

## ΟΔΗΓΙΑ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 28ης Σεπτεμβρίου 1981

περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των Κρατών μελών σχετικά με τα αναλυτικά, φαρμακοτοξικολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στον τομέα του έλεγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων

(85/852/ΕΟΚ)

ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΩΝ ΕΥΡΩΠΑΪΚΩΝ ΚΟΙΝΟΤΗΤΩΝ,

Έχοντας υπόψη:

τή συνθήκη περί ιδρύσεως της Ευρωπαϊκής Οικονομικής Κοινότητας, και ιδίως τό άρθρο 100,

τήν πρόταση της Έπιτροπής (1),

Έκτιμώντας:

ότι είναι σημαντικό, άφ' ενός, νά συνεχισθεί ή προσέγγιση ή όποια άρχισε με την όδηγία 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 28ης Σεπτεμβρίου 1981 περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των Κρατών μελών σχετικά με τά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα (2), και, άφ' έτέρου, νά εξασφαλισθεί ή έφαρμογή των άρχων πού θέτει ή όδηγία αυτή

ότι άφ' ενός, μεταξύ των διαφορών πού υπάρχουν, εκείνες πού άφορούν τόν έλεγχο των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων έχουν πρωταρχική σημασία και, άφ' έτέρου, στό άρθρο 5 δεύτερη παράγραφος σημείο 10 της όδηγίας 81/851/ΕΟΚ προβλέπεται ή προσκόμιση πληροφοριακών στοιχείων και δικαιολογητικών σχετικά με τά άποτελέσματα δοκιμών πού έχουν γίνει στό κτηνιατρικό φάρμακο για τό όποιο έχει ύποβληθεί αίτηση χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας

ότι τά πρότυπα και τά πρωτόκολλα για την έκτέλεση των δοκιμασιών επί των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων, τά όποια συνιστούν άποτελεσματικό μέσο για τόν έλεγχο των φαρμάκων αυτών και, κατά συνέπεια, για την προστασία της δημόσιας υγείας, δύνανται νά διευκολύνουν την κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων με τή θέσπιση κοινών κανόνων για τή διεξαγωγή των δοκιμών και τή σύνταξη των φακέλων

ότι ή υιοθέτηση των ίδιων προτύπων και πρωτοκόλλων από όλα τά Κράτη μέλη, θά έπιτρέψει στις άρμόδιες άρχές νά άποφαίνονται με βάση όμοιόμορφες δοκιμασίες και σύμφωνα με κοινά κριτήρια, και θά συμβάλλει, κατά συνέπεια, στην πρόληψη των διαφορών έκτιμήσεως

ότι οι φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές δοκιμασίες πού προβλέπονται από τό άρθρο 5

δευτέρα παράγραφος σημείο 10 της όδηγίας 81/851/ΕΟΚ είναι στενά συνδεδεμένες με τά σημεία 3, 4, 6 και 9 του ίδιου έδαφίου και ότι, κατά συνέπεια, είναι άναγκαίο νά καθοριστούν και τά στοιχεία πού πρέπει νά παρέχονται δυνάμει αυτών των σημείων

ότι ό χρόνος άναμονής πού αναφέρεται στό άρθρο 5 δεύτερη παράγραφος σημείο 8 της όδηγίας 81/851/ΕΟΚ, πρέπει νά καθορισθεί σέ συνδυασμό με τά άποτελέσματα των δοκιμασιών πού προβλέπονται στό σημείο 10 του έν λόγω άρθρου

ότι οι έννοιες της «βλαβερότητας» και «θεραπευτικής δράσεως», πού αναφέρονται στό άρθρο 11 της όδηγίας 81/851/ΕΟΚ, μπορούν νά εξετασθούν μόνο σέ άμοιβαία σχέση και έχουν σχετική μόνο σημασία πού έκτιμάται σέ συνάρτηση με την πρόοδο της έπιστήμης και λαμβανομένου ύπόψη του προορισμού του φαρμακευτικού προϊόντος· ότι τά δικαιολογητικά και τά πληροφοριακά στοιχεία πού πρέπει νά έπισυνάπτονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει νά καθιστούν έκδηλο τό θετικό άποτέλεσμα της σταθμίσεως μεταξύ της άποτελεσματικότητας και των πιθανών κινδύνων· ότι, σέ περίπτωση άρνητικού άποτελέσματος, ή αίτηση πρέπει νά άπορρίπτεται

