβλέπονται στις κατευθυντήριες γραμμές που εκδίδει ο Οργανισμός, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά του εν λόγω βιολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Εάν το βιολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν αναφοράς, έχει περισσότερες από μία ενδείξεις, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του βιολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος για το οποίο υπάρχουν ισχυρισμοί ότι είναι παρεμφερές πρέπει να αιτιολογείται ή, αν χρειάζεται, αποδεικνύεται ξεχωριστά για κάθε μία από τις ισχυριζόμενες ενδείξεις.

141.3 Καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση:

(α) Για κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, των οποίων η δραστική ουσία ή ουσίες έχουν καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση, όπως αναφέρεται στο άρθρο 13 του Νόμου, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας, ισχύουν οι ακόλουθες ειδικές διατάξεις:

(β) Ο αιτητής υποβάλλει τα Μέρη I και II του Τίτλου I.

(γ) Για τα Μέρη III και IV, όλες οι πτυχές της ασφαλείας και αποτελεσματικότητας εξετάζονται από αναλυτική επιστημονική βιβλιογραφία.

(δ) Οι ακόλουθες ειδικές διατάξεις εφαρμόζονται για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης κτηνιατρικής χρήσης:

141.3.1 Οι ακόλουθοι παράγοντες λαμβάνονται υπόψη για να τεκμηριωθεί η καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων:

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

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

141.3.2 Η τεκμηρίωση που υποβάλλεται από τον αιτητή πρέπει να καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης της ασφαλείας και/ή της αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος για την προτεινόμενη ένδειξη των ειδών ζώων προορισμού με τη χρήση της προτεινόμενης οδού χορήγησης και της δόσολογίας. 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. Όλα τα έγγραφα τεκμηρίωσης, τόσο ευνοϊκά όσο και δυσμενή, πρέπει να κοινοποιούνται. Όσον αφορά τις διατάξεις για την καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταστεί σαφές ότι οι βιβλιογραφικές παραπομπές σε άλλες πηγές στοιχείων, όπως μελέτες μετά την κυκλοφορία στην αγορά και επιδημιολογικές μελέτες, κ.λπ., και όχι απλώς τα στοιχεία σχετικά με δοκιμές και δοκιμασίες, μπορούν να χρησιμεύσουν ως έγκυρα αποδεικτικά στοιχεία της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος εάν μια αίτηση εξηγήσει και αιτιολογήσει ικανοποιητικά τη χρήση αυτών των πηγών πληροφοριών.

141.3.3 Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε τυχόν ελλείψεις πληροφοριών και να παρέχεται αιτιολογία για σκοπούς απόδειξης ότι ένα αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας ή /και αποτελεσματικότητας υποστηρίζεται, ακόμη και αν λείπουν ορισμένες μελέτες.

141.3.4 Οι λεπτομερείς και κριτικές περιλήψεις σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα πρέπει να εξηγούν την καταλληλότητα των στοιχείων που υποβάλλονται, τα οποία αφορούν ένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν διαφορετικό από το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία στην αγορά. Πρέπει να διατυπώνεται κρίση σχετικά με το εάν το εξεταζόμενο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να θεωρηθεί παρόμοιο με το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση άδειας κυκλοφορίας, ανεξάρτητα από τις υπάρχουσες διαφορές.

141.3.5 Η μετά την κυκλοφορία στην αγορά εμπειρία σχετικά με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά έχει ιδιαίτερη σημασία και ο αιτητής πρέπει να δίδει ιδιαίτερη έμφαση στο ζήτημα αυτό.

141.4 Συνδυασμός κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων:

141.4.1 Για αιτήσεις έκδοσης άδειας κυκλοφορίας, στις οποίες εφαρμόζονται οι διατάξεις της πρώτης επιφύλαξης του άρθρου 10(β)(i) του Νόμου, πρέπει να υποβάλλεται φάκελος που περιέχει τα Μέρη I, II, III και IV για τη σύνθεση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. 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 κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν σταθερού συνδυασμού, μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλη αιτιολόγηση για την παράλειψη στοιχείων σχετικά με το συνδυασμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων και για την αποφυγή άσκοπων δοκιμών σε ζώα, εκτός αν υπάρχουν υποψίες αλληλεπίδρασης με συνέπεια την αύξηση της τοξικότητας. Κατά περίπτωση, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους τόπους παρασκευής και την αξιολόγηση ασφάλειας αυτοφυίων παραγόντων.

141.5 Αιτήσεις ενημερωμένης συναίνεσης:

141.5.1 Οι αιτήσεις έκδοσης άδειας κυκλοφορίας, στις οποίες εφαρμόζονται οι διατάξεις του άρθρου 19 του Νόμου, πρέπει να περιέχουν τα στοιχεία που περιγράφονται στο Μέρος I του Τίτλου I, υπό την προϋπόθεση ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας για το πρωτότυπο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν έχει δώσει τη συγκατάθεσή του στον αιτητή να αναφέρεται στο περιεχόμενο των Μερών II, III και IV του φακέλου του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Στην περίπτωση αυτή, δεν χρειάζεται να υποβληθούν λεπτομερείς και κριτικές περιλήψεις σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

141.6 Τελεμνήωση για αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις:

141.6.1 Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγηθεί συνοδευόμενη από ορισμένες υποχρεώσεις που απαιτούν από τον αιτητή να εισάγει συγκεκριμένες διαδικασίες, ιδίως όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, όταν, όπως προβλέπεται στο άρθρο 16(14) του Νόμου, ο αιτητής μπορεί να αποδείξει ότι είναι σε θέση να υποβάλει περιεκτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

141.6.2 Ο προσδιορισμός των ουσιαστικών απαιτήσεων για όλες τις αιτήσεις που αναφέρονται στο σημείο 141.6.1 πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που καθορίζει ο Οργανισμός.

141.7 Μεικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας:

141.7.1 Οι μεικτές αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας είναι αιτήσεις, στις οποίες τα Μέρη III ή/και IV του φακέλου αποτελούνται από μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που διενεργήθηκαν από τον αιτητή καθώς και βιβλιογραφικές παραπομπές. Όλα τα άλλα μέρη είναι σύμφωνα με τη δομή που περιγράφεται στο Μέρος I του Τίτλου I. Το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων αποδέχεται την προτεινόμενη μορφή που υποβάλλει ο αιτητής, κρίνοντας κατά περίπτωση.

ΤΙΤΛΟΣ IV: ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

142. Ο παρών Τίτλος καθορίζει ειδικές διατάξεις για τα ταυτοποιημένα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα σε σχέση με τη φύση των δραστικών ουσιών που περιέχουν.

ΜΕΡΟΣ I: ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

A. ΚΥΡΙΟ ΑΡΧΕΙΟ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

143. Για συγκεκριμένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και κατά παρέκκλιση των διατάξεων των σημείων 92, 93 και 94 του Μέρους II του Τίτλου II που αφορούν τις δραστικές ουσίες, εισάγεται η έννοια του κύριου αρχείου αντιγόνου εμβολίου.

144. «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 φαρμακευτικού προϊόντος. Το ανεξάρτητο τμήμα μπορεί να είναι κοινό για ένα ή περισσότερα μονοσθενή ή/και συνδυασμένα εμβόλια που υποβάλλονται από τον ίδιο αιτητή ή κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

145. Η υποβολή και η αξιολόγηση του κύριου αρχείου αντιγόνου εμβολίου γίνεται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που καθορίζει ο Οργανισμός. Η διαδικασία για την υποβολή και την αξιολόγηση του κύριου αρχείου αντιγόνου εμβολίου ακολουθεί τις οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή με τίτλο «Κανόνες που διέπουν τα φαρμακευτικά προϊόντα στην Ευρωπαϊκή Ένωση», τόμος 6B, ανακοίνωση για τους αιτητές.

B. ΦΑΚΕΛΟΣ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

146. Για ορισμένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (αφθώδης πυρετός, γρίπη των πτηνών και καταρροϊκός πυρετός των προβάτων) και κατά παρέκκλιση των διατάξεων των σημείων 92, 93 και 94 του Μέρους II του Τίτλου II που αφορούν τις δραστικές ουσίες, εισάγεται η έννοια του φακέλου πολλαπλών στελεχών.

147. «Φάκελος πολλαπλών στελεχών» σημαίνει τον επιμέρους φάκελο που περιέχει τα σχετικά στοιχεία για μια ενιαία και ενδελεχή επιστημονική αξιολόγηση των διαφόρων εκδόχων στελεχών ή συνδυασμών στελεχών που επιτρέπουν την έγκριση εμβολίων ενάντια σε μεταβλητούς από πλευράς αντιγόνου ιούς.

148. Η υποβολή και η αξιολόγηση του φακέλου πολλαπλών στελεχών γίνεται σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που καθορίζει ο Οργανισμός. 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 αιτητές.

ΜΕΡΟΣ II: ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ

149. Το παρόν Μέρος καθορίζει ειδικές διατάξεις για την εφαρμογή των διατάξεων των Μερών II και III του Τίτλου I στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

150. Οι διατάξεις του Μέρους II του Τίτλου I εφαρμόζονται στα έγγραφα που υποβάλλονται, σύμφωνα με τις διατάξεις των εδαφίων (1) και (2) του άρθρου 24 του Νόμου, στην ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρισης που προβλέπεται στα άρθρα 23(1) και 25(4) του Νόμου καθώς και στα έγγραφα για την άδεια κυκλοφορίας των λοιπών ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που αναφέρονται στο άρθρο 24(4) του Νόμου, με τις ακόλουθες διαφοροποιήσεις:

150.α) Ορολογία:

150.α).1 Η λατινική ονομασία της ομοιοπαθητικής πηγής που περιγράφεται στο φάκελο αίτησης για έκδοση άδειας 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 παρέχεται (-ονται) η (οι) παραδοσιακή(-ές) ονομασία(-ες) που χρησιμοποιείται (-ούνται) σε κάθε κράτος μέλος.

150.β) Έλεγχος των αρχικών υλικών:

150.β).1 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 φαρμακευτικό προϊόν, τα οποία συνοδεύουν την αίτηση, πρέπει να συμπληρώνονται με πρόσθετα στοιχεία σχετικά με την ομοιοπαθητική πηγή.

150.β).2 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 αραιώση που πρέπει να ενσωματωθεί στο τελικό ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Εάν υπάρχει τοξικό συστατικό, αυτό πρέπει να ελέγχεται, εάν είναι δυνατό, στην τελική αραιώση. Ωστόσο, εάν αυτό δεν είναι δυνατό λόγω της υψηλής αραιώσης, το τοξικό συστατικό ελέγχεται κανονικά σε νωρίτερο στάδιο. Κάθε βαθμίδα της διεργασίας παρασκευής, από τα αρχικά υλικά μέχρι και την τελική αραιώση που πρέπει να ενσωματωθεί στο τελικό ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, πρέπει να περιγράφεται πλήρως.

150.β).3 Εάν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραιώσης 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.

150.γ) Δοκιμές ελέγχου του τελικού ομοιοπαθητικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος:

150.γ).1 Οι γενικές απαιτήσεις για τον έλεγχο ποιότητας ισχύουν και για τα τελικά ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα. Κάθε εξαίρεση πρέπει να αιτιολογείται δεόντως από τον αιτητή.

150.γ).2 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. Για παράδειγμα, λόγω της αραιώσής τους στο τελικό ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, η ποιότητα πρέπει να αποδεικνύεται με την πλήρη επικύρωση της διεργασίας παρασκευής και αραιώσης.

150.δ) Δοκιμές σταθερότητας:

150.δ).1 Η σταθερότητα του τελικού ομοιοπαθητικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αποδεικνύεται. Τα δεδομένα σταθερότητας από τις ομοιοπαθητικές πηγές μπορούν γενικά να μεταφερθούν στις αραιώσεις/συμπυκνώσεις που προέρχονται από αυτές. Εάν δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή ο ποσοτικός προσδιορισμός της δραστικής ουσίας, λόγω του βαθμού αραιώσης, μπορούν να ληφθούν υπόψη τα δεδομένα σταθερότητας της φαρμακευτικής μορφής.

151.1 Οι διατάξεις του Μέρους III του Τίτλου I εφαρμόζονται στην ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρισης που προβλέπεται στα άρθρα 23(1) και 25(4) του Νόμου, χωρίς επηρεασμό των διατάξεων του κανονισμού ΕΚ/470/2009 αναφορικά με τις ουσίες που περιλαμβάνονται σε ομοιοπαθητικές πηγές που προορίζονται για χορήγηση σε είδη ζώων παραγωγής τροφίμων.

151.2 Τυχόν ελλείψεις πληροφορίες πρέπει να αιτιολογούνται. Πρέπει, για παράδειγμα, να αιτιολογείται ο λόγος για τον οποίο μπορεί να στηριχθεί η απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας, ακόμη και αν λείπουν ορισμένες μελέτες.