

Ε.Ε. Παρ. III(I)  
Αρ. 4092, 31.3.2006

Κ.Δ.Π. 134/2006

**Αριθμός 134**

Οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2006, οι οποίοι εκδόθηκαν από το Υπουργικό Συμβούλιο με βάση το άρθρο 104(2)(β) του περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμου, 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 το Ν. 227 του 1990).

**Ο ΠΕΡΙ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ  
(ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ, ΕΓΓΡΑΦΗ, ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ, ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ,  
ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ) ΝΟΜΟΣ**

Κανονισμοί με βάση το άρθρο 104(2)(β)

Για σκοπούς εναρμόνισης με το Παράρτημα Ι της πράξης της Ευρωπαϊκής Κοινότητας με τίτλο -

Επίσημη  
Εφημερίδα της  
Ε.Ε.: L311,  
28.11.2001, σ.1  
L136, 30.4.2004,  
σ.58.

«Οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 6<sup>ης</sup> Νοεμβρίου 2001, περί Κοινοτικού Κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα», ως έχει τροποποιηθεί τελευταία με την Οδηγία 2004/28/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 31<sup>ης</sup> Μαρτίου 2004 για την τροποποίηση της Οδηγίας 2001/82/ΕΚ περί του Κοινοτικού Κώδικος για τα Κτηνιατρικά Φάρμακα.

10(I) του 2006.

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 του περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή, Χορήγηση και Χρήση) Νόμου εκδίδει τους ακόλουθους Κανονισμούς:

Συνοπτικός  
τίτλος.

1. Οι παρόντες Κανονισμοί θα αναφέρονται ως οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2006.

Ερμηνεία.

2.-(1) Στους παρόντες Κανονισμούς, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια -

«Νόμος» σημαίνει τον περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Έλεγχος Ποιότητας, Εγγραφή, Κυκλοφορία, Παρασκευή και Χρήση) Νόμο του 2006

«κατευθυντήριες οδηγίες» σημαίνει τις οδηγίες στους υποβάλλοντες αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα στον τόμο V που πιλοφορείται «Κτηνιατρικά φάρμακα».

(2) Οποιοδήποτε άλλοι όροι περιέχονται στους παρόντες Κανονισμούς και δεν τυχάνουν καθορισμού σ'αυτούς έχουν την έννοια που αποδίδεται στους όρους αυτούς από το Νόμο.

Πεδίο  
εφαρμογής.  
Παράρτημα,  
Τίτλος I.

3.-(1) Οι διατάξεις του Τίτλου I του Παραρτήματος εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, εξαιρουμένων των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Παράρτημα,  
Τίτλος II.

(2) Οι διατάξεις του Τίτλου II του Παραρτήματος εφαρμόζονται στα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

Παρουσίαση και  
περιεχόμενο  
πληροφοριακών  
στοιχείων και  
εγγράφων.  
Παράρτημα.

4.-(1) Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 10 και το εδάφιο (1) του άρθρου 12 του Νόμου υποβάλλονται σύμφωνα με τις προϋποθέσεις που καθορίζονται στο Παράρτημα, λαμβανομένων υπόψη των κατευθυντήριων οδηγιών.

(2) Κατά τη σύνταξη του φακέλου της αίτησης για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, ο αιτητής λαμβάνει υπόψη τις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, που

δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Κοινότητα.

(3) Στην αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνεται κάθε πληροφορία που έχει σχέση με την αξιολόγηση του εξεταζόμενου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, είτε αυτή είναι ευνοϊκή, είτε είναι δυσμενής για το προϊόν. Ιδιαίτερα, παρέχεται κάθε λεπτομέρεια σχετική με οποιοδήποτε έλεγχο ή δοκιμή του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που δεν έχει ολοκληρωθεί ή που εγκαταλείφθηκε. Επιπλέον, μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με την εκτίμηση της σχέσεως ωφέλειας κινδύνου και που δεν περιλαμβάνεται στην αρχική αίτηση, κοινοποιείται αμέσως στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων.

Πειράματα σε ζώα.

30(I) του 1995

115(I) του 2000

133(I) του 2005.

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

Κατάργηση.  
Επίσημη  
Εφημερίδα,  
Παράρτημα  
Τρίτο(I):  
26.4.2002.

6. Με την έναρξη της ισχύος των παρόντων Κανονισμών, οι περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Παρουσίαση και Περιεχόμενο Αίτησης Έκδοσης Άδειας Κυκλοφορίας) Κανονισμοί του 2002 καταργούνται.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ  
(Κανονισμοί 3 και 4)**

**ΤΙΤΛΟΣ Ι**

**ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ  
ΕΞΑΙΡΟΥΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ  
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ**

**ΜΕΡΟΣ Ι**

**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ**

**A. ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

1. Για τον προσδιορισμό της ταυτότητας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, που αποτελεί αντικείμενο της αίτησης, πρέπει να παρέχονται με την ονομασία του, και η ονομασία του ή των δραστικών συστατικών του μαζί με την ισχύ και φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και τον τρόπο χορήγησης και με περιγραφή της τελικής παρουσίασης για την πώληση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

2. Επίσης, πρέπει να παρέχονται το όνομα και η διεύθυνση του αιτητή, το όνομα και η διεύθυνση των παρασκευαστών και των τόπων για τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή των δραστικών συστατικών) και, όπου αρμόζει, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

3. 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.

4. Στα διοικητικά στοιχεία πρέπει να επισυνάπτονται αντίγραφα της άδειας παρασκευής όπως ορίζονται στο άρθρο 61 του Νόμου, κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των συνοπτικών περιγραφών των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 14 του Νόμου όπως έχουν εγκριθεί από κράτη-μέλη και κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση προς έγκριση.

**B. ΣΥΝΟΠΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

2. Επιπρόσθετα, ο αιτητής πρέπει να υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, εφόσον είναι αναγκαίο.

## Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

1. Η έκθεση του εμπειρογνώμονα, η οποία υποβάλλεται δυνάμει των διατάξεων των εδαφίων (2) και (3) του άρθρου 15 του Νόμου, καθορίζει την τεκμηρίωση από πλευράς αναλύσεως, την φαρμακοτοξικολογική τεκμηρίωση, την τεκμηρίωση σχετικά με τα κατάλοιπα και την κλινική τεκμηρίωση.

2. Η έκθεση του εμπειρογνώμονα, η οποία υποβάλλεται δυνάμει των διατάξεων των εδαφίων (2) και (3) του άρθρου 15 του Νόμου, πρέπει να περιλαμβάνει κριτική αξιολόγηση των δοκιμών ή πειραμάτων, που πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τους παρόντες Κανονισμούς και να προβάλλει όλα τα σχετικά με την αξιολόγηση αυτής στοιχεία. Πρέπει να συντάσσεται με τρόπο ώστε ο αναγνώστης να κατανοεί σαφώς την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος. Απλή πραγματολογική περίληψη δεν είναι επαρκής.

3. Όλα τα σημαντικά δεδομένα πρέπει να παρατίθενται συνοπτικά σε παράρτημα της έκθεσης του εμπειρογνώμονα και, όπου είναι δυνατόν, πρέπει να επισυνάπτονται πίνακες ή διαγράμματα. Οι εκθέσεις των εμπειρογνομόνων και οι περιλήψεις πρέπει να περιέχουν ακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην κυρίως τεκμηρίωση.

4. Κάθε έκθεση εμπειρογνώμονα συντάσσεται από εμπειρογνώμονα που διαθέτει τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Πρέπει να φέρει την υπογραφή του εμπειρογνώμονα, την ημερομηνία και να συνοδεύεται από σύντομη περίληψη των στοιχείων που αφορούν την εκπαίδευση, την κατάρτιση και την επαγγελματική πείρα του εμπειρογνώμονα. Πρέπει να δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτητή.

## ΜΕΡΟΣ II

### ΑΝΑΛΥΤΙΚΟΙ (ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΟΙ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ, Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ) ΕΛΕΓΧΟΙ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ ΕΞΑΙΡΟΥΜΕΝΩΝ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΙΟΝΤΩΝ

Όλες οι διαδικασίες ελέγχου πρέπει να λαμβάνουν υπόψη την αντίστοιχη πρόοδο της επιστήμης και να είναι διαδικασίες των οποίων η καταλληλότητα έχει αξιολογηθεί. Πρέπει δε να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησής τους.

Οι διαδικασίες ελέγχου πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς ώστε να δύναται να αναπαράγονται κατά τους ελέγχους που διενεργούνται κατόπιν αίτησης του Συμβουλίου Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων. Ο ειδικός εξοπλισμός που πιθανόν χρησιμοποιείται πρέπει να αποτελεί αντικείμενο επιτακτικής περιγραφής, συνοδευόμενης ενδεχομένως από διάγραμμα. Η ποιοτική σύνθεση των εργαστηριακών αντιδραστηρίων πρέπει να συμπληρώνεται, εφόσον είναι αναγκαίο, με τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι μέθοδοι ελέγχου περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία κράτους-μέλους, η ανωτέρω περιγραφή δύναται να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποία.

## **A. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ**

Η παρουσίαση και το περιεχόμενο των πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων που συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση αδείας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις του εδαφίου (6) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να συνάδουν με τους ακόλουθους κανόνες:

### **1. Ποιοτικά στοιχεία:**

Ως "ποιοτικά στοιχεία" όλων των συστατικών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να νοείται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή:

- (i) του ή των δραστικών συστατικών·
- (ii) του ή των συστατικών του εκδόχου, ανεξαρτήτως φύσης και ποσότητας που έχει χρησιμοποιηθεί, περιλαμβανομένων των χρωστικών υλών, των συντηρητικών, των βοηθητικών μέσων, των σταθεροποιητικών, των πυκνωτικών, των γαλακτοματοποιητών, των διορθωτικών της γεύσης, των αρωματικών ουσιών κλπ·
- (iii) των συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος της φαρμακοτεχνικής μορφής που προορίζονται για κατάποση, ή γενικά που χορηγούνται στα ζώα, όπως κάψουλες ή κάψουλες από ζελατίνα, όστιες, περιβλήματα υποθέτων, κλπ.

Τα στοιχεία αυτά πρέπει να συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και ενδεχομένως τον τρόπο κλεισίματός της, καθώς και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα που συνοδεύουν το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν και με τη βοήθεια των οποίων θα χρησιμοποιηθεί το προϊόν.

2. Με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων της παραγράφου (γ) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 του Νόμου, ως "συνήθεις όροι", που προορίζονται για την περιγραφή των συστατικών του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει να νοούνται:

- (i) Για τα προϊόντα που παρατίθενται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στην εθνική φαρμακοποία ενός των κρατών-μελών, υποχρεωτικά η κύρια ονομασία του τίτλου της σχετικής μονογραφίας (monograph), με αναφορά στην οικεία φαρμακοποία·

Επίσημη  
Εφημερίδα  
Παράρτημα  
Τρίτο (I):  
31.3.2006.

- (ii) για τα λοιπά προϊόντα, η διεθνής κοινή ονομασία που έχει υποδειχθεί από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, η οποία μπορεί να συνοδεύεται από άλλη κοινή ονομασία ή, ελλείψει αυτής, από την ακριβή επιστημονική ονομασία. Τα προϊόντα που στερούνται κοινής διεθνούς ονομασίας ή ακριβούς επιστημονικής ονομασίας, προσδιορίζονται με περιγραφή της προέλευσης και του τρόπου παρασκευής τους, που συμπληρώνεται, όπου αρμόζει, με κάθε χρήσιμη λεπτομέρεια
- (iii) για τις χρωστικές ύλες, ο χαρακτηρισμός με τον κώδικα "E", σύμφωνα με τις διατάξεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών.

### 3. Ποσοτικά στοιχεία:

- 3.1 Για την παροχή ποσοτικών στοιχείων για όλα τα δραστικά συστατικά των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, πρέπει, ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται, για κάθε δραστικό συστατικό, η μάζα ή οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας, είτε ανά μονάδα λήψης, είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν χημικά. Σε περίπτωση που η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει καθορίσει 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.

Κάθε φορά που αυτό είναι δυνατό, πρέπει να αναφέρεται η βιολογική δραστηριότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Η πληροφορία αυτή πρέπει να συμπληρώνεται:

- (i) Για ενέσιμα παρασκευάσματα, με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικού συστατικού που περιέχεται στην στοιχειώδη συσκευασία μιας δόσης, 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 δραστικού συστατικού που περιέχεται στον αριθμό των σταγόνων ανά χιλιοστόλιτρο ή ανά γραμμάριο του προϊόντος.
- (iii) για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα παρασκευάσματα κοκκώδους μορφής και τις άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται σε δόσεις μετρημένες σε μάζα ή μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρημένη δόση,

- 3.2 Τα δραστικά συστατικά υπό μορφή ενώσεων ή παραγώγων, πρέπει να προσδιορίζονται ποσοτικά με τη συνολική τους μάζα και, εφόσον αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.
- 3.3 Για τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν δραστικό συστατικό το οποίο αποτελεί αντικείμενο αίτησης για έκδοση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά στη Δημοκρατία, η δήλωση ποσότητας ενός δραστικού συστατικού το οποίο είναι άλας ή ένυδρη ουσία (hydrate) πρέπει να εκφράζεται συστηματικά ως μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Η ποσοτική σύνθεση όσον αφορά το ανωτέρω δραστικό συστατικό, πρέπει να εκφράζεται κατά τον ίδιο τρόπο, στην περίπτωση που κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν έχει ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας σε κράτος-μέλος και αποτελεί αντικείμενο αίτησης για έκδοση άδειας κυκλοφορίας στη Δημοκρατία.

#### 4. Ανάπτυξη φαρμακευτικών μορφών :

Η επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών και του περιέκτη καθώς και ο επιδιωκόμενος ρόλος των εκδόχων στο τελικό προϊόν πρέπει να αιτιολογούνται και να τεκμηριώνονται με επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη των φαρμακευτικών μορφών· πρέπει επίσης να επισημαίνεται και να αιτιολογείται η τυχόν ύπαρξη δοσολογικής υπέρβασης.

### B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

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

Η πιο πάνω περιγραφή πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- (α) Αναφορά των διαφόρων σταδίων της παρασκευής που επιτρέπει να εκτιμηθεί αν οι μέθοδοι που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη φαρμακευτική διαμόρφωση, ενδεχομένως να έχουν προκαλέσει αλλοίωση των συστατικών,
- (β) σε περίπτωση συνεχούς παρασκευής, όλα τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τα μέτρα που λαμβάνονται για την ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,
- (γ) τη σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδας παρασκευής με δήλωση της ποσότητας όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται· οι ποσότητες, εν τούτοις, των εκδόχων είναι δυνατόν να παρέχονται κατά προσέγγιση, κατά το μέτρο που επιβάλλει η φαρμακευτική μορφή. Πρέπει να γίνεται αναφορά των ουσιών που εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παρασκευής· οποιαδήποτε υπέρβαση δοσολογίας πρέπει να αναφέρεται και να αιτιολογείται,



- (δ) τον προσδιορισμό των σταδίων της παρασκευής στα οποία πραγματοποιείται δειγματοληψία με σκοπό τον έλεγχο κατά τη διάρκεια της παρασκευής, όσες φορές προκύπτει από τα λοιπά στοιχεία του φακέλου ότι αυτές είναι αναγκαίες για τον έλεγχο της ποιότητας του τελικού προϊόντος,
- (ε) πειραματικές μελέτες για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της διαδικασίας παρασκευής στις περιπτώσεις όπου δε χρησιμοποιείται πρότυπη μέθοδος βιομηχανικής παρασκευής ή στις περιπτώσεις όπου η μέθοδος παρασκευής έχει εξαιρετική σημασία για το προϊόν,
- (στ) για τα αποστειρωμένα προϊόντα, λεπτομέρειες σχετικά με τις διαδικασίες αποστείρωσης και/ή τις ασηπτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν.

### Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

1. Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια:

“πρώτες ύλες” σημαίνει όλα τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και, αν είναι ανάγκη, τον περιέκτη καθώς αυτά αναφέρονται ανωτέρω στο τμήμα Α, σημείο 1 ανωτέρω.

Σε περίπτωση που:

- (α) Ένα δραστικό συστατικό που δεν περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία κράτους-μέλους, ή
- (β) ένα δραστικό συστατικό που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην φαρμακοποιία κράτους-μέλους και παρασκευάζεται με μια μέθοδο η οποία ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποιίας και για το οποίο η μονογραφία δεν επιτρέπει τη διεξαγωγή ικανοποιητικού ποιοτικού ελέγχου,

ο αιτητής μπορεί να φροντίσει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου βιομηχανικής παρασκευής, τα στοιχεία ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής και της διαδικασίας για την αξιολόγηση της καταλληλότητας της μεθόδου, να παρέχονται απευθείας στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων από τον παρασκευαστή του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή όμως, ο παρασκευαστής πρέπει να παρέχει στον αιτητή όλα τα αναγκαία στοιχεία που θα του επιτρέψουν να αναλάβει τις ευθύνες του για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Ο παρασκευαστής δεσμεύεται γραπτώς έναντι του αιτητή να εξασφαλίσει ομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων παρτίδων και να μην τροποποιήσει τη διαδικασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει σχετικά τον αιτητή. Για μια τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και τα έγγραφα που, δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (η) και (θ) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 και του εδαφίου (1) του άρθρου 12 του Νόμου, πρέπει να συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίως για τα δραστικά συστατικά, οι οποίες αφορούν τον έλεγχο της ποιότητας όλων των συστατικών που έχουν χρησιμοποιηθεί. Η παρουσίαση και το περιεχόμενο των πληροφοριακών στοιχείων και των εγγράφων πρέπει να συνάδουν με τους ακόλουθους κανόνες:

#### 1.1 Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες:

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, επιβάλλονται για όλα τα παρατιθέμενα σ' αυτήν προϊόντα.

Για τα λοιπά προϊόντα, το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων δύναται να επιβάλλει για τις παρασκευές που πραγματοποιούνται στην επικράτειά της Δημοκρατίας, την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας.

Η συμφωνία των συστατικών με τις προδιαγραφές της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός από τα κράτη-μέλη αρκεί για την εφαρμογή των διατάξεων της παραγράφου (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου· στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων ανάλυσης δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή αναφορά στην υπ' αναφορά φαρμακοποιία.

Στην περίπτωση που μία πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους-μέλους έχει παρασκευασθεί σύμφωνα με τη μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις οι οποίες δεν ελέγχονται στη μονογραφία αυτής της φαρμακοποιίας, οι προσμείξεις αυτές πρέπει να δηλώνονται μαζί με την ένδειξη του ανωτάτου επιτρεπτού ορίου και να περιγράφεται κατάλληλη διαδικασία δοκιμών.

Οι χρωστικές ύλες πρέπει, σε κάθε περίπτωση να ανταποκρίνονται στις διατάξεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών.

Οι έλεγχοι ρουτίνας κάθε παρτίδας πρώτων υλών πρέπει να δηλώνονται κατά την αίτηση έκδοσης άδειας κυκλοφορίας· σε περίπτωση που γίνονται άλλοι έλεγχοι εκτός από αυτούς που αναφέρονται στην φαρμακοποιία, πρέπει να παρέχεται η απόδειξη ότι οι πρώτες ύλες ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.

Σε περίπτωση που μια προδιαγραφή μιας μονογραφίας (monograph) της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας κράτους-μέλους δεν αρκεί για να εξασφαλίζει την ποιότητα της ουσίας, το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων δύναται:

- (i) Να ζητήσει από τον αιτητή καταλληλότερες προδιαγραφές·
- (ii) να ενημερώνει σχετικά τις υπεύθυνες αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας· και
- (iii) να ζητά από τον αιτητή να παρέχει στις αρχές της φαρμακοποιίας αυτής λεπτομερή στοιχεία σχετικά με τις υποτιθέμενες ελλείψεις της μονογραφίας (monograph) καθώς και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

Σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιγράφεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία κράτους-μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η εφαρμογή μιας μονογραφίας (monograph) από φαρμακοποιία τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή, ο αιτητής υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας (monograph) συνοδευόμενο, εφόσον είναι αναγκαίο, από την αξιολόγηση καταλληλότητας των διαδικασιών ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και από μια μετάφραση, όπου αρμόζει.

#### 1.2 Πρώτες ύλες μη εγγεγραμμένες σε φαρμακοποιία:

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

- (α) Η ονομασία της ουσίας, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του τμήματος Α, σημείο 2, συμπληρώνεται με τα εμπορικά ή με τα επιστημονικά συνώνυμα,
- (β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο παρόμοιο εκείνου που χρησιμοποιείται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, συνοδεύεται από τις αναγκαίες διευκρινήσεις, ιδίως εφόσον είναι αναγκαίο σε ό,τι αφορά τη μοριακή δομή και πρέπει να συνοδεύεται από κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθετικής παρασκευής· προκειμένου περί ουσιών που δύνανται να προσδιοριστούν μόνο από τον τρόπο παρασκευής τους, η περιγραφή του τρόπου αυτού πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζεται μια ουσία σταθερή, τόσο ως προς τη σύνθεσή της, όσο και ως προς τις επενέργειές της,
- (γ) οι μέθοδοι προσδιορισμού της ταυτότητας δύνανται να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών, όπως εκείνες που έχουν χρησιμοποιηθεί κατά την ανάπτυξη του προϊόντος, και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διεξάγονται συνήθως,
- (δ) οι έλεγχοι καθαρότητας πρέπει να περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλέψιμων προσμείξεων, ιδίως εκείνων που δύνανται να έχουν επιβλαβή ενέργεια και, αν είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού ο οποίος αποτελεί το αντικείμενο της αίτησης, θα ήταν δυνατό να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή να διαταράξουν τα αναλυτικά

αποτελέσματα,

- (ε) ως προς τις σύνθετες ουσίες φυτικής ή ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσης, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περίπτωσης όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κυρίων συστατικών, και της περίπτωσης ουσιών που περιέχουν μία ή περισσότερες ομάδες ουσιών με ανάλογη δραστηριότητα, για τις οποίες δύναται να γίνει δεκτή μια συνολική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού,
- (στ) όταν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής προέλευσης πρέπει να περιγράφονται τα μέτρα για να εξασφαλιστεί η απουσία δυνητικών παθογόνων παραγόντων,
- (ζ) παρέχονται οι τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την εναποθήκευση της πρώτης ύλης και, εφόσον είναι αναγκαίο, το μέγιστο χρονικό διάστημα εναποθήκευσης πριν από τον επανέλεγχο.

1.3 Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να μεταβάλουν τη βιοδιαθεσιμότητα:

Οι κατωτέρω πληροφορίες σχετικά με τα δραστικά συστατικά, είτε αυτά περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες είτε όχι, παρέχονται ως στοιχεία της γενικής περιγραφής των δραστικών συστατικών, εφόσον η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμακευτικού προϊόντος εξαρτάται από αυτά:

- (α) Κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- (β) μέγεθος των κόκκων, ενδεχομένως μετά την κονιοποίηση,
- (γ) κατάσταση ενυδάτωσης,
- (δ) συντελεστή κατανομής ελαίου/ύδατος· το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων δύναται να ζητήσει επίσης τις τιμές pK και pH, αν θεωρεί ότι οι πληροφορίες αυτές είναι απαραίτητες:

Νοείται ότι, τα τρία πρώτα στοιχεία δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

2. Όπου για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, χρησιμοποιούνται υλικά όπως μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωικής προέλευσης, κύτταρα ή υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προέλευσης ή βιοτεχνολογικά κυτταρικά κατασκευάσματα, πρέπει να περιγράφεται και τεκμηριώνεται η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών.

Η περιγραφή των πρώτων υλών πρέπει να περιλαμβάνει τη στρατηγική της παρασκευής, τις διαδικασίες καθαρισμού/αδρανοποίησης με την αξιολόγηση της καταλληλότητάς τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, ασφάλειας και ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος,

2.1 Στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα κυτταρικά χαρακτηριστικά παραμένουν αμετάβλητα στο επίπεδο που είχαν κατά την παρασκευή και μετέπειτα,

2.2. Υλικά σποράς, τράπεζες κυττάρων, σύνολα ορού ή και άλλα υλικά βιολογικής προέλευσης και, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά εκκίνησης από τα οποία παράγονται, πρέπει να ελέγχονται όσον αφορά τους τυχαίους παράγοντες.

Στην περίπτωση που η παρουσία τυχαίων δυνητικά παθογόνων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, η πρώτη ύλη χρησιμοποιείται μόνο εφόσον η περαιτέρω επεξεργασία εξασφαλίζει την απομάκρυνση και/ή αδρανοποίησή τους και αυτό πρέπει να αξιολογείται.

#### **Δ. ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΝ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΖΩΙΚΩΝ ΣΠΟΓΓΩΔΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΩΝ.**

Ο αιτητής οφείλει να αποδεικνύει ότι το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σύμφωνα με τις δημοσιευμένες από την Επιτροπή στον τόμο 7 της έκδοσης της «Οι κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα» κατευθύνσεις για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης, μέσω των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, των παραγόντων που προκαλούν τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των ζώων και τις ενημερωμένες μορφές τους.

#### **Ε. ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΠΡΟΙΟΝΤΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ.**

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση αδείας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (η) και (θ) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να περιλαμβάνουν ιδίως τις λεπτομέρειες που σχετίζονται με τους ελέγχους στο προϊόν, οι οποίοι δύνανται να διεξάγονται στα ενδιάμεσα στάδια της παρασκευής, με σκοπό την διασφάλιση της ομοιομορφίας των τεχνικών χαρακτηριστικών και της ομαλότητας της παρασκευής.

Οι έλεγχοι αυτοί είναι απαραίτητοι για τον έλεγχο της συμφωνίας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος με τη σύνθεση, όταν κατ' εξαίρεση ο αιτητής υποβάλλει μία μέθοδο ανάλυσης για το τελικό προϊόν η οποία δεν περιλαμβάνει τον ποσοτικό προσδιορισμό του συνόλου των δραστικών συστατικών ή των συστατικών του εκδόχου που υπόκειται στις ίδιες με τα δραστικά συστατικά απαιτήσεις.

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

## ΣΤ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ.

1. Για σκοπούς της παρούσας παραγράφου, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια:

«παρτίδα τελικού προϊόντος» σημαίνει το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακοτεχνικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν παρασκευασθεί και/ή αποστειρωθεί μαζί ή, στην περίπτωση συνεχούς παρασκευαστικής διαδικασίας, το σύνολο των μονάδων που παρασκευάστηκαν μέσα σε συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

Η αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να παραθέτει όλους τους ελέγχους που διενεργούνται συνήθως σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τους ελέγχους που δεν διεξάγονται πάντοτε πρέπει να αναφέρεται η συχνότητά τους· πρέπει να παρέχονται δε, τα όρια για την αποδέσμευση του προϊόντος.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα, που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (η) και (θ) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου περιλαμβάνουν ιδίως τις λεπτομέρειες που σχετίζονται με τους ελέγχους που διεξάγονται στο τελικό προϊόν κατά την αποδέσμευσή του. Τα εν λόγω πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- (α) Οι διατάξεις των μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή εφόσον δεν υπάρχουν της φαρμακοποιίας κράτους-μέλους, εφαρμόζονται γι' αυτές.
- (β) στην περίπτωση που χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχων και όρια εκτός εκείνων που αναφέρονται στις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή στην εθνική φαρμακοποιία κράτους-μέλους, πρέπει να αποδεικνύεται ότι το τελικό προϊόν, αν υποβληθεί σε ελέγχους σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα ανταποκρίνεται στις ποιοτικές απαιτήσεις που προβλέπονται από τη φαρμακοποιία για την εξεταζόμενη φαρμακοτεχνική μορφή.

1.1 Αναφορικά με τα γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος ισχύουν τα ακόλουθα:

- (α) Ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στους ελέγχους του τελικού προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί αφορούν, κάθε φορά που συντρέχει λόγος, τον καθορισμό των μέσων μαζών και των μέγιστων αποκλίσεων, τις μηχανικές, φυσικές ή μικροβιολογικές δοκιμασίες, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δείκτης διάθλασης· για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, οι προδιαγραφές και τα όρια ανοχής πρέπει να καθορίζονται, σε κάθε ειδική περίπτωση, από τον αιτητή,
- (β) οι συνθήκες των πειραμάτων, όπου αρμόζει, ο εξοπλισμός και τα όργανα που χρησιμοποιήθηκαν και οι προδιαγραφές πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς, εφόσον δεν περιλαμβάνονται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών-μελών· το ίδιο ισχύει και στην περίπτωση που οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες,
- (γ) περαιτέρω, οι στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα, πρέπει να υποβάλλονται σε μελέτες *in vitro* της ελευθέρωσης και της ταχύτητας διάλυσής του ή των δραστικών συστατικών· αυτές οι μελέτες πρέπει να διεξάγονται και σε περίπτωση χορήγησης από άλλη οδό, αν το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων το κρίνει αναγκαίο.

1.2 Αναφορικά με τον προσδιορισμό της ταυτότητας και τον ποσοτικό προσδιορισμό του ή των δραστικών συστατικών ισχύουν τα ακόλουθα:

- (α) Ο προσδιορισμός της ταυτότητας και ο ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών πρέπει να πραγματοποιούνται είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παρασκευής ή σε ορισμένο αριθμό μονάδων δόσης που εξετάζονται μεμονωμένα,
- (β) εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν, δεν μπορούν να υπερβαίνουν το  $\pm 5\%$  κατά τη στιγμή της παρασκευής,
- (γ) με βάση τους ελέγχους σταθερότητας, ο παρασκευαστής πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ανοχής για την περιεκτικότητα σε δραστικά συστατικά στο τελικό προϊόν, που ισχύουν μέχρι το τέλος της προτεινόμενης περιόδου ισχύος του προϊόντος,

- (δ) σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα συνθέτων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών πολυαρίθμων ή περιεχομένων σε πολύ μικρές ποσότητες θα απαιτούσε ευαίσθητες έρευνες δυσχερώς εφαρμόσιμες σε κάθε παρτίδα παρασκευής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσοτέρων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν δύναται να παραλείπεται, υπό το ρητό όρο ότι αυτοί οι ποσοτικοί προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παρασκευής· η εξαίρεση αυτή δε δύναται να εκτείνεται στο χαρακτηρισμό των εν λόγω ουσιών· η απλοποιημένη αυτή τεχνική πρέπει τότε να συμπληρώνεται με μέθοδο ποσοτικού υπολογισμού, που επιτρέπει στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων να επαληθεύει αν το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που έχει τεθεί σε κυκλοφορία, συμφωνεί με τη σύνθεση,
- (ε) ένας *in vivo* ή *in vitro* προσδιορισμός της βιολογικής δραστηριότητας είναι υποχρεωτικός εφόσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριακών στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος· ο προσδιορισμός αυτός πρέπει να περιλαμβάνει, εφόσον είναι δυνατόν, υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης· όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, δύναται να πραγματοποιηθούν σε ενδιάμεσο στάδιο προς το τέλος της διαδικασίας παρασκευής,
- (στ) όταν από τις παρεχόμενες στο Τμήμα Β ενδείξεις προκύπτει ότι χρησιμοποιήθηκε σημαντική περίσσεια δραστικού συστατικού για την παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος πρέπει να περιλαμβάνει, όπου αρμόζει, τη χημική και, εφόσον χρειάζεται, την τοξικοφαρμακολογική μελέτη της αλλοίωσης που έχει υποστεί η ουσία αυτή και ενδεχομένως το χαρακτηρισμό και/ή τον ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποικοδόμησης.

1.3 Αναφορικά με τον προσδιορισμό της ταυτότητας και τον ποσοτικό προσδιορισμό των συστατικών του εκδόχου ισχύουν τα ακόλουθα:

- (α) Στο μέτρο που αυτό είναι αναγκαίο, τα συστατικά του ή των εκδόχων πρέπει να αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητάς τους,
- (β) η προτεινόμενη μέθοδος για τον προσδιορισμό της ταυτότητας των χρωστικών υλών πρέπει να καθιστά δυνατή την επαλήθευση ότι αυτές περιέχονται στο Παράρτημα Ι των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών του 2006,



- (γ) τα συντηρητικά υπόκεινται υποχρεωτικά σε έλεγχο για το ανώτατο και το κατώτατο όριο και όλα τα άλλα συστατικά του εκδόχου που μπορεί να έχουν δυσμενή επίδραση στις οργανικές λειτουργίες υπόκεινται σε έλεγχο για το ανώτατο όριο· το έκδοχο υπόκειται υποχρεωτικά σε έλεγχο για το ανώτατο και κατώτατο όριο αν ενδέχεται να έχει επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα κάποιων δραστικής ουσίας, εκτός και αν η βιοδιαθεσιμότητα έχει εξασφαλιστεί από άλλους κατάλληλους ελέγχους.

1.4 Αναφορικά με τους ελέγχους ασφαλείας ισχύουν τα ακόλουθα:

Ανεξάρτητα από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες που υποβάλλονται με την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, στον αναλυτικό φάκελο πρέπει να περιλαμβάνονται δοκιμασίες ασφάλειας -όπως στεριότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρετογόνων και τοπικής ανοχής σε ζώα, κάθε φορά που τέτοιες δοκιμασίες πρέπει να διενεργούνται ως συνήθης διαδικασία για να εξακριβώνεται η ποιότητα του προϊόντος.

## Z. ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων των παραγράφων (στ) και (η) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, υποβάλλονται ως ακολούθως:

- (α) Ο αιτητής έχει υποχρέωση να περιγράψει τις έρευνες, οι οποίες επέτρεψαν τον προσδιορισμό της προτεινομένης διάρκειας, των υποδεικνυόμενων συνθηκών διατήρησης και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ισχύος,
- (β) στην περίπτωση προμειγμάτων φαρμακούχων ζωοτροφών, ο αιτητής πρέπει να παρέχει επίσης πληροφορίες για το χρόνο ζωής των ζωοτροφών που παρασκευάζονται με τα προμείγματα αυτά, σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες χρήσης,
- (γ) στην περίπτωση που ένα τελικό προϊόν πρέπει, πριν χορηγηθεί, να ανασυσταθεί, ο αιτητής πρέπει να παρέχει στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του ανασυστημένου προϊόντος, υποστηριζόμενα από τα σχετικά δεδομένα σταθερότητας,
- (δ) στην περίπτωση φυαλίδων πολλών δόσεων, ο αιτητής πρέπει να συνυποβάλλει στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που να δικαιολογούν το χρόνο ζωής του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που παραμένει στο φιαλίδιο μετά το άνοιγμα,
- (ε) στην περίπτωση που ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποικοδόμησης, ο αιτητής πρέπει να δηλώνει τα εν λόγω προϊόντα και να υποδεικνύει μεθόδους χαρακτηρισμού και διαδικασίες ελέγχου,

- (στ) τα συμπεράσματα πρέπει να περιέχουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ισχύος υπό τις υποδεικνυόμενες συνθήκες διατήρησης και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος της διάρκειας ισχύος υπό τις ίδιες συνθήκες διατήρησης,
- (ζ) το μέγιστο ποσοστό προϊόντων αποικοδόμησης στο τέλος της διάρκειας ισχύος πρέπει να αναφέρεται,
- (η) μελέτη της αλληλεπίδρασης μεταξύ του προϊόντος και της στοιχειώδους συσκευασίας σε κάθε περίπτωση που τέτοιος κίνδυνος αλληλεπίδρασης θεωρείται πιθανός, ιδίως όταν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσης πρέπει να υποβάλλεται.

### ΜΕΡΟΣ ΙΙΙ

#### ΔΟΚΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΚΑΙ ΤΑ ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνάπτονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει των διατάξεων της παραγράφου (θ) του εδαφίου (1) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να συνάδουν με τα ακόλουθα:

Επίσημη  
Εφημερίδα,  
Παράρτημα  
Τρίτο (I):  
21.6.2002  
30.4.2004  
1.7.2005.  
2.5.2003.

Το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων μεριμνά ώστε οι δοκιμές να διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις περί ορθής εργαστηριακής πρακτικής που καθορίζονται στους περί Επικίνδυνων Ουσιών (Ταξινόμηση, Συσκευασία και Σήμανση Επικίνδυνων Ουσιών και Παρασκευασμάτων) Κανονισμούς, και στους περί Ελέγχου Συμμόρφωσης προς τις Αρχές της Ορθής Εργαστηριακής Πρακτικής (ΟΕΠ) και Συστήματος Επιθεώρησης και Διαπίστευσης των Πειραματικών Μονάδων και Τόπων Δοκιμών ΟΕΠ Κανονισμούς.

#### A. ΔΟΚΙΜΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ - ΕΚΤΕΛΕΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

##### ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

##### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Η τεκμηρίωση ως προς την ασφάλεια πρέπει να περιλαμβάνει:

- (i) Την πιθανή τοξικότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος και κάθε επικίνδυνο ή ανεπιθύμητο αποτέλεσμα που μπορεί να επέλθει από τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης στα ζώα· τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να εκτιμώνται σε συνδυασμό με τη βαρύτητα της προκύπτουσας παθολογικής καταστάσεως·

- (ii) τα πιθανά επιβλαβή αποτελέσματα στον άνθρωπο από τα κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή της ουσίας σε τρόφιμα που λαμβάνονται από τα ζώα τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή και τις δυσκολίες που μπορεί να δημιουργήσουν αυτά στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων·
- (iii) τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν π.χ. κατά τη χορήγησή του στα ζώα·
- (iv) τους πιθανούς κινδύνους για το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και έγκυρα. Εφόσον ενδείκνυται κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες.

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

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

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

## 2. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Οι φαρμακολογικές μελέτες είναι πρωταρχικής σημασίας γιατί επιτρέπουν την ενημέρωση των μηχανισμών που είναι υπεύθυνοι για το θεραπευτικό αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Γι' αυτό το λόγο οι μελέτες που πραγματοποιούνται στα πειραματικά ζωικά είδη και στα ζωικά είδη προορισμού πρέπει να περιλαμβάνονται στο Μέρος IV.

Επίσης οι φαρμακολογικές μελέτες μπορούν εξίσου να συμμετάσχουν στη διαλεύκανση τοξικολογικών φαινομένων. Εξάλλου, οι φαρμακολογικές επιδράσεις που εμφανίζονται εν απουσία τοξικής αντίδρασης, ή σε μια δόση μικρότερη από την τοξική δόση πρέπει να λαμβάνονται υπόψη κατά τον υπολογισμό της ασφάλειας ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

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

### 3. ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΑ

#### 3.1 Τοξικότητα σε εφάπαξ χορήγηση.

Οι μελέτες τοξικότητας σε μια χορήγηση μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να προβλεφθούν:

- (i) Τα πιθανά αποτελέσματα από οξεία υπέρβαση δοσολογίας στο ζώο προορισμού·
- (ii) τα πιθανά αποτελέσματα από τυχαία χορήγηση στον άνθρωπο·
- (iii) οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες επανειλημμένης χορηγήσεως.

Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση θα πρέπει να καταδεικνύουν τα αποτελέσματα οξείας τοξικότητας της ουσίας και τη χρονική πορεία εμφάνισης και υποχώρησης.

Οι μελέτες τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση πρέπει να πραγματοποιούνται κανονικά σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών. Το ένα είδος θηλαστικού μπορεί να αντικαθίσταται, αν χρειάζεται από ένα ζώο για το οποίο και προορίζεται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν. Κανονικά πρέπει να μελετούνται δύο τουλάχιστον διαφορετικές οδοί χορηγήσεως· η μία από αυτές μπορεί να είναι η ίδια ή παρόμοια με εκείνη που προτείνεται για το ζώο προορισμού· εάν ο χρήστης του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ενδέχεται να εκτεθεί σε σημαντικό βαθμό σε αυτό, π.χ. με εισπνοή ή δερματική επαφή, θα πρέπει να μελετούνται και αυτές οι οδοί.

Για να μειωθεί ο αριθμός και η δοκιμή που υφίστανται τα χρησιμοποιούμενα ζώα, αναπτύσσονται συνεχώς νέα πρωτόκολλα για τον έλεγχο της τοξικότητας σε εφάπαξ χορήγηση. Οι μελέτες που πραγματοποιούνται με βάση τις νέες διαδικασίες εφόσον αυτές θεωρούνται έγκυρες είναι αποδεκτές, όπως επίσης και οι μελέτες που πραγματοποιούνται με διεθνώς καθιερωμένες αναγνωρισμένες κατευθυντήριες οδηγίες.

#### 3.2 Τοξικότητα σε επανειλημμένη χορήγηση.

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

Στην περίπτωση 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 επανειλημμένη χορήγηση σε ένα είδος πειραματόζωου:

Νοείται ότι, η μελέτη αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με μελέτη πραγματοποιούμενη στο ζώο για το οποίο προορίζεται η ουσία. Η συχνότητα και η οδός χορήγησης όπως και η διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσεως. Ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των δοκιμών και των επιλεγμένων δοσολογιών.

Στην περίπτωση ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για χρήση σε ζώα παραγωγικά, η μελέτη θα πρέπει να διεξάγεται σε δύο τουλάχιστον είδη, ένα από τα οποία θα πρέπει να μην είναι τρωκτικό. Ο ερευνητής δικαιολογεί την επιλογή των ειδών σε συνάρτηση με τις διαθέσιμες γνώσεις για το μεταβολισμό του προϊόντος στα ζώα και στον άνθρωπο. Η εξεταζόμενη ουσία χορηγείται από το στόμα. Η διάρκεια της δοκιμής είναι τουλάχιστον 90 ημέρες. Ο ερευνητής δηλώνει σαφώς και αιτιολογεί τη μέθοδο και τη συχνότητα χορηγήσεως όπως επίσης και τη διάρκεια των δοκιμών.

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

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην παρατήρηση της συμπεριφοράς, της αναπτύξεως, των αιματολογικών χαρακτηριστικών και των λειτουργικών δοκιμών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα απεκκριτικά όργανα, όπως επίσης και σε εκθέσεις νεκροψίας 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.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών που έχουν διερευνηθεί με βάση τις διατάξεις των παρόντων Κανονισμών, οι δοκιμές επανειλημμένης χορηγήσεως μπορούν, εκτός αν οι δοκιμές τοξικότητας έχουν καταδείξει ενίσχυση τοξικότητας ή νέα τοξικά φαινόμενα, να τροποποιηθούν κατάλληλα από τον ερευνητή ο οποίος και αιτιολογεί τις τροποποιήσεις αυτές.

### **3.3 Ανοχή στο ζώο προορισμού.**

Πρέπει να παρέχονται λεπτομερή στοιχεία για κάθε ένδειξη δυσανεξίας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μελετών στο ζώο προορισμού σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του Μέρους V, Κεφάλαιο I, Τμήμα Β. Οι εν λόγω μελέτες, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα είδη και οι ράτσες των ζώων θα πρέπει να ταυτοποιούνται· πρέπει επίσης να περιγράφεται λεπτομερώς και κάθε μη αναμενόμενη φυσιολογική μεταβολή.

### 3.4 Τοξικότητα στο επίπεδο της αναπαραγωγής συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης.

#### 3.4.1 Μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή:

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να ταυτοποιήσει 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.

Στην περίπτωση ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για παραγωγικά ζώα, η μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα τουλάχιστον είδος και σε δύο γενεές, συνήθως ενός τρωκτικού· η ουσία ή το προϊόν, που είναι υπό μελέτη, χορηγείται σε άρρεν ή θήλυ, σε κατάλληλο χρόνο, πριν από την συνεύρεση ή χορήγηση συνεχίζεται μέχρι τον απογαλακτισμό της γενεάς F2. Χρησιμοποιούνται τρία τουλάχιστον επίπεδα δόσεων. Η μεγίστη δόση επιλέγεται έτσι ώστε να επιφέρει εμφανή επιβλαβή αποτελέσματα· η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να παράγει οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή βασίζεται στη γονιμότητα, στην κύηση και στη μητρική συμπεριφορά· στα ζώα της γενεάς F2 παρατηρείται η ανάπτυξη μέχρι τον απογαλακτισμό· στα ζώα της γενεάς F1 παρατηρείται ο απογαλακτισμός, η αύξηση και η ανάπτυξη από τη σύλληψη μέχρι την ωριμότητα.

#### 3.4.2 Μελέτη των εμβρυοτοξικών αποτελεσμάτων συμπεριλαμβανομένης και της τερατογένεσης.

Σε περίπτωση ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που προορίζονται για χρήση σε ζώα από τα οποία λαμβάνονται τρόφιμα για τον άνθρωπο, θα πρέπει να εκτελούνται μελέτες των εμβρυοτοξικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογεννητικότητας· οι μελέτες αυτές εκτελούνται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών, συνήθως ένα τρωκτικό και ένα κουνέλι· οι λεπτομέρειες της δοκιμής (αριθμός ζώων, δόσεις, χρόνος χορήγησης και κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων) εξαρτώνται από την κατάσταση των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο στον οποίο πραγματοποιήθηκε η χορήγηση και από το επίπεδο στατιστικής αξιοπιστίας την οποία επιτυγχάνουν τα αποτελέσματα. Η μελέτη του τρωκτικού πρέπει να συνδυάζεται με τη μελέτη των δράσεων επί της αναπαραγωγικής λειτουργίας.

Σε περίπτωση ουσιών ή κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που δεν προορίζονται για χρήση σε ζώα από τα οποία λαμβάνονται τρόφιμα για τον άνθρωπο, απαιτείται μια μελέτη των εμβρυοτοξικών δράσεων, συμπεριλαμβανομένης και της τερατογεννητικότητας, σε τουλάχιστον ένα είδος, το οποίο μπορεί να είναι το ζώο προορισμού, αν το προϊόν πρόκειται να χρησιμοποιηθεί σε ζώα τα οποία μπορεί να χρησιμοποιηθούν για εκτροφή.

### 3.5 Μεταλλαξιγένεση.

Οι δοκιμές μεταλλαξιγένεσης αποσκοπούν στην εκτίμηση της δυνατότητας των ουσιών να προκαλέσουν μεταβιβάσιμες μεταβολές στο γενετικό υλικό των κυττάρων:

- (α) Κάθε νέα ουσία που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα πρέπει να αξιολογείται ως προς τις μεταλλαξιγόνες ιδιότητες,
- (β) ο αριθμός και ο τύπος των δοκιμών όπως και τα κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά την υποβολή της αίτησης.

### 3.6 Καρκινογένεση.

- (α) Μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα απαιτούνται συνήθως για ουσίες στις οποίες εκτίθενται άνθρωποι και οι οποίες:
  - (i) Έχουν στενή χημική συγγένεια με γνωστά καρκινογόνα
  - (ii) κατά τη διάρκεια των δοκιμών μεταλλαξιγένεσης έδωσαν αποτελέσματα που αφήνουν υπόνοιες για ενδεχόμενα καρκινογόνα αποτελέσματα
  - (iii) εμφάνισαν ύποπτες εκδηλώσεις κατά τις δοκιμές τοξικότητας.
- (β) κατά το σχεδιασμό των μελετών καρκινογένεσης και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αιτήσεως.

### 3.7 Εξαιρέσεις.

- (α) Όταν ένα κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τοπική χρήση, στο είδος προορισμού ερευνάται και η απορρόφηση από τον οργανισμό,

(β) αν αποδειχθεί ότι η απορρόφηση από τον οργανισμό είναι αμελητέα, οι δοκιμές τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση, οι δοκιμές τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και οι δοκιμές καρκινογένεσης μπορούν να παραλειφθούν, εκτός και αν:

- (i) Με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως, πρέπει να αναμένεται κατάποση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος από το ζώο· ή
- (ii) το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να περάσει σε βρώσιμο προϊόν προερχόμενο από το υπό θεραπεία ζώο (ενδομαστικά προϊόντα).

#### **4. ΑΛΛΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ**

##### **4.1 Ανοσοτοξικότητα.**

Εφόσον τα αποτελέσματα που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των μελετών επανειλημμένης χορήγησης σε ζώα περιλαμβάνουν συγκεκριμένες μεταβολές στα βάρη ή/και ιστολογικές μεταβολές λεμφοειδών οργάνων και αλλαγές στην κυτταρική κατάσταση λεμφοειδών ιστών, του μυελού των οστών ή των περιφερειακών λευκοκυττάρων, ο ερευνητής πρέπει να εξετάσει την ανάγκη για πρόσθετες μελέτες των αποτελεσμάτων του προϊόντος στο ανοσοποιητικό σύστημα.

Κατά το σχεδιασμό των πιο πάνω μελετών, κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αιτήσεως.

##### **4.2 Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων.**

###### **4.2.1 Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου:**

Οι μικροβιολογικοί κίνδυνοι που παρουσιάζουν κατάλοιπα αντιμικροβιακών ενώσεων για την εντερική χλωρίδα των ανθρώπων ερευνώνται σύμφωνα με το επίπεδο επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.



#### 4.2.2 Πιθανά αποτελέσματα στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για βιομηχανικές επεξεργασίες τροφίμων.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν δοκιμές για να διαπιστωθεί αν τα κατάλοιπα προκαλούν δυσκολίες που επηρεάζουν τεχνολογικές διαδικασίες στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων.

#### 4.3 Παρατηρήσεις σε ανθρώπους.

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος τα οποία χρησιμοποιούνται ως φαρμακευτικά προϊόντα στη θεραπεία των ανθρώπων. Εάν πράγματι συμβαίνει κάτι τέτοιο, θα πρέπει να γίνεται μια έκθεση για όλα τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανεπιθύμητων ενεργειών) στους ανθρώπους και για την αιτία τους, στο βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικά για την αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, υπό το φως, ενδεχομένως, πειραματικών αποτελεσμάτων βιβλιογραφικών κειμένων. Αν συστατικά των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, αυτά τα ίδια δεν χρησιμοποιούνται ή δε χρησιμοποιούνται πλέον ως φαρμακευτικά προϊόντα για θεραπεία των ανθρώπων πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι.

### 5. Οικοτοξικότητα.

5.1 Σκοπός της μελέτης της οικοτοξικότητας ενός κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις που μπορεί να έχει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να ερευνηθούν τυχόν μέτρα προφυλάξεως που μπορεί να χρειάζονται για την ελάττωση των κινδύνων αυτών.

5.2 Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτός από τις απαιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με την παράγραφο (ια) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 και του εδαφίου (1) του άρθρου 12 του Νόμου.

5.3 Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας διενεργείται κανονικά σε δύο φάσεις.

Στην πρώτη φάση, ο ερευνητής εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του προϊόντος, των δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον, λαμβάνοντας υπόψη:

- (i) το είδος του προορισμού και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ. μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση)
- (ii) τη μέθοδο χορηγήσεως, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα
- (iii) την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστρώτα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεινόμενη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών
- (iv) την καταστροφή των μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων ή των υπολειμμάτων,

5.4 Σε μια δεύτερη φάση, λαμβάνοντας υπόψη την έκταση της έκθεσης του προϊόντος στο περιβάλλον και τις διαθέσιμες πληροφορίες για τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές ή/και τοξικολογικές ιδιότητες της ενώσεως που έχουν συλλεγεί κατά τη διεξαγωγή άλλων ελέγχων και δοκιμασιών που απαιτούνται από την παρούσα απόφαση, ο ερευνητής εξετάζει αν απαιτείται η περαιτέρω ειδική διερεύνηση των αποτελεσμάτων του προϊόντος σε συγκεκριμένα οικοσυστήματα.

5.5 Κατά περίπτωση, περαιτέρω έρευνες μπορεί να απαιτούνται για:

- (i) την τύχη και τη συμπεριφορά στο έδαφος
- (ii) την τύχη και τη συμπεριφορά στο νερό και στον αέρα
- (iii) τα αποτελέσματα στους υδρόβιους οργανισμούς
- (iv) τα αποτελέσματα σε άλλους ζωικούς οργανισμούς, εκτός των ειδών για τα οποία προορίζονται.

199 του 1991  
27(Ι) του 1997  
81(Ι) του 2002  
194(Ι) του 2004.

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στους περί Επικίνδυνων Ουσιών Νόμους και στους δυνάμει αυτών εκδοθέντες κανονισμούς και όπου το τελικό σημείο δεν καλύπτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς ανεγνωρισμένα πρωτόκολλα όσον αφορά τα κτηνιατρικά φάρμακευτικά προϊόντα ή/και το ή τα δραστικά του συστατικά / και τους επεκρινόμενους μεταβολίτες κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τύποι δοκιμών και τα κριτήρια για την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αίτησης.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙ

### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

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

- (α) μια εισαγωγή με την οποία να τίθεται το θέμα, συνοδευόμενη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή,
  
- (β) λεπτομερή περιγραφή της υπό μελέτη ουσίας, που να περιλαμβάνει:
  - (i) Την κοινή διεθνή ονομασία
  - (ii) τις διεθνείς μονάδες (ονοματολογία κατά IUPAC)
  - (iii) την ονομασία κατά CAS
  - (iv) τη θεραπευτική και φαρμακολογική ταξινόμηση
  - (v) συνώνυμα και συντμήσεις
  - (vi) το συντακτικό τύπο
  - (vii) το μοριακό βάρος
  - (viii) το βαθμό καθαρότητας
  - (ix) ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμίξεων
  - (x) περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων
  - (xi) το σημείο τήξεως
  - (xii) το σημείο ζέσεως

- (xiii) την τάση ατμών
  - (xiv) τη διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας
  - (xv) την πυκνότητα
  - (xvi) τα φάσματα διαθλάσεως, περιστροφής κλπ.,
- (γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη φυλή ή το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατόν, τον αριθμό τους και τις συνθήκες διαβίωσης και διατροφής τους, αναφέροντας μεταξύ άλλων και αν είναι απαλλαγμένα από ειδικά παθογόνα (SPF),
- (δ) όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα ευνοϊκά ή μη. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επισταμένως, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συγγραφέα. Εν είδη επεξηγήσεως, τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται και από απεικονίσεις,
- (ε) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις λαμβανόμενες αποκλίσεις,
- (στ) αντικειμενική εξέταση των λαμβανομένων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια της ουσίας, το περιθώριο ασφαλείας στο εξεταζόμενο ζώο και στο ζώο προορισμού και τις πιθανές παρενέργειες την περίοδο εφαρμογής της, τα επίπεδα της δραστηκής δόσεως και τυχόν ασυμβατότητες,
- (ζ) λεπτομερή περιγραφή και επισταμένη εξέταση των αποτελεσμάτων της μελέτης για την ασφάλεια των καταλοίπων στα τρόφιμα και των επιπτώσεων τους στην εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για τον άνθρωπο. Η εξέταση αυτή πρέπει να συνοδεύεται από προτάσεις ώστε να διασφαλίζεται ότι κάθε κίνδυνος για τον άνθρωπο εξαλείφεται με την εφαρμογή διεθνώς αναγνωρισμένων κριτηρίων αξιολογήσεως, (π.χ.: δόση χωρίς επίδραση στο ζώο, προτάσεις για επιλογή συντελεστή ασφαλείας και ανεκτή ημερήσια δόση) (ADI),

- (η) επισταμένη εξέταση τυχόν κινδύνων για πρόσωπα που παρασκευάζουν το προϊόν ή το χορηγούν στα ζώα, συνοδευόμενη από προτάσεις για ενδεικνυόμενα μέτρα για την ελάττωση των κινδύνων αυτών,
- (θ) επισταμένη εξέταση των κινδύνων που μπορεί να παρουσιάζει για το περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, συνοδευόμενη από κατάλληλες προτάσεις για την ελάττωση του κινδύνου αυτού,
- (ι) κάθε αναγκαία πληροφορία για να καταστεί όσο το δυνατόν σαφέστερη στους κλινικούς η χρησιμότητα του προτεινομένου προϊόντος. Η εξέταση θα συμπληρώνεται από προτάσεις για τις παρενέργειες και την πιθανή θεραπεία οξέων τοξικών καταστάσεων σε ζώα στα οποία χορηγείται το προϊόν,
- (ια) μια συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών, που αναφέρονται παραπάνω, με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη του συνόλου των αποτελεσμάτων των σχετικών δοκιμών ασφαλείας και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

## **B. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ**

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι**

#### **Εκτέλεση των δοκιμασιών**

##### **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Για τους σκοπούς των παρόντων Κανονισμών, 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 το υπόψη κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν.

Σκοπός των μελετών για τα κατάλοιπα είναι να προσδιορισθεί αν υπάρχουν κατάλοιπα, και αν συμβαίνει αυτό, υπό ποιές συνθήκες και σε ποιο βαθμό, στα τρόφιμα που παράγονται από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή παραμένουν κατάλοιπα και να καθορισθεί ο χρόνος αναμονής που πρέπει να τηρείται ώστε να αποφεύγεται κάθε κίνδυνος για την ανθρώπινη υγεία ή/και δυσκολίες στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων.

Για να εκτιμηθεί ο κίνδυνος που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα, πρέπει να ερευνάται αν στα υπό θεραπεία ζώα παραμένουν κατάλοιπα στις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως και να ερευνώνται τα αποτελέσματα των καταλοίπων αυτών.

Σε περίπτωση που κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα 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 ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στα τρόφιμα που λαμβάνονται 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 εφαρμοζομένων στην πράξη συνθηκών των ζώων.
- (iii) ότι υπάρχουν διαθέσιμες πρακτικές αναλυτικές μέθοδοι, κατάλληλες για χρήση ρουτίνας με σκοπό τον έλεγχο της τήρησης του χρόνου αναμονής.

## 2. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων.

### 2.1 Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, βιομετασχηματισμός, απέκκριση).

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

Το τελικό προϊόν ή παρασκεύασμα ισοδύναμο από βιολογικής απόψεως, χορηγείται στο ζώο προορισμού στη μέγιστη συνιστώμενη δόση,

Στη μελέτη πρέπει να περιγράφεται:

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

### 2.2 Απομάκρυνση των καταλοίπων.

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

Η συγκέντρωση των καταλοίπων πρέπει να προσδιορίζεται σε διάφορες, χρονικές στιγμές μετά από την τελευταία χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο εξεταζόμενο ζώο με κατάλληλες φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, πρέπει δε να προσδιορίζεται ο τρόπος εργασίας όπως και η αξιοπιστία και ευαισθησία της μεθόδου.

### 3. Συνήθης αναλυτική μέθοδος για την ανίχνευση των καταλοίπων:

Πρέπει να προτείνονται αναλυτικές μέθοδοι οι οποίες να μπορούν να εφαρμοσθούν κατά τη διάρκεια μια εξετάσεως ρουτίνας και οι οποίες να έχουν τέτοιο επίπεδο ευαισθησίας που να δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύονται με βεβαιότητα τυχόν παραβιάσεις των νόμιμων μέγιστων επιτρεπόμενων ορίων καταλοίπων.

Η προτεινόμενη αναλυτική μέθοδος πρέπει να περιγράφεται με λεπτομέρειες· πρέπει να είναι έγκυρη και αρκετά απλή ώστε να μπορεί να χρησιμοποιείται υπό κανονικές συνθήκες ελέγχου ρουτίνας των καταλοίπων.

Στην προτεινόμενη αναλυτική μέθοδο πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- (i) Η εξειδίκευση·
- (ii) η ορθότητα, περιλαμβανομένης της ευαισθησίας·
- (iii) η ακρίβεια·
- (iv) το όριο ανιχνεύσεως·
- (v) το όριο ποσοτικού προσδιορισμού·
- (vi) πρακτικότητα και ικανότητα εφαρμογής στις συνθήκες·
- (vii) εργαστηριακές συνθήκες·
- (viii) ευαισθησία σε παρεμβαίνουσες ουσίες.

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

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

### ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΩΝ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμών για τα κατάλοιπα πρέπει να περιλαμβάνει τα ακόλουθα:



- (α) Εισαγωγή που να θέτει το θέμα, συνοδευόμενη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή,
- (β) λεπτομερή ταυτοποίηση του προϊόντος στην οποία να συμπεριλαμβάνεται:
- (i) Η σύνθεση
  - (ii) η καθαρότητα
  - (iii) η ταυτοποίηση παρτίδας
  - (iv) η σχέση με το τελικό προϊόν
  - (v) η ειδική δραστικότητα και η ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών
  - (vi) η θέση των επισημασμένων ατόμων στο μόριο,
- (γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη ορισμένων από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη ράτσα ή το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατόν, τον αριθμό τους και τις συνθήκες διαβιώσεως και διατροφής τους,
- (δ) όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη· τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επισταμένως ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συγγραφέα· τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται από απεικονίσεις,
- (ε) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπως αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών και τις λαμβανόμενες αποκλίσεις,
- (στ) αντικειμενική εξέταση των λαμβανομένων αποτελεσμάτων, συνοδευόμενη από προτάσεις σχετικά με τα μέγιστα όρια κατάλοιπων για τις δραστικές ουσίες που περιέχονται στο προϊόν, προσδιορίζοντας το κατάλοιπο ιχνηθέτη και τους αντίστοιχους ιστούς – στόχους, όπως επίσης και προτάσεις για τους χρόνους αναμονής που απαιτούνται ώστε να διασφαλισθεί ότι στα τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή δεν έχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να αποτελέσουν

κίνδυνο για τους καταναλωτές,

- (ζ) συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών που αναφέρονται παραπάνω με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη των αποτελεσμάτων των δοκιμών των καταλοίπων και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

## **ΜΕΡΟΣ IV**

### **ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ**

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν τις αιτήσεις για την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας βάσει της παραγράφου (θ) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 και του εδαφίου (1) του άρθρου 12 του Νόμου υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις των Κεφαλαίων I, II και III κατωτέρω.

#### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ I**

##### **ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ**

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

##### **A. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ**

###### **A.1. Φαρμακοδυναμική:**

Η μελέτη της φαρμακοδυναμικής ακολουθεί δύο διάκριτες πορείες προσεγγίσεως.

Κατά πρώτον περιγράφονται επαρκώς ο μηχανισμός δράσεως και οι

φαρμακολογικές ενέργειες στις οποίες βασίζεται στην πράξη συνιστώμενη αίτηση· τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοτική μορφή (χρησιμοποιώντας π.χ. καμπύλες δόσεως – αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου-αποτελέσματος κλπ) και, αν είναι δυνατόν, σε σύγκριση με κάποια ουσία της οποίας η δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή. Εάν ένα δραστικό παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η διαφορά πρέπει να είναι αποδεδειγμένη και στατιστικώς σημαντική.

Κατά δεύτερο, ο ερευνητής παρέχει μια γενική φαρμακολογική εκτίμηση του δραστικού συστατικού, με ειδική αναφορά στην πιθανότητα παρενεργειών. Γενικώς, ερευνώνται οι κύριες λειτουργίες.

Ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει τα αποτελέσματα της οδού χορηγήσεως της σύνθεσης κλπ στη φαρμακολογική δραστηριότητα του δραστικού συστατικού.

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

Οι πειραματικές τεχνικές, εκτός κι αν είναι ταυτοποιημένες διαδικασίες, πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται και ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει την εγκυρότητά τους.

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

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

Είναι δυνατόν να προωθηθούν φαρμακευτικοί συνδυασμοί είτε για φαρμακολογικούς λόγους είτε λόγω κλινικών ενδείξεων. Στην πρώτη περίπτωση, η φαρμακοδυναμική ή/και φαρμακοκινητική μελέτη πρέπει να καταδεικνύουν τις αλληλεπιδράσεις εκείνες που καθιστούν αυτό τούτο το συνδυασμό κάποιας αξίας για κλινική χρήση. Στη δεύτερη περίπτωση, όπου ζητείται επιστημονική αιτιολόγηση για το φαρμακευτικό συνδυασμό μέσω κλινικού πειραματισμού, η έρευνα πρέπει να προσδιορίζεται αν τα αποτελέσματα που προσδοκούνται από το συνδυασμό μπορούν να καταδειχθούν σε ζώα και να ελέγχει τουλάχιστον τη σπουδαιότητα των αντενεργειών. Εάν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει κάποια νέα δραστική ουσία, η τελευταία πρέπει προηγουμένως να μελετάται σε βάθος.

## **A.2. Φαρμακοκινητική:**

Ορισμένες βασικές φαρμακοκινητικές πληροφορίες σχετικές με κάποια νέα ισχύουσα αρχή είναι εν γένει χρήσιμες σε κλινικό πλαίσιο.

Οι στόχοι της φαρμακοκινητικής μπορούν να χωρισθούν σε δύο βασικές ομάδες:

- (i) Περιγραφική φαρμακοκινητική με σκοπό την αξιολόγηση βασικών παραμέτρων όπως η απομάκρυνση από το σώμα ή οι όγκοι κατανομής, μέσος χρόνος παραμονής κλπ.
- (ii) χρήση των παραμέτρων αυτών για να διερευνηθούν οι σχέσεις μεταξύ δοσολογίας συγκεντρώσεως στο πλάσμα και στους ιστούς και φαρμακολογικά, θεραπευτικά ή τοξικά αποτελέσματα.

Σε ζώα στόχους, οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι κατά κανόνα αναγκαίες προκειμένου τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα να χρησιμοποιούνται με τη μεγαλύτερη δυνατή αποτελεσματικότητα και ασφάλεια. Οι μελέτες αυτές είναι ιδιαίτερα χρήσιμες για την υποβοήθηση του κλινικού να προσδιορίσει το δοσολογικό καθεστώς (οδός και τόπο χορήγησης, δόση, ενδιάμεσα δόσεων, αριθμό χορηγήσεως, κλπ) και να υιοθετήσει καθεστώτα δοσολογίας, ανάλογα με ορισμένες μεταβλητές του πληθυσμού (π.χ. ηλικία, ασθένεια). Οι μελέτες αυτές μπορεί να είναι αποτελεσματικότερες σε ορισμένα ζώα και παρέχουν εν γένει περισσότερες πληροφορίες από τις κλασσικές μελέτες τιτλοδοτήσεως δόσεως.

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

#### **A.2.1 Βιοδιαθεσιμότητα/Βιοϊσοδυναμία:**

Στις ακόλουθες περιπτώσεις πρέπει να λαμβάνονται οι κατάλληλες μελέτες βιοδιαθεσιμότητας για τον προσδιορισμό της βιοϊσοδυναμίας:

- (i) Όταν συγκρίνεται ένα ανασυντεθέν προϊόν με το ήδη υπάρχον

- (ii) όταν συγκρίνεται μια νέα μέθοδος ή οδός χορηγήσεως με μία ήδη καθιερωμένη
- (iii) σε όλες τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο εδάφιο (1) του άρθρου 12 του Νόμου.

## **B. ΑΝΟΧΗ ΣΤΟ ΖΩΟ ΠΡΟΟΡΙΣΜΟΥ**

Σκοπός της μελέτης αυτής, η οποία εκτελείται σε όλα τα ζωικά είδη για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, είναι να διενεργηθούν σε όλα τα ζωικά είδη τοπικές και γενικές δοκιμασίες ανοχής, με σκοπό να προσδιορισθεί μια αρκετά ευθεία ανεκτή δοσολογία που να επιτρέπει τον καθορισμό ικανού περιθωρίου ασφαλείας καθώς και των κλινικών συμπτωμάτων δυσανεξίας χρησιμοποιώντας την ή τις συνιστώμενες οδούς, στο μέτρο που αυτό μπορεί να επιτευχθεί αυξάνοντας τη θεραπευτική δόση ή/και τη διάρκεια της θεραπείας. Η έκθεση για τις δοκιμασίες πρέπει να περιέχει όσο το δυνατόν περισσότερες λεπτομέρειες για τα αναμενόμενα φαρμακολογικά αποτελέσματα και τις δυσμενείς ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι τελευταίες εκτιμούνται, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα χρησιμοποιούμενα ζώα μπορεί να είναι πολύ μεγάλης αξίας,

Το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέσω της συνιστώμενης οδού χορηγήσεως.

## **Γ. ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για την πρόληψη ή θεραπεία μολυσματικών ασθενειών ή παρασιτικών προσβολών σε ζώα, είναι αναγκαία η παροχή στοιχείων σχετικών με την εμφάνιση ανθεκτικών οργανισμών.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

### ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

#### 1. Γενικές αρχές:

Σκοπός των κλινικών δοκιμασιών είναι να καταδείξουν ή επαληθεύσουν το αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δόσεως, να προσδιορίσουν τις ενδείξεις και αντενδείξεις του ανάλογα με το είδος, την ηλικία, τη ράτσα και το φύλο, τις κατευθύνσεις, όσον αφορά τις χρήσεις του, κάθε τυχόν παρενέργειά του και την ασφάλεια και ανοχή του σε κανονικές συνθήκες χρήσεως.

Στο μέτρο του δυνατού, οι κλινικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται σε ζώα μάρτυρες (ελεγχόμενες κλινικές δοκιμασίες), το λαμβανόμενο αποτέλεσμα πρέπει να συγκρίνεται με ένα Placebo ή με το αποτέλεσμα απουσίας θεραπευτικής αγωγής ή με το αποτέλεσμα ενός εγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος γνωστού για τη θεραπευτική του αξία. Όλα τα αποτελέσματα θετικά ή αρνητικά πρέπει να αναφέρονται.

Πρέπει να διευκρινίζονται οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση. Τα αποτελέσματα παρατίθενται χρησιμοποιώντας ποσοτικά ή συμβατικά κλινικά κριτήρια· πρέπει να χρησιμοποιούνται κατάλληλες στατιστικές μέθοδοι και να αιτιολογούνται.

Στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που προορίζεται πρωταρχικώς να χρησιμοποιείται για βελτιωτικό αποδόσεως, πρέπει να δίδεται ιδιαίτερη προσοχή:

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

Τα πειραματικά δεδομένα πρέπει να επαληθεύονται με δεδομένα που λαμβάνονται κάτω από τις πρακτικές συνθήκες.

Όταν, όσον αφορά συγκεκριμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αιτητής μπορεί να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να παρέχει ολοκληρωμένα στοιχεία ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα διότι:

- (i) Οι ενδείξεις για τις οποίες προορίζεται το υπόψη προϊόν συναντώνται τόσο σπάνια ώστε λογικά να μην μπορεί να αναμένεται από τον αιτητή να παρέχει ολοκληρωμένες αποδείξεις·
- (ii) με βάση το παρόν επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, εάν δεν μπορούν να παρασχεθούν ολοκληρωμένες πληροφορίες,

η άδεια κυκλοφορίας εκδίδεται μόνον υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- (i) Το υπόψη κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να χορηγείται μόνο με κτηνιατρική συνταγή και, σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χορηγείται μόνο κάτω από αυστηρή κτηνιατρική επίβλεψη·
- (ii) το ένθετο με τις οδηγίες χρήσεως και οποιαδήποτε άλλη πληροφορία πρέπει να επισύρει την προσοχή του εγγεγραμμένου κτηνιάτρου στο γεγονός ότι, κάτω από ορισμένες συγκεκριμένες απόψεις, τα διαθέσιμα πληροφοριακά στοιχεία σχετικά με το υπόψη κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν είναι ακόμη ανεπαρκή.

## 2. Εκτέλεση των δοκιμασιών:

Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο δοκιμασιών και το οποίο θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμασίας. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από άποψη ευζωίας, άποψη η οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών καθόλη τη διάρκεια των δοκιμών. Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες, συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

Πριν αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμασία, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται, η κατόπιν ενημερώσεως, συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμασία. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμασία όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της

ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της δοκιμασίας.

Αν η δοκιμασία δεν πραγματοποιείται με τυφλό οι διατάξεις του άρθρου 56 του Νόμου εφαρμόζεται, κατ'αναλογία, και στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμασίες. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «κτηνιατρική κλινική δοκιμασία μόνο».

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

#### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος για την αποτελεσματικότητα πρέπει να περιλαμβάνει μια εισαγωγή η οποία να θέτει το θέμα και να συνοδεύεται από οποιαδήποτε χρήσιμη βιβλιογραφική τεκμηρίωση.

Η προκλινική και κλινική τεκμηρίωση πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να παρέχει τη δυνατότητα για κρίση στο θέμα. Πρέπει να αναφέρονται όλες οι μελέτες και δοκιμασίες, άσχετα αν είναι ευνοϊκές ή όχι για τον αιτητή.

#### 1. Στοιχεία προκλινικών παρατηρήσεων:

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

- (α) των δοκιμασιών που καταδεικνύουν φαρμακολογικές δράσεις·
- (β) των δοκιμασιών που καταδεικνύουν τους φαρμακολογικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα·
- (γ) των δοκιμασιών που καταδεικνύουν τις κύριες φαρμακοκινητικές διεργασίες.

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

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



- (α) Μία περίληψη,
- (β) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να δίδεται περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τον αριθμό, τη ράτσα ή το γένος των ζώων, ταυτοποίηση των ζώων, δόση, οδός και χρονοδιάγραμμα χορήγησης,
- (γ) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται,
- (δ) αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις για οποιαδήποτε ολική ή μερική παράλειψη αυτών των στοιχείων.

## 2.1 Στοιχεία κλινικών παρατηρήσεων:

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

Τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται με την ακόλουθη μορφή:

- (α) Όνομα, διεύθυνση ειδικότητα και τίτλοι του ερευνητή,
- (β) τόπος και χρονολογία της θεραπευτικής αγωγής, όνομα και διεύθυνση του κατόχου των ζώων,
- (γ) στοιχεία για το πρωτόκολλο δοκιμασιών με περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν συμπεριλαμβανομένων και μεθόδων χρησιμοποίησης τυχαίων και τυφλών δειγμάτων, λεπτομέρειες ως προς την οδό χορήγησης, χρονοδιάγραμμα χορήγησης, δόση, ταυτοποίηση των πειραματόζωων, είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση,
- (δ) μέθοδος εκτροφής και διατροφής, με δήλωση της σύνθεσης της τροφής και της φύσεως και ποσότητας τυχόν προσθέτων που περιέχονταν στις ζωοτροφές,
- (ε) ιστορικό της περιπτώσεως (κατά το δυνατόν), εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεμπιπτούσων ασθενειών,
- (στ) διάγνωση και χρησιμοποιηθέντα προς τούτο μέσα,

- (ζ) συμπτώματα και σοβαρότητα της ασθένειας, αν είναι δυνατόν, με βάση συμβατικά κριτήρια,
- (η) επακριβής ταυτοποίηση του χρησιμοποιηθέντος κατά τη δοκιμή παρασκευάσματος κλινικής δοκιμασίας,
- (θ) δόση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, μέθοδος, οδός και συχνότητα χορηγήσεως και προφυλάξεις, κατά περίπτωση, που ελήφθησαν κατά τη χορήγηση (διάρκεια εγχύσεως κλπ.)
- (ι) διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και περίοδος μετέπειτα παρατηρήσεως,
- (ια) κάθε στοιχείο σχετικό με κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν (εκτός από το υπό μελέτη) που χορηγήθηκαν κατά την περίοδο της εξετάσεως, είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν και, στην τελευταία περίπτωση, στοιχεία για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις,
- (ιβ) όλα τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμασιών (συμπεριλαμβανομένων και των μη ευνοϊκών και των αρνητικών) με πλήρη αναφορά των κλινικών παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμασιών δραστηριότητας (εργαστηριακές αναλύσεις, φυσιολογικές δοκιμασίες), που απαιτούνται για την αξιολόγηση της αιτήσεως. Πρέπει να προσδιορίζονται οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές και να εξηγείται η σημασία τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα (π.χ. διαφοροποίηση μεθόδου, διαφοροποίηση μεταξύ ατόμων ή αποτελεσμάτων της θεραπείας). Η κατάδειξη του φαρμακοδυναμικού αποτελέσματος σε ζώα δεν αποτελεί επαρκές στοιχείο για την αξιολόγηση εξαγωγής συμπερασμάτων για οποιοδήποτε θεραπευτικό αποτέλεσμα,
- (ιγ) κάθε στοιχείο για τις μη απαιτούμενες δράσεις που παρατηρούνται επιζήμιες ή όχι και για κάθε τυχόν μέτρο που ελήφθη σχετικά. Αν είναι δυνατόν, πρέπει να ερευνάται η σχέση αίτιου – αποτελέσματος,
- (ιδ) επίδραση στη λειτουργία του ζώου (π.χ. παραγωγή αυγών, παραγωγή γάλακτος και αναπαραγωγική λειτουργία),
- (ιε) επίδραση στην ποιότητα των τροφίμων που λαμβάνονται από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα, ειδικότερα στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως βελτιωτικά επιδόσεων,
- (ιστ) συμπεράσματα για κάθε ανεξάρτητη περίπτωση σε περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής, για κάθε συλλογική περίπτωση.

Τυχόν παράλειψη μιας ή περισσοτέρων από τα στοιχεία (α) έως (ιστ) πιο πάνω πρέπει να αιτιολογείται.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε τα πρωτότυπα έγγραφα, που αποτέλεσαν τη βάση των παρασχεθέντων στοιχείων, να διατηρούνται για πέντε χρόνια τουλάχιστον, αφότου το προϊόν δεν είναι πλέον εγκεκριμένο.

## 2.2 Σύνοψη και συμπεράσματα των κλινικών παρατηρήσεων:

Για κάθε κλινική δοκιμασία, οι κλινικές παρατηρήσεις θα συνοψίζονται σε μια σύνοψη των δοκιμασιών και των αποτελεσμάτων τους, με την παράθεση ειδικότερα -

- (α) του αριθμού των ελέγχων, του αριθμού των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων είτε ατομικώς με μια ταξινόμηση κατά είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία και φύλο,
- (β) του αριθμού των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις δοκιμασίες και τους λόγους για την απόσυρση αυτή,
- (γ) στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, πληροφοριών κατά πόσο:
  - (i) δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία·
  - (ii) τους δόθηκε placebo·
  - (iii) τους δόθηκε κάποιο άλλο εγκεκριμένο κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν γνωστού αποτελέσματος·
  - (vi) τους δόθηκε το ενεργό συστατικό που βρίσκεται υπό μελέτη σε διαφορετικές αναλογίες ή με διαφορετική οδό χορήγησης,
- (δ) της συχνότητας των παρατηρηθεισών παρενεργειών,
- (ε) παρατηρήσεων ως προς το αποτέλεσμα στην απόδοση (π.χ. ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος αναπαραγωγική λειτουργία και ποιότητα τροφίμου),
- (στ) στοιχείων σχετικών με εξετασθέντα ζώα που μπορεί να είναι αυξημένου κινδύνου λόγω της ηλικίας τους, του τρόπου εκτροφής ή διατροφής τους, ή του σκοπού για τον οποίο προορίζονται ή ζώα των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ειδική θεώρηση,
- (ζ) μιας στατιστικής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό της δοκιμασίας.

Τελικά, ο ερευνητής πρέπει να εξάγει γενικά συμπεράσματα από τις πειραματικές αποδείξεις, εκφράζοντας τη γνώμη του ως προς το αβλαβές του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, το θεραπευτικό του αποτέλεσμα και κάθε χρήσιμη πληροφορία σχετική με τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις, τη δοσολογία και τη μέση διάρκεια θεραπείας και, κατά περίπτωση, τις τυχόν αλληλεπιδράσεις που παρατηρήθηκαν με άλλα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, ή πρόσθετα ζωοτροφών, όπως επίσης τις τυχόν προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται κατά τη θεραπεία και τα κλινικά συμπτώματα υπερδοσολογίας.

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

### **3. Έκθεση συμπερασμάτων εμπειρογνώμονα:**

Η έκθεση συμπερασμάτων εμπειρογνώμονα πρέπει να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση όλων των στοιχείων της προκλινικής και κλινικής τεκμηριώσεως με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως, μαζί με λεπτομερή περίληψη των αποτελεσμάτων των δοκιμών και δοκιμασιών και ετακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

## **ΤΙΤΛΟΣ II**

### **ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ**

Με την επιφύλαξη οποιωνδήποτε ειδικών απαιτήσεων που τέθηκαν από νομική επιτροπή για την καταπολέμηση και εκρίζωση των νοσημάτων των ζώων, τα ακόλουθα απαιτούμενα θα εφαρμόζονται για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα.

**ΜΕΡΟΣ V****ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΦΑΚΕΛΟΥ****A. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ**

Η ταυτότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος που αποτελεί αντικείμενο της αιτήσεως δίνεται με την ονομασία του και την ονομασία του ή των δραστικών συστατικών του μαζί με την ισχύ και τη φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και την οδό χορήγησης και με την περιγραφή της τελικής παρουσίας για πώληση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτητή, το όνομα και η διεύθυνση των παρασκευαστών και των τόπων όπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή των δραστικών συστατικών) και κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα. Ο αιτητής αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, κατά περίπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλονται και αντίγραφα εγγράφου που αποδεικνύει ότι ο παρασκευαστής έχει την άδεια να παρασκευάζει ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, όπως αναφέρεται στο άρθρο 61 του Νόμου (με βραχεία περιγραφή του τύπου παρασκευής). Περαιτέρω, δίνεται ο κατάλογος των οργανισμών που χρησιμοποιούνται στον τύπο παρασκευής.

Ο αιτητής υποβάλλει κατάλογο χωρών που έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 14 του Νόμου, όπως εγκρίθηκαν από κράτη μέλη και κατάλογο χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

## **B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

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

Επιπλέον, ο αιτητής υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος μαζί με φύλλο οδηγιών χρήσης όπου είναι αναγκαίο.

## **Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ**

Σύμφωνα με τα εδάφια (2) και (3) του άρθρου 15 του Νόμου πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνώμωνων για όλες τις πλευρές της τεκμηρίωσης:

Η έκθεση συνίσταται σε κριτική αξιολόγηση των διαφόρων ελέγχων ή/και δοκιμασιών που έγιναν σύμφωνα με την παρούσα απόφαση και προβάλλει όλα τα στοιχεία που σχετίζονται με την αξιολόγηση. Ο εμπειρογνώμονας πρέπει να εκφέρει γνώμη ως προς το εάν υπάρχουν επαρκείς εγγυήσεις στο θέμα της ποιότητας, της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εξεταζομένου προϊόντος· η απλή πραγματολογική περίληψη δεν είναι επαρκής.

Όλα τα σημαντικά στοιχεία συνοψίζονται με τη μορφή, εφόσον είναι δυνατόν, πινάκων ή διαγραμμάτων σε προσάρτημα που επισυνάπτεται στην έκθεση του εμπειρογνώμονα. Η έκθεση και οι περιλήψεις περιέχουν επακριβείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στη βασική τεκμηρίωση.

Κάθε έκθεση συντάσσεται από επιστήμονα/τεχνικό με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία· φέρει ημερομηνία και την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και συνοδεύεται από σύντομα ενημερωτικά στοιχεία σχετικά με τη μόρφωση, την εκπαίδευση και τη επαγγελματική εμπειρία του εμπειρογνώμονα· δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτητή.

**ΜΕΡΟΣ VI****ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ (ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ)  
ΔΟΚΙΜΕΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ  
ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ**

Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι πρέπει να ανταποκρίνονται στο τρέχον επίπεδο επιστημονικής προόδου και να είναι έγκυρες, να παρέχονται δε τα αποτελέσματα των μελετών ως προς την εγκυρότητα των μεθόδων.

Όλες οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται, όσο λεπτομερώς είναι αναγκαίο, ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται, μετά από απαίτηση του Συμβουλίου Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων. Κάθε τυχόν χρησιμοποιούμενη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν, και από κάποιο σχήμα. Οι χημικοί τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων πρέπει να συμπληρώνονται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής. Σε περίπτωση όπου οι δοκιμές περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην φαρμακοποιία κράτους-μέλους, η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με συγκεκριμένη παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία.

**A. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ**

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με την παράγραφο (γ) του εδαφίου (β) του άρθρου 10 του Νόμου, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

**1. Ποιοτικά στοιχεία -**

Στην παρούσα παράγραφο, εκτός αν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια:

«πιοστικά στοιχεία όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος», νοούνται:

(α) Η ονομασία ή η περιγραφή:

- (i) Του ή των δραστικών συστατικών·
- (ii) των συστατικών των ανοσοενισχυτικών·
- (iii) του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών, σταθεροποιητικών, γαλακτοματοποιητών, χρωστικών, βελτιωτικών γεύσεων, αρωματικών ουσιών, ιχνηθετών κλπ,

(β) τα συστατικά της φαρμακευτικής μορφής που χορηγείται στα ζώα·

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο σφραγισέως του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα τεχνικά μέσα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το ανοσολογικό κτηνιατρικό σκεύασμα και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό.

2. Με την επιφύλαξη της εφαρμογής των διατάξεων της παραγράφου (γ) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 του Νόμου, «συνήθης ορολογία» των συστατικών των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων νοείται:

- (α) 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,



- (β) 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 παρασκευάστηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- (γ) για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό E που τους έχει δοθεί σύμφωνα με τις διατάξεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών.

### 3. Ποσοτικά στοιχεία:

Για την «παροχή ποσοτικών στοιχείων», για τα δραστικά συστατικά των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται, όταν είναι δυνατόν, ο αριθμός των μικροοργανισμών, η περιεκτικότητα ειδικά 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 στο Τμήμα Β κατωτέρω.

Όπου έχει ορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή χρησιμοποιείται.

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

### 4. Ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος:

Πρέπει να παρέχονται εξηγήσεις ως προς τη σύνθεση, τα συστατικά και τους περιέκτες, στηριζόμενες σε επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος· θα δηλώνεται επίσης και τυχόν δοσολογική υπέρβαση κατά την παρασκευή με πλήρη δικαιολόγηση του γεγονότος. Σε περίπτωση ύπαρξης

συντηρητικών, πρέπει να αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητά τους.

## **B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 10(6)(δ) του Νόμου πρέπει να διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται μια ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιούμενων εργασιών.

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

- (i) τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών κάθαρσης) έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαραγωγικότητα της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους ανεπιθυμητών ενεργειών στα τελικά προϊόντα, όπως π.χ. κάποια μικροβιακή μόλυνση
- (ii) στην περίπτωση συνεχούς παρασκευής, πλήρη στοιχεία για τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιογένεια και η σταθερότητα των διαφόρων παρτίδων του τελικού προϊόντος, κατονομασία των ουσιών που δεν μπορούν να απομονωθούν και να ληφθούν κατά την πορεία της παρασκευής
- (iii) στοιχεία για την ανάμιξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών
- (iv) αναφορά του σταδίου της παρασκευής στο οποίο διενεργείται δειγματοληψία για την εκτέλεση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής.

## **Γ. ΠΑΡΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΕΝΑΡΚΤΗΡΙΩΝ ΥΛΩΝ**

Στην παρούσα παράγραφο, εκτός εάν από το κείμενο προκύπτει διαφορετική έννοια:

«εναρκτήριες ύλες» σημαίνει όλα τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του ανοσοολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, τα δε θρεπτικά υλικά καλλιεργειών που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή των δραστικών συστατικών θεωρούνται ως μια και μόνη πρώτη ύλη.

Σε περίπτωση που ένα δραστικό συστατικό δεν περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους-μέλους, ή ένα δραστικό συστατικό περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους-μέλους, αλλά παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμίξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού ελέγχου και το οποίο παρασκευάζεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτητή, ο τελευταίος μπορεί να φροντίσει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παρασκευής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής από τον παρασκευαστή του δραστικού συστατικού, και η διαπίστωση της εγκυρότητας της μεθόδου να παρέχονται στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων, από τον παρασκευαστή του δραστικού συστατικού. Στην περίπτωση αυτή ο παρασκευαστής πρέπει εν τούτοις να παρέχει στον αιτητή όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία για να μπορεί ο αιτητής να αναλάβει την ευθύνη για το προϊόν.

Ο παρασκευαστής πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτητή ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη μέθοδο 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 στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις των παραγράφων (θ) και (ι) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 και του εδαφίου (1) του άρθρου 12 του Νόμου, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών που αφορούν τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιούμενων συστατικών και υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις:

#### **1. Εναρκτήριες ύλες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες:**

Για όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται στη φαρμακοποία, εφαρμογή έχουν οι μονογραφίες της συγκεκριμένης ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες, το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων δύναται να επιβάλει την τήρηση της για τις παρασκευές που πραγματοποιούνται στη Δημοκρατία.

Τα συστατικά που πληρούν τα απαιτούμενα της ευρωπαϊκής ή της φαρμακοποιίας ενός από τα κράτη-μέλη, θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις της παραγράφου (i) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 του Νόμου· στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων δύναται να αντικατασταθεί από λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποιία.

Σε περίπτωση που μια ουσία δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους-μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε φαρμακοποιία τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή πρέπει να υποβάλλεται η σχετική μονογραφία, συνοδευόμενη, εφόσον είναι αναγκαίο, από μετάφραση, για την πιστότητα της οποίας υπεύθυνος είναι ο αιτητής.

Οι χρωστικές ουσίες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών του 2006.

Στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας, που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα εναρκτήριων υλών. Σε περίπτωση που χρησιμοποιούνται δοκιμές διαφορετικές από εκείνες που αναφέρονται στη φαρμακοποιία τότε θα πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι οι εναρκτήριες ύλες πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.

Σε περιπτώσεις όπου μια ειδική προδιαγραφή ή άλλες διατάξεις που περιέχονται σε μονογραφία της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας κράτους-μέλους είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας:

- (i) το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων δύναται να ζητήσει από τον αιτητή της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος καταλληλότερες προδιαγραφές·
- (ii) το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων ενημερώνει γι' αυτό τις υπεύθυνες αρχές που είναι για την υπόψη φαρμακοποιία· και
- (iii) ο αιτητής έκδοσης άδειας κυκλοφορίας παρέχει στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων κάθε σχετική πληροφορία για την προβαλλόμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες αιτηθείσες προδιαγραφές.

Σε περίπτωση που μια πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ούτε στη φαρμακοποία κράτους-μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποίας τρίτης χώρας. Στην περίπτωση αυτή, ο αιτητής υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας (monograph) συνοδευόμενο, εφόσον είναι αναγκαίο, από κείμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων δοκιμής που περιέχονται στη μονογραφία και, από μια μετάφραση όπου αρμόζει. Για δραστικά συστατικά, πρέπει να υποβάλλονται αποδείξεις για τη δυνατότητα ελέγχου της ποιότητάς τους μέσω της μονογραφίας (monograph).

## **2. Πρώτες ύλες μη εγγεγραμμένες σε φαρμακοποία:**

### **2.1 Πρώτες ύλες βιολογικής προελεύσεως**

Η περιγραφή θα δίνεται με τη μορφή μονογραφίας (monograph). Εφόσον είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων θα βασίζεται σε σύστημα ενοφθαλμισμού μικροοργανισμών παρτίδας και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για την παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων που συνίστανται από ορούς, θα αναφέρεται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των ζώων στα οποία παράγονται. Πρέπει να χρησιμοποιούνται καθορισμένες μικτές πηγές υλικών (pool).

Η προέλευση και το ιστορικό των πρώτων υλών πρέπει να περιγράφεται και να τεκμηριώνεται σε περίπτωση πρώτων υλών του πεδίου της γενετικής μηχανικής οι πληροφορίες αυτές πρέπει να περιλαμβάνουν λεπτομέρειες όπως περιγραφή των αρχικών βακτηριακών κυττάρων ή στελεχών, κατασκευή του φορέα εκφράσεως (ονομασία, προέλευση, λειτουργία του αντιτύπου, ενισχυτή προαγωγέα και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία), έλεγχο της ακολουθίας DNA ή αποτελεσματικώς εισαχθέντος RNA, ολιγονουκλεοτιδικές ακολουθίες πλασμαδικού φορέα σε κύτταρα, πλασμίδιο χρησιμοποιούμενο για αντιμόλυνση, προστιθέμενα ή αφαιρούμενα γονίδια, βιολογικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος και τα εκφραζόμενα γονίδια, αριθμός αντιτύπων και γενετική σταθερότητα.

Υλικά ενοφθαλμισμού, συμπεριλαμβανομένων τραπεζών κυττάρων και ακατέργαστου ορού για παραγωγή αντιορού, ελέγχονται από πλευράς ταυτότητας, και συνοδών παραγόντων.

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 υλικών·
- (ii) λεπτομέρειες για οποιαδήποτε εφαρμοζόμενη επεξεργασία, καθαρισμό και αδρανοποίηση, με στοιχεία για την εγκυρότητα των ελέγχων αυτών διαδικασίας και ελέγχων κατά τη διαδικασία·
- (iii) λεπτομέρειες για τις δοκιμές επιμολύνσεως που λαμβάνουν χώρα σε κάθε παρτίδα της ουσίας.

Εάν ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία συνοδών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό απορρίπτεται ή χρησιμοποιείται σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις μόνο όταν η περαιτέρω επεξεργασία του προϊόντος διασφαλίζει την εξάλειψή τους ή/και την αδρανοποίησή τους· πρέπει να παρέχονται αποδείξεις για την εξάλειψη ή/και αδρανοποίηση αυτών των συνοδών παραγόντων.

Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αναλλοίωτα μέχρι το ανώτατο όριο που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.

Για ζώντα εξασθενημένα εμβόλια πρέπει να παρέχονται αποδείξεις ως προς τη σταθερότητα των χαρακτηριστικών εξασθενήσεως του ενοφθαλμίσματος (seed).

Εφόσον είναι αναγκαίο, θα πρέπει να παρέχονται δείγματα της βιολογικής πρώτης ύλης ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες δοκιμών, ώστε να μπορεί το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων να εκτελεί ελέγχους δοκιμών.

## 2.2 Πρώτες ύλες μη βιολογικής προελεύσεως:

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

- (i) Η ονομασία της πρώτης ύλης, σύμφωνα με τα όσα αναφέρονται στο τμήμα Α, σημείο 2 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα·

- (ii) η περιγραφή της πρώτης ύλης, διατυπούμενη με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμα της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας
- (iii) η λειτουργία της πρώτης ύλης
- (iv) μέθοδοι ταυτοποιήσεως
- (v) η καθαριότητα θα περιγράφεται σε συνάρτηση με το συνολικό άθροισμα των προβλεπομένων προσμίξεων, ιδιαίτερα εκείνων που μπορεί να έχουν επιβλαβές αποτέλεσμα και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων οι οποίες, λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού ουσιών στις οποίες αναφέρεται η αίτηση, μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή να στρεβλώσουν τα αποτελέσματα ανάλυσης· πρέπει επίσης να δίνεται μια βραχεία περιγραφή των δοκιμών που διενεργούνται για τον προσδιορισμό της καθαρότητας κάθε παρτίδας της πρώτης ύλης
- (vi) πρέπει επίσης να αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη φύλαξη της πρώτης ύλης και, εφόσον είναι αναγκαίο, ο χρόνος φύλαξης.

#### **Δ. ΕΙΔΙΚΑ ΜΕΤΡΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΖΩΙΚΩΝ ΣΠΟΓΓΟΔΩΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΩΝ**

Ο αιτητής οφείλει να αποδεικνύει ότι το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν παρασκευάζεται σύμφωνα με τις εκάστοτε εκδιδόμενες από το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων, κατευθυντήριες γραμμές για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου μετάδοσης, μέσω των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, των παραγόντων που προκαλούν τη σπογγώδη εγκεφαλοπάθεια των ζώων και ενημερωμένες μορφές τους.

## **Ε. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ**

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με τις διατάξεις των παραγράφων (η) και (θ) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 του Νόμου, περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σε ενδιάμεσα προϊόντα με σκοπό τον έλεγχο της σταθερότητας της διαδικασίας παραγωγής και του τελικού προϊόντος.

Για αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια αντιτοξινών, η αδρανοποίηση ή η παραγωγή αντιτοξινών ελέγχονται κατά τη διάρκεια κάθε γύρου παραγωγής αμέσως μετά τη διαδικασία αδρανοποίησης των βακτηρίων και αντιτοξινών αυτών.

## **ΣΤ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΙΟΝΤΟΣ Ή ΚΑΤΙΩΝ**

Τα πληροφοριακά στοιχεία που συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις των παραγράφων (η) και (θ) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 του Νόμου, πρέπει να περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό προϊόν· όταν υπάρχουν κατάλληλες μονογραφίες, αν χρησιμοποιούνται δοκιμές ελέγχου και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή ελλείπει αυτών, στη φαρμακοποιία κράτους-μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ώστε να αποδεικνύεται ότι αν το τελικό προϊόν εξεταζόταν με βάση τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τα ποιοτικά απαιτούμενα της φαρμακοποιίας αυτής για την υπόψη φαρμακευτική αγωγή. Η αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνει τις δοκιμές εκείνες που εκτελούνται σε αντιπροσωπευτικά δείγματα κάθε παρτίδας του τελικού προϊόντος· πρέπει να αναφέρεται η συχνότητα των δοκιμών που δεν πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα του τελικού προϊόντος· πρέπει επίσης να αναφέρονται και όρια αποδέσμευσης.

### **1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος:**

Μεταξύ των δοκιμών του τελικού προϊόντος, ακόμη κι αν έχουν γίνει κατά τη διάρκεια της παρασκευαστικής διαδικασίας, πρέπει να περιλαμβάνονται και ορισμένες δοκιμές των γενικών χαρακτηριστικών του προϊόντος:



Οι δοκιμές αυτές, όποτε εφαρμόζονται, αφορούν στον έλεγχο των μέσων όρων μαζών και μεγίστων αποκλίσεων, σε μηχανικές, φυσικές, χημικές ή μικροβιολογικές δοκιμές, φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, ο δείκτης διαθλάσεως κλπ· σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, καθορίζονται από τον αιτητή προδιαγραφές, με κατάλληλα όρια εμπιστοσύνης.

## 2. Ταυτότητα και προσδιορισμός των δραστικών συστατικών με δοκιμές:

Για όλες τις δοκιμές, η περιγραφή των τεχνικών αναλύσεων του τελικού προϊόντος πρέπει να παρατίθεται με μεγάλες λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαραχθούν εύκολα.

Ο προσδιορισμός της βιολογικής δραστηριότητάς του ή των δραστικών συστατικών πραγματοποιείται είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής είτε σε έναν αριθμό δοσολογικών μονάδων, που αναλύονται ανεξαρτήτως.

Όταν είναι αναγκαίο, διενεργείται επίσης ειδική δοκιμή για ταυτοποίηση.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις όπου ο προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους ή της παρουσίας τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε επίπονη εργασία δύσκολη να γίνει σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσότερων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραλείπεται, με τη ρητή προϋπόθεση ότι τέτοιοι προσδιορισμοί διεξάγονται σε ενδιάμεσα στάδια και όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής· η ελάφρυνση αυτή δεν μπορεί να εφαρμοσθεί και στο χαρακτηριστικό των υπόψη ουσιών· η απλοποιημένη αυτή τεχνική θα πρέπει να συμπληρώνεται με μια μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως, η οποία επιτρέπει στο Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων να επαληθεύει αν το ανοσοολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που έχει τεθεί σε κυκλοφορία συμφωνεί με τις προδιαγραφές σύνθεσης.

## 3. Ταυτότητα και προσδιορισμός των ανοσοενισχυτικών με δοκιμές:

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

#### 4. Ταυτότητα και προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου:

Στο μέτρο που αυτό είναι αναγκαίο, το ή τα έκδοχα υποβάλλονται τουλάχιστον σε ελέγχους ταυτοποιήσεως.

Η προτεινόμενη δοκιμή ελέγχου για την ταυτοποίηση των χρωστικών υλών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επαλήθευσης ότι οι χρωστικές αυτές ύλες επιτρέπονται βάσει των διατάξεων των περί Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων (Χρωστικές Ουσίες) Κανονισμών του 2006.

Τα συντηρητικά υπόκεινται υποχρεωτικά σε δοκιμή για το ανώτατο και το κατώτατο όριο· το έκδοχο, το οποίο μπορεί να προκαλέσει κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση, υπόκειται υποχρεωτικά σε δοκιμή για το ανώτατο όριο.

#### 5. Δοκιμές ασφάλειας:

Ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα των δοκιμών που υποβάλλονται σύμφωνα με το Μέρος VII, πρέπει να υποβάλλονται και στοιχεία δοκιμών ασφαλείας· οι δοκιμές αυτές είναι, κατά προτίμηση, μελέτες υπέρβασης δοσολογίας σε ένα τουλάχιστον από τα πιο ευαίσθητα ζωικά είδη προορισμού και τουλάχιστον στη συνιστώμενη οδό χορήγησης που θέτει το μεγαλύτερο κίνδυνο.

#### 6. Δοκιμές στειρότητας και καθαρότητας:

Ανάλογα με τη φύση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, τη μέθοδο και τις συνθήκες παρασκευής, πρέπει να εκτελούνται κατάλληλες δοκιμές ώστε να ελέγχεται η απουσία μόλυνσεως από συνοδούς δευτερογενείς παράγοντες ή άλλες ουσίες.

#### 7. Αδρανοποίηση:

Όπου είναι δυνατόν, πρέπει να διενεργείται δοκιμή αδρανοποίησης του προϊόντος στον τελικό περιέκτη.

#### 8. Υπολειμματική υγρασία:

Κάθε παρτίδα λυόφιλου προϊόντος πρέπει να ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.

#### 9. Σταθερότητα από παρτίδα σε παρτίδα:

Για να διασφαλίζεται ότι η αποτελεσματικότητα του προϊόντος είναι αναπαραγώγιμη από παρτίδα σε παρτίδα και να καταδεικνύεται η συμφωνία με τις προδιαγραφές, σε κάθε τελική (συνολική) παραγωγή ή κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος πρέπει να διενεργούνται δοκιμές αποτελεσματικότητας βασιζόμενες σε μεθόδους in vivo, συμπεριλαμβανομένων και των κατάλληλων υλικών αναφοράς όπου υπάρχουν, με ενδεδειγμένα όρια πιστότητας. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η δοκιμή αποτελεσματικότητας μπορεί να διενεργείται σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής.

### **Z. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ**

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας βάσει των παραγράφων (στ) και (θ) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 του Νόμου, υποβάλλονται σύμφωνα με τα ακόλουθα:

Ο αιτητής έχει υποχρέωση να περιγράψει τις δοκιμασίες που έγιναν για την υποστήριξη του χρόνου ζωής· οι δοκιμές αυτές πρέπει να είναι μελέτες του πραγματικού χρόνου και να εκτελούνται σε επαρκή αριθμό παρτίδων παραγομένων σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία και σε προϊόντα περιεχόμενα στον τελικό περιέκτη. Στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας.

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

Στην περίπτωση προϊόντων που χορηγούνται στην τροφή, ο αιτητής πρέπει επίσης να συνυποβάλλει πληροφορίες σχετικά με το χρόνο ζωής του προϊόντος, σε διάφορα στάδια αναμείξεως, όταν αναμειγνύεται, σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες.

Όταν ένα τελικό προϊόν χρειάζεται να αποκατασταθεί πριν χορηγηθεί, απαιτούνται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του αποκαθιστώμενου προϊόντος· πρέπει να υποβάλλονται μαζί και τα στοιχεία προς υποστήριξη του προτεινομένου χρόνου ζωής για το αποκαταστημένο προϊόν.

## ΜΕΡΟΣ VII

### ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ

#### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Οι δοκιμές ασφαλείας δείχνουν τους πιθανούς κινδύνους από το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν που μπορούν να παρουσιασθούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα· οι κίνδυνοι αυτοί αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά οφέλη από τα σκευάσματα.

\*

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

2. Η παρουσίαση και το περιεχόμενο των πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων που συνοδεύουν την αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου (1) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 και του εδαφίου (1) του άρθρου 12 του Νόμου, υποβάλλονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής όπως αυτές καθορίζονται στους περί Επικινδύνων Ουσιών Νόμους και στους δυνάμει αυτών εκδοθέντες Κανονισμούς.

## **B. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ**

1. Οι δοκιμές ασφαλείας διενεργούνται στο ζωικό είδος προορισμού.
2. Η χρησιμοποιούμενη δόση αντιστοιχεί στη συνιστώμενη για χρήση ποσότητα προϊόντος που περιέχει το μέγιστο τίτλο ή ισχύ για την οποία υποβάλλεται η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας.
3. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για τη δοκιμή ασφαλείας λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας.

## **Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ**

1. Ασφάλεια χορήγησης μιας δόσεως:

Το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται στη συνιστώμενη δόση και από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης σε ζώα κάθε είδους και κατηγορίας για τις οποίες προορίζεται να χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων ζώων στην ελάχιστη ηλικία χορηγήσεως. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για διαπίστωση συμπτωμάτων συστημικών 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.

## 2. Ασφάλεια χορήγησης μιας υπερδόσεως:

Σε ζώα των πλέον ευαίσθητων κατηγοριών του είδους προορισμού, χορηγείται από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης μια υπέρδοση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται ως προς την παρουσία συμπτωμάτων και τοπικές αντιδράσεις. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για δεκατέσσερις (14) τουλάχιστον ημέρες μετά τη χορήγηση.

## 3. Ασφάλεια από επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως:

Το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων δύναται να απαιτήσει την επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως για να αποκαλυφθούν τυχόν ανεπιθύμητες επιδράσεις από τη χορήγηση αυτή. Οι δοκιμές αυτές εκτελούνται στις πιο ευαίσθητες κατηγορίες του ζωικού είδους προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορήγησης. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για δεκατέσσερις (14) τουλάχιστον ημέρες μετά από την τελευταία χορήγηση για τυχόν σημεία οργανικής ή τοπικής αντιδράσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως η θερμοκρασία ορθού και οι μετρήσεις αποδόσεων.

## 4. Εξέταση αναπαραγωγικής αποδόσεως:

Η εξέταση της αναπαραγωγικής αποδόσεως γίνεται όταν υπάρχουν στοιχεία που αφήνουν υποψίες ότι η πρώτη ύλη από την οποία προέρχεται το προϊόν μπορεί να αποτελεί εν δυνάμει παράγοντα κινδύνου. Η απόδοση στην αναπαραγωγή αρρένων και θηλέων εγκύων και μη εγκύων διερευνάται με τη συνιστώμενη δόση και χρησιμοποιώντας όλες τις προτεινόμενες οδούς χορηγήσεως. Διερευνώνται επιπλέον, τυχόν επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους, όπως επίσης και τυχόν τερατογονικές επιδράσεις και αποβολή εμβρύου.

Οι μελέτες αποτελούν μέρος ενδεχομένως των μελετών ασφαλείας που περιγράφονται στο σημείο 1 ανωτέρω.

## 5. Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών:

Σε περίπτωση που το ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την ανοσολογική ανταπόκριση του εμβολιασμένου ζώου ή των απογόνων του, ο αιτητής πρέπει να διενεργεί και κατάλληλες δοκιμασίες για τις ανοσολογικές λειτουργίες.

## 6. Ειδικά απαιτούμενα για ζώντα εμβόλια

### 6.1 Διάδοση του εμβολιακού στελέχους:

Ερευνάται η διάδοση του εμβολιακού στελέχους από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα ζώα προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως, η οποία παρουσιάζει και τις περισσότερες πιθανότητες να συμβεί κάτι τέτοιο. Εφόσον είναι αναγκαίο, ο αιτητής ερευνά, επιπλέον, τη διάδοση σε είδη, εκτός των ειδών προορισμού, που παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε ζωντανό εμβολιακό στέλεχος.

### 6.2 Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο:

Ελέγχονται ως προς την παρουσία του μικροοργανισμού τα κόπρανα, τα ούρα, το γάλα, τα αυγά, οι στοματικές, ρινικές και άλλες εκκρίσεις. Επιπλέον, μπορεί το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων 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 ζώντων εμβολίων για ιδιαίτερα διαδεδομένες νόσους ζώων που προορίζονται για παραγωγή τροφίμων, πρέπει οι μελέτες αυτές να γίνονται οπωσδήποτε.

### 6.3 Επαναφορά λοιμογόνου δράσεως των εξασθενημένων εμβολίων:

Ερευνάται η επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως σε υλικό οριακής διάρκειας, που είναι ελάχιστα εξασθενημένο, μεταξύ του κυρίου ενοφθαλμίσματος και του τελικού

προϊόντος. Ο αρχικός εμβολιασμός διενεργείται χρησιμοποιώντας εκείνη τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως, που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως. Γίνονται τουλάχιστον πέντε στη σειρά δίοδοι σε ζώα του είδους του προορισμού· όταν αυτό δεν είναι τεχνικά δυνατό λόγω αδυναμίας επαρκούς πολλαπλασιασμού του μικροοργανισμού, διενεργούνται όσο το δυνατόν περισσότερες δίοδοι στο είδος προορισμού· αν χρειάζεται μπορεί να γίνεται *in vitro* πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού μεταξύ δίοδων *in vivo*· οι δίοδοι πραγματοποιούνται από την οδό χορήγησης που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως.

#### 6.4 Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους:

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 (π.χ. ο νευροτροπισμός).

#### 6.5 Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών:

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

#### 7. Μελέτη καταλοίπων:

Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα, δεν είναι αναγκαίο να γίνεται μελέτη καταλοίπων:

Νοείται ότι, όταν στην παρασκευή των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων χρησιμοποιούνται ανοσοενισχυτικά ή και συντηρητικά πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα παραμονής καταλοίπων στα τρόφιμα. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει:

- (α) Να ερευνώνται οι επιδράσεις των καταλοίπων αυτών,
- (β) σε περίπτωση ζώντων εμβολίων για ασθένειες ζώων που μεταδίδονται στον άνθρωπο, πέραν από τις μελέτες που περιγράφονται στο σημείο 6.2 ανωτέρω, μπορεί επιπλέον το Συμβούλιο Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων να απαιτεί και τον προσδιορισμό των καταλοίπων στο σημείο εγγύσεως,



- (γ) να υποβάλλεται πρόταση για χρόνο αναμονής και να εξετάζεται η επάρκειά της σε σχέση και με τυχόν διενεργηθείσες μελέτες καταλοίπων.

#### 8. Αλληλεπιδράσεις:

Οποιοσδήποτε γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα προϊόντα πρέπει να αναφέρονται.

### **Δ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ**

Εξαιρουμένων των περιπτώσεων που δεν δικαιολογούνται, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές μελέτες πρέπει να συμπληρώνονται και με στοιχεία από μελέτες κάτω από φυσικές συνθήκες.

### **Ε. ΟΙΚΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ**

Σκοπός της μελέτης της οικοτοξικότητας ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος είναι να εκτιμηθούν οι πιθανές βλαβερές επιδράσεις που μπορεί να έχει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να ερευνηθούν τυχόν μέτρα προφύλαξης, που μπορεί να χρειάζονται για τη μείωση των κινδύνων αυτών.

Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση έκδοσης άδειας κυκλοφορίας για ανοσολογικό κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν, εκτός από τις αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου (i) του άρθρου 6 και του εδαφίου (1) του άρθρου 12 του Νόμου. Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας γίνεται κανονικά σε δύο φάσεις:

Η πρώτη φάση της εκτίμησης γίνεται πάντοτε. Ο ερευνητής εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του περιβάλλοντος στο προϊόν, στα δραστικά του συστατικά ή στους μεταβολίτες τους, λαμβάνοντας υπόψη:

- (i) Το είδος προορισμού και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ. μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση).
- (ii) τη μέθοδο χορηγήσεως, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα.
- (iii) την πιθανή απέκκριση του προϊόντος των δραστικών του συστατικών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστάντα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεινόμενη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών.
- (vi) την καταστροφή των μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων ή των υπολειμμάτων.

Σε περίπτωση που τα συμπεράσματα της πρώτης φάσεως φανερώνουν πιθανή έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν, ο αιτητής προχωρεί σε δεύτερη φάση και αξιολογεί την πιθανή οικολογικότητα του προϊόντος. Για το σκοπό αυτό εξετάζει την έκταση και τη διάρκεια της έκθεσης του περιβάλλοντος στο προϊόν και τα στοιχεία για τις φυσικές ή χημικές φαρμακολογικές ή/και τοξικολογικές ιδιότητες της λαμβανομένης ενώσεως κατά τη διεξαγωγή των άλλων δοκιμών και δοκιμασιών που απαιτούνται με την απόφαση αυτή. Αν είναι αναγκαίο, διενεργούνται και περαιτέρω έρευνες για τις επιπτώσεις του προϊόντος (έδαφος, νερό, αέρας, υδάτινα συστήματα, οργανισμοί για τους οποίους δεν προορίζεται το προϊόν).

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στους περί Επικίνδυνων Ουσιών Νόμους του 1991 έως 2004 και στους δυνάμει αυτών εκδοθέντων Κανονισμούς και σε περίπτωση που το τελικό σημείο δεν καλύπτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς αναγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φαρμακευτικό προϊόν φάρμακο ή/και το ή τα δραστικά του συστατικά ή/και τους απεκκρινόμενους μεταβολίτες, κατά περίπτωση). Ο αριθμός και οι τύποι των δοκιμασιών και τα κριτήρια για την αξιολόγηση τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αίτησης.

## ΜΕΡΟΣ VIII

### ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

#### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Σκοπός των δοκιμασιών που περιγράφονται στο μέρος αυτό είναι να καταδείξουν ή να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος. Κάθε αξίωση που γίνεται από τον αιτητή για τις ιδιότητες, αποτελέσματα και χρήση του προϊόντος πρέπει να υποστηρίζονται πλήρως από τα αποτελέσματα ειδικών δοκιμασιών που

περιλαμβάνονται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας.

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις της παραγράφου (i) του εδαφίου (6) του άρθρου 10 και του εδαφίου (1) του άρθρου 12 του Νόμου, πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τα κατωτέρω απαιτούμενα:

3. Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμασίες πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο δοκιμασιών το οποίο θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμασίας. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά η οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών. Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμασιών.

4. Πριν αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμασία, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημερώσεως συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμασία. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμασία όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της δοκιμασίας.

Σε περίπτωση που η δοκιμασία δεν πραγματοποιείται με τυφλό, οι διατάξεις του άρθρου 56 του Νόμου εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμασίες. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «για κτηνιατρική κλινική δοκιμασία μόνο».

## **B. ΓΕΝΙΚΑ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ**

1. Η επιλογή των στελεχών των εμβολίων πρέπει να δικαιολογείται βάσει επιζωτιολογικών δεδομένων.

2. Οι δοκιμασίες αποτελεσματικότητας που εκτελούνται στο εργαστήριο πρέπει να

2. Οι δοκιμασίες αποτελεσματικότητας που εκτελούνται στο εργαστήριο πρέπει να είναι ελεγχόμενες δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων και των μη υποβαλλομένων σε αγωγή ζώων-μαρτύρων. Οι δοκιμασίες που αναφέρονται στην υποπαράγραφο (α) πρέπει να υποστηρίζονται από δοκιμασίες που εκτελούνται υπό φυσικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων και μη υποβαλλομένων σε αγωγή ζώων-μαρτύρων.

Όλες οι δοκιμασίες πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες έτσι ώστε να είναι αναπαραγώγιμες σε δοκιμασίες ελέγχου, διενεργούμενες μετά από αίτηση του Συμβουλίου Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων. Ο ερευνητής πρέπει να καταδεικνύει την εγκυρότητα όλων των χρησιμοποιούμενων τεχνικών. Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να παρουσιάζονται όσο το δυνατόν ακριβέστερα.

Όλα τα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη, πρέπει να αναφέρονται.

3. Η αποτελεσματικότητα ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος καταδεικνύεται για κάθε είδος ζώου προορισμού που συνιστάται για εμβολιασμό, από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως και χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα χορηγήσεως. Πρέπει να αξιολογείται επαρκώς η επίδραση των παθητικών αποκτούμενων και μέσω της μητέρας αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου. Κάθε αξίωση σχετική με την έναρξη και τη διάρκεια της προστασίας πρέπει να υποστηρίζεται με στοιχεία από δοκιμασίες.

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

5. Όταν ένα 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 προϊόντος στην αποτελεσματικότητα του εμβολιακού σχήματος ως συνόλου.

6. Η χρησιμοποιούμενη δόση πρέπει να αντιστοιχεί με την ποσότητα του προϊόντος που συνιστάται να χρησιμοποιείται και να περιέχει τον ελάχιστο τίτλο ή ισχύ για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση.

7. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για δοκιμασίες αποτελεσματικότητας πρέπει να λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την παρασκευαστική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για έκδοση άδειας κυκλοφορίας.

8. Για διαγνωστικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα που χορηγούνται σε ζώα, ο αιτητής πρέπει να υποδεικνύει πως πρέπει να ερμηνεύονται οι αντιδράσεις στο προϊόν.

#### **Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ**

1. Οι δοκιμασίες που αποσκοπούν στο να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα, πρέπει να πραγματοποιούνται κάτω από σωστά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με την τεχνητή μόλυνση που γίνεται, μετά από τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στο ζώο προορισμού, κάτω από τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως· κατά το δυνατόν, οι συνθήκες υπό τις οποίες πραγματοποιείται η τεχνητή μόλυνση πρέπει να προσομοιάζουν προς τις φυσικές συνθήκες μόλυνσεως π.χ. από πλευράς ποσότητας του μικροοργανισμού τεχνητής μόλυνσης και οδού χορηγήσεως αυτής.

2. Εφόσον είναι δυνατόν, ο ανοσολογικός μηχανισμός (κυτταρικός/χημικός/γενικές τάξεις ανοσοσφαιρίνης) ο οποίος ενεργοποιείται μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος στα ζώα προορισμού διαμέσου της συνιστώμενης οδού χορηγήσεως, πρέπει να προσδιορίζεται και να τεκμηριώνεται.

#### **Δ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ**

1. Εκτός αν υπάρχει αιτιολόγηση για το αντίθετο, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές δοκιμασίες πρέπει να συμπληρώνονται με στοιχεία από δοκιμασίες κάτω από φυσικές συνθήκες.

2. Σε περίπτωση που οι εργαστηριακές δοκιμασίες δεν μπορούν να στηρίξουν τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, μπορεί να γίνουν δεκτές και οι δοκιμασίες

υπό φυσικές συνθήκες μόνο.

## ΜΕΡΟΣ ΙΧ

### ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΑΙ ΕΓΓΡΑΦΑ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΩΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΙ ΤΙΣ ΔΟΚΙΜΕΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ

#### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία ο φάκελος των μελετών ασφαλείας και αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει μια εισαγωγή που εισαγάγει το θέμα και υποδεικνύει τις δοκιμές που διενεργήθηκαν σύμφωνα με τα Μέρη VII και VIII και μια περίληψη με παραπομπές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οποιαδήποτε παράλειψη ελέγχων ή δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στα Μέρη VII και VIII επισημαίνεται και να τίθεται υπό συζήτηση.

#### B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε όλες τις μελέτες πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα:

- (α) Μια περίληψη,
- (β) η ονομασία του φορέα που διενήργησε τις μελέτες,

- (γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο το οποίο να περιλαμβάνει περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία ως προς τα είδη, τη φυλή ή το γένος των ζώων, κατηγορίες ζώων, από όπου αυτές ελήφθησαν, ταυτοποίηση και αριθμό ζώων, τις συνθήκες κάτω από τις οποίες εκτράφηκαν και διετράφησαν (αναφερομένων μεταξύ άλλων και αν ήταν απηλλαγμένα από προσδιορισμένους, παθογόνους παράγοντες ή/και προσδιορισμένα αντισώματα, τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές), τη δόση, την οδό, το χρονοδιάγραμμα και τις ημερομηνίες χορηγήσεως και περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών στατιστικών μεθόδων,
- (δ) στην περίπτωση ζώων-μαρτύρων, αν σε αυτά δόθηκε (placebo) ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε αγωγή,
- (ε) κάθε γενική ή εξατομικευμένη παρατήρηση και τα επιτευχθέντα αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις), ευνοϊκά ή μη· τα στοιχεία πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να αξιολογηθούν επιστημονικά, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συγγραφέα· τα ανεπιξέργαστα στοιχεία πρέπει να παρουσιάζονται σε πίνακες· τα αποτελέσματα, εν είδει επεξηγήσεως και απεικονίσεως, μπορούν να συνοδεύονται από αναπαραγωγές στοιχείων καταγραφής, φωτομικρογραφίες κλπ,
- (στ) τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια των παρατηρηθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών,
- (ζ) τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις μελέτες και τους λόγους της απόσυρσης,
- (η) μια στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμασιών, και τις διακυμάνσεις των στοιχείων,
- (θ) την εμφάνιση και πορεία συνδράμουσας νόσου,

- (i) κάθε λεπτομέρεια σχετικά με κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν), η χορήγηση των οποίων ήταν αναγκαία κατά την πορεία της μελέτης,
- (ια) μια αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, με συμπεράσματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

### Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

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:

- (α) Μια περίληψη,
- (β) το όνομα, τη διεύθυνση, το λειτούργημα και τους τίτλους του ασχοληθέντος ερευνητή,
- (γ) τον τόπο και την ημερομηνία χορηγήσεως, το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου των ζώων,
- (δ) λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου δοκιμασίας με μια περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία για την οδό χορήγησης, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, τις κατηγορίες των ζώων, τη διάρκεια της παρατήρησης, την ορολογική ανταπόκριση και άλλες έρευνες που έγιναν στα ζώα μετά τη χορήγηση,



- (ε) στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε ψευδοφάρμακο ή δεν υπεβλήθησαν καθόλου σε θεραπεία,
- (στ) ταυτοποίηση των υποβληθέντων σε αγωγή ζώων και των ζώων-μαρτύρων (συλλογική ή ατομική, κατά περίπτωση), όπως είδος, φυλή, γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση,
- (ζ) σύντομη περιγραφή της μεθόδου εκτροφής και διατροφής, αναφέροντας τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές,
- (η) όλα τα στοιχεία για παρατηρήσεις, αποδόσεις και αποτελέσματα, (με μέσους όρους και τυπική απόκλιση) όταν οι δοκιμές και οι μετρήσεις διεξήχθησαν σε άτομα, πρέπει να παρέχονται ατομικά στοιχεία,
- (θ) όλες οι παρατηρήσεις και αποτελέσματα των μελετών, ευνοϊκά ή μη, με πλήρη αναφορά των παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστηριότητας που απαιτούνται για την αξιολόγηση του προϊόντος· οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές πρέπει να προσδιορίζονται και να επεξηγείται η σημαντικότητα τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα,
- (ι) επίδραση στην απόδοση των ζώων (π.χ. ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική ικανότητα),
- (ια) ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρώιμα από τις μελέτες και οι λόγοι για την απόσυρση αυτή,
- (ιβ) τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια παρατηρηθεισών παρενεργειών,
- (ιγ) την εμφάνιση και την πορεία τυχόν παρεμπόπτουσας ασθένειας,

- (ιδ) κάθε λεπτομέρεια σχετική με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν) που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως, λεπτομέρειες για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις,
  
- (ιε) μια αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων παρατιθεμένων συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

#### **Δ. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ**

Πρέπει να εξάγονται γενικά συμπεράσματα για όλα τα αποτελέσματα των ελέγχων, και δοκιμασιών που πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα Μέρη VII και VIII. Σε αυτά πρέπει να περιέχεται μια αντικειμενική εξέταση όλων των ληφθέντων αποτελεσμάτων και να εκφέρεται συμπέρασμα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

#### **Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ**

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στην περίληψη, που αναφέρεται στο Τμήμα Α πρέπει να παρατίθενται λεπτομερώς.