ότι ή ποιότητα των δοκιμασιών άποτελεί ουσιαδδες στοιχείο· ότι, κατά συνέπεια, οι δοκιμασίες πού πραγματοποιούνται σύμφωνα με τίς παρούσες διατάξεις πρέπει νά λαμβάνονται ύπόψη άνεξάρτητα από την ιθαγένεια των έμπειρογνωμόνων πού τίς διεξάγουν και τή χώρα όπου πραγματοποιούνται,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

Άρθρο 1

Τά Κράτη μέλη θεσπίζουν τίς άναγκαίες διατάξεις ώστε νά ύποβάλλονται από τους ενδιαφερομένους, σύμφωνα με τό παράρτημα της παρούσας όδηγίας, τά πληροφοριακά στοιχεία και τά δικαιολογητικά πού πρέπει νά έπισυνάπτονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, δυνάμει του άρθρου 5 δεύτερη παράγραφος σημεία 3, 4, 6, 8, 9 και 10 της όδηγίας 81/851/ΕΟΚ.

Στήν περίπτωση πού ύποβάλλεται βιβλιογραφική τεκμηρίωση, δυνάμει του άρθρου 5 δεύτερη παρά-

(1) ΕΕ αριθ. C της 5. 7. 1976, σ. 11.

(2) Βλέπε σ. 1 της παρούσας Έπίσημης Έφημερίδας.

γραφος σημείο 10 υπό α ή β της προαναφερόμενης οδηγίας, ή παρούσα οδηγία εφαρμόζεται αναλόγως.

*Άρθρο 2*

Η Επιτροπή Κτηνιατρικών Φαρμακευτικών Προϊόντων, που αναφέρεται στο άρθρο 16 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, μπορεί να εξετάζει κάθε ζήτημα σχετικά με την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας.

*Άρθρο 3*

Τά Κράτη μέλη θέτουν σε ισχύ τις αναγκαίες διατάξεις για να συμμορφωθούν με την παρούσα οδηγία εντός προθεσμίας 24 μηνών από της κοινοποίησης της και πληροφορούν άμεσα σχετικά την Επιτροπή.

Τά Κράτη μέλη φροντίζουν ώστε να ανακοινώνουν στην Επιτροπή τά κείμενα των ουσιαστικών διατάξεων εσωτερικού δικαίου που θεσπίζουν στον τομέα που διέπεται από την παρούσα οδηγία.

*Άρθρο 4*

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στά Κράτη μέλη.

Έγινε στις Βρυξέλλες, στις 28 Σεπτεμβρίου 1981.

Γιά τό Συμβούλιο  
Ο Πρόεδρος  
P. WALKER

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

## ΜΕΡΟΣ 1

ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ (ΦΥΣΙΚΟΧΗΜΙΚΕΣ, ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ Ή ΜΙΚΡΟΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ)  
ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΠΙ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝΑ. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ  
ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τά πληροφοριακά στοιχεία και τά δικαιολογητικά πού επισυνάπτονται στην αίτηση άδειας, δυνάμει του άρθρου 5 δεύτερη παράγραφος σημείο 3 τής οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, υποβάλλονται σύμφωνα με τούς ακόλουθους κανόνες και με την παροχή όλων των αιτιολογητικών στοιχείων, σε περίπτωση τροποποιήσεων σε σχέση με τούς κανόνες αυτούς, για λόγους οι όποιοι αναφέρονται στην πρόοδο τής επιστήμης.

1. Ός «ποιοτική σύνθεση» όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να νοείται ο προσδιορισμός ή η περιγραφή:

- του ήτωνδραστικών συστατικών.
- του ή των συστατικών του εκδόχου, ανεξάρτητα από τή φύση τους και από τή ποσότητα πού έχει χρησιμοποιηθεί, περιλαμβανομένων των χρωστικών ουσιών, συντηρητικών των σταθεροποιητών, των πυκνωματογόνων, των γαλακτωματοποιητών, των αντισυγκολλητικών, των διορθωτικών τής γεύσεως, των άρωματικών, των προωθητικών ύγρων, κλπ..
- των συστατικών, πού προορίζονται για κατάποση ή κατ' άλλον τρόπο νάν χορηγηθούν στά άσθενή ζώα, του έξωτερικού περιβλήματος του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, όπως π.χ. κάψουλες, δστιες, κλπ.

Οι ένδειξεις αυτές συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμο πληροφοριακό στοιχείο σχετικά με τόν περιέκτη και, ένδεχόμενα, με τόν τρόπο κλεισίματός του.

2. Ός «συνήθεις όροι» πού προορίζονται για τόν προσδιορισμό των συστατικών του φαρμάκου πρέπει να νοούνται, με τήν επιφύλαξη τής εφαρμογής των λοιπών διατάξεων πού προβλέπονται στό άρθρο 5 δεύτερη παράγραφος, σημείο 3 τής οδηγίας 81/851/ΕΟΚ:

- για ούσιες πού αναγράφονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, όταν δέν αναφέρονται εκεί, στην έθνική φαρμακοποιία ενός των Κρατών μελών, υποχρεωτικά ή κύρια όνομασία πού δίνει ή σχετική μονογραφία, με αναφορά στην παραπάνω φαρμακοποιία,
- για τίς άλλες ούσιες, ή διεθνής κοινόχρηστη όνομασία πού έχει ύποδειχθεί από τό Διεθνή Όργανισμό Υγείας, ή όποια μπορεί να συνοδεύεται από άλλη κοινόχρηστη όνομασία ή, ελλείψει αυτής, ή άκριβής έπιστημονική όνομασία' τά προϊόντα, για τά όποια δέν ύπάρχει διεθνής κοινόχρηστη όνομασία ή άκριβής έπιστημονική όνομασία, προσδιορίζονται με περιγραφή τής

προελεύσεως και του τρόπου παρασκευής τους, πού συμπληρώνεται, κατά περίπτωση, με κάθε χρήσιμη λεπτομέρεια,

- για τίς χρωστικές ούσιες, ο προσδιορισμός με τόν κώδικα «E», πού θεσπίζεται με τήν οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου τής 12ης Δεκεμβρίου 1977, περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των Κρατών μελών σχετικά με τίς ούσιες πού μπορούν να προστεθούν στά φάρμακα για τό χρωματισμό τους (1), όπως τροποποιήθηκε από τήν οδηγία 81/464/ΕΟΚ (2).

3. Όσον άφορά τήν «ποσοτική σύνθεση» όλων των συστατικών του φαρμακευτικού προϊόντος, πρέπει, άνάλογα με τή φαρμακοτεχνική μορφή, να προσδιορίζεται, για τά μέν δραστικά συστατικά, τό βάρος ή ο αριθμός των διεθνών μονάδων, είτε ανά μονάδα δόσεως, είτε ανά μονάδα βάρους ή όγκου, για τά δε συστατικά του εκδόχου, τό βάρος και ο όγκος του κάθε συστατικού, λαμβανομένων ύπόψη των λεπτομερειών πού παρέχονται παρακάτω στό σημείο Β.

Οι ένδειξεις αυτές συμπληρώνονται:

- για τά φαρμακευτικά προϊόντα πού πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες, με τό βάρος κάθε συστατικού πού περιέχεται στόν αριθμό των σταγόνων πού αντιστοιχούν στή δόση πού συνιστάται,
- για τά σιρόπια, τά γαλακτώματα, τά παρασκευάσματα κοκκώδους μορφής και τίς άλλες φαρμακοτεχνικές μορφές πού πρέπει να χορηγούνται με μετρητές δόσεως, με τό βάρος κάθε δραστικού συστατικού ανά μετρητή δόσεως.

Τά δραστικά συστατικά, πού βρίσκονται ύπό μορφή συνθέσεων ή παραγώγων, προσδιορίζονται ποσοτικά με τό συνολικό τους βάρος και, έφ' όσον αυτό είναι αναγκαίο ή έχει σημασία, με τό βάρος του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου (π.χ. για τήν παλμική χλωραμφενικόλη προσδιορίζονται αντίστοιχα τό βάρος του έστέρα και τό βάρος τής χλωραμφενικόλης).

Οι βιολογικές μονάδες των προϊόντων πού δέν είναι χημικώς καθορισμένα, και για τά όποια δέν ύπάρχει έπαρκής βιβλιογραφία, εκφράζονται κατά τέτοιο τρόπο ώστε να δηλώνουν με σαφήνεια τή δραστητικότητα τής ούσίας, αναφέροντας π.χ. τή φυσιολογική δράση στην όποια βασίζεται ή μέθοδος προσδιορισμού τής δόσεως.

(1) ΕΕ αριθ. L 11 τής 14. 1. 1978, σ. 18.

(2) ΕΕ αριθ. L 183 τής 4. 7. 1981, σ. 33.

## B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Η «συνοπτική περιγραφή της μεθόδου παρασκευής», που επισυνάπτεται στην αίτηση άδειας του άρθρου 5 παράγραφος δεύτερη σημείο 4 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, συντάσσεται κατά τρόπο που να δίνει ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των διενεργουμένων ενεργειών.

Πρός τό σκοπό αυτόν περιέχει τά ακόλουθα τουλάχιστον στοιχεία:

- μνεία των διαφόρων σταδίων παρασκευής, ώστε να είναι δυνατό να εκτιμηθεί αν οι διαδικασίες που ακολουθούνται για να δοθεί ή φαρμακευτική μορφή δέν προκαλούν αλλοίωση των συστατικών,
- σε περίπτωση συνεχούς παρασκευής, κάθε πληροφορία σχετικά με την εξασφάλιση ομοιογένειας του τελικού παρασκευάσματος,
- τόν πραγματικό τύπο παρασκευής, με ποσοτικά στοιχεία των ουσιών που χρησιμοποιούνται, ενώ οι ποσότητες εκδόχων μπορούν να αναφέρονται κατά προσέγγιση, στό μέτρο που αυτό είναι αναγκαίο από τή φαρμακευτική μορφή γίνεται μνεία των ουσιών που εξαφανίζονται κατά τήν παρασκευή,
- τόν προσδιορισμό των σταδίων παρασκευής κατά τά όποια λαμβάνονται δείγματα για τίς δοκιμασίες κατά τή διάρκεια τής παραγωγής, στην περίπτωση που οι δοκιμασίες αυτές κρίνονται αναγκαίες λόγω των άλλων στοιχείων του φακέλου, για τόν έλεγχο τής ποιότητας του φαρμακευτικού προϊόντος.

## Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

Γιά τήν εφαρμογή τής παραγράφου αυτής, ως «πρώτες ύλες» νοούνται όλα τά συστατικά του φαρμακευτικού προϊόντος και, αν είναι ανάγκη, ό περιέκτης, όπως αναφέρονται στην παράγραφο Α σημείο 1.

Τά πληροφοριακά στοιχεία και τά δικαιολογητικά, που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση άδειας του άρθρου 5 δεύτερη παράγραφος σημεία 9 και 10 τής οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, περιλαμβάνουν κυρίως τά αποτελέσματα των δοκιμασιών που σχετίζονται με τόν έλεγχο ποιότητας όλων των συστατικών που χρησιμοποιούνται με τίς ακόλουθες διατάξεις.

### 1. Πρώτες ύλες που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες

Οί μονογραφές τής ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας είναι υποχρεωτικές για όλες τίς ουσίες που αναγράφονται σ' αυτές.

Γιά τίς άλλες ουσίες, κάθε Κράτος μέλος μπορεί να επιβάλλει τήν τήρηση τής εθνικής του φαρμακοποιίας για προϊόντα που παρασκευάζονται στην επικράτειά του.

Η συμφωνία των συστατικών με τίς προδιαγραφές τής ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή τής φαρμακοποιίας ενός από τά Κράτη μέλη αρκεί για τήν εφαρμογή των διατάξεων του άρθρου 5 δεύτερη παράγραφος σημείο 9 τής οδηγίας 81/851/ΕΟΚ. Στην περίπτωση αυτή, ή περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή αναφορά στην εν λόγω φαρμακοποιία.

Πάντως, όταν μία πρώτη ύλη που περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην φαρμακοποιία ενός από τά Κράτη μέλη παρασκευάζεται με μέθοδο που είναι δυνατόν να αφήσει προσμείξεις που δέν αναφέρονται στή μονογραφία τής φαρμακοποιίας αυτής, οι προσμείξεις αυτές πρέπει να αναφέρονται με ένδειξη τής μέγιστης επιτρεπτής περιεκτικότητας και πρέπει να προτείνεται μία κατάλληλη ανιχνευτική μέθοδος.

Αν ή ουσία δέν περιγράφεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στή φαρμακοποιία του ενδιαφερόμενου Κράτους μέλους, μπορεί να επιτραπεί αναφορά σε οποιαδήποτε φαρμακοποιία τρίτων χωρών στην περίπτωση αυτή υποβάλλεται ή μονογραφία που χρησιμοποιείται συνοδευόμενη, ένδεχόμενα, από μετάφραση που γίνεται με ευθύνη του αίτούντος.

Σέ κάθε περίπτωση, οι χρωστικές ουσίες πρέπει να ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις τής οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Οί συνηθισμένες δοκιμασίες που πρέπει να διενεργηθούν σε κάθε παρτίδα πρώτων υλών πρέπει να δηλώνονται στην αίτηση χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας. Αυτές οι δοκιμασίες πρέπει να παρέχουν τήν απόδειξη ότι κάθε παρτίδα πρώτων υλών ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις ποιότητας τής μονογραφίας τής σχετικής φαρμακοποιίας.

Σε περίπτωση που ό προσδιορισμός μιās μονογραφίας τής ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή τής εθνικής φαρμακοποιίας Κράτους μέλους δέν έπαρκει για τήν εγγύηση τής ποιότητας του προϊόντος, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να απαιτήσουν, από τόν υπεύθυνο τής άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος, καταλληλότερους προσδιορισμούς.

### 2. Πρώτες ύλες που δέν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

Τά συστατικά που δέν περιλαμβάνονται σε καμία φαρμακοποιία αποτελούν αντικείμενο μονογραφίας που αναφέρεται σε κάθε έναν από τούς ακόλουθους τίτλους:

- α) ή όνομασία τής ουσίας, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις τής παραγράφου Α σημείο 2, συμπληρώνεται είτε με έμπορικά είτε με επιστημονικά συνώνυμα
- β) ή περιγραφή τής ουσίας, σύμφωνα με εκείνη που έχει επιλεγεί για τή σύνταξη ενός άρθρου τής ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, συνοδεύεται από όλα τά αναγκαία δικαιολογητικά, ιδίως, έφ' όσον συντρέχει λόγος ως προς τή μοριακή δομή, όποτε αυτή πρέπει να συνοδεύεται από περιληπτική ένδειξη του τρόπου συνθετικής παρασκευής' όσον αφορά τίς ουσίες που μπορούν να προσδιορισθούν μόνον από τόν τρόπο παρασκευής τους, ή περιγραφή του τρόπου αυτού πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερές ώστε να χαρακτηρίζει τήν ουσία που είναι σταθερή τόσο ως προς τή σύνθεσή της όσο και ως προς τίς δράσεις τής
- γ) οι μέθοδοι έλέγχου ταυτότητας μπορούν να διαχωρισθούν σε πλήρεις τεχνικές, όπως αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί κατά τή διαδικασία παρασκευής του φαρμακευτικού προϊόντος και σε δοκιμασίες ρουτίνας
- δ) οι δοκιμασίες καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με τό σύνολο των προβλεψίμων προσμείξεων, ιδίως εκείνων που μπορούν να έχουν επιβλαβή ενέργεια και, αν είναι αναγκαίο, των προσμείξεων οι όποιες, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού

συνδυασμού των ουσιών στις οποίες αναφέρεται η αίτηση, θά μπορούσαν να έχουν δυσμενή επίδραση στη σταθερότητα του φαρμακευτικού προϊόντος ή να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα της χημικής ανάλυσεως.

- ε) η τεχνική ή οι τεχνικές του ποσοτικού προσδιορισμού περιγράφονται λεπτομερώς ώστε να μπορούν να επαναληφθούν κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμοδίων αρχών' ο ειδικός εξοπλισμός, που θά μπορούσε να χρησιμοποιηθεί, περιγράφεται επαρκώς και συνοδεύεται, ενδεχομένως, από διάγραμμα, και ο χημικός τύπος των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συμπληρώνεται, αν είναι αναγκαίο, με την περιγραφή της μεθόδου παρασκευής.

Τό σταθερό σφάλμα της μεθόδου, ή αξιοπιστία της και τά όρια παραδοχής των αποτελεσμάτων, καθορίζονται επακριβώς και, ενδεχομένως, αιτιολογούνται λαμβανομένων υπόψη των δυνατοτήτων και της εξέλιξεως των επιστημονικών γνώσεων.

Όσον αφορά τά σύνθετα προϊόντα φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως όπου πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις απαιτούν χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κυρίων συστατικών, και της περιπτώσεως προϊόντων, που περιέχουν μία ή περισσότερες ομάδες συστατικών με παρόμοια δράση, για τά όποια μπορεί να γίνει δεκτή συνολική μέθοδος ποσοτικού περιορισμού.

- στ) εκτίθενται οι τυχόν ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την απόθήκευση, καθώς και τά χρονικά όρια διατηρήσεως της πρώτης ύλης, αν αυτό είναι αναγκαίο.

#### Δ. ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΡΑΓΩΓΗ

Τά πληροφοριακά στοιχεία και τά δικαιολογητικά που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 5 δεύτερη παράγραφος σημεία 9 και 10 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, περιλαμβάνουν, ιδίως, εκείνα που έχουν σχέση με τους ελέγχους που μπορούν να διενεργούνται στα ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής, με σκοπό να εξασφαλιστεί ή σταθερότητα των τεχνολογικών χαρακτηριστικών και ή ομολότητα της παραγωγής.

Οι δοκιμασίες αυτές είναι απαραίτητες για να επαληθευθεί αν τό φαρμακευτικό προϊόν ανταποκρίνεται στη σύνθεση, όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, ο αίτων υποβάλλει μία τεχνική αναλυτική δοκιμασία του τελικού προϊόντος ή όποια δέν περιλαμβάνει τόν ποσοτικό προσδιορισμό του συνόλου των δραστικών συστατικών (ή των συστατικών του εκδόχου που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με τά δραστικά συστατικά).

Τό ίδιο εφαρμόζεται όταν ο έλεγχος της ποιότητας του τελικού προϊόντος εξαρτάται από τις επαληθεύσεις που γίνονται κατά την παραγωγή, ιδίως, στην περίπτωση όπου τό φάρμακο καθορίζεται βασικά από τή μέθοδο παρασκευής του.

#### Ε. ΕΛΕΓΧΟΙ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Τά πληροφοριακά στοιχεία και δικαιολογητικά που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση χορηγήσεως άδειας

κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 5 δεύτερη παράγραφος σημεία 9 και 10 της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, περιλαμβάνουν, ιδίως, εκείνα που έχουν σχέση με τους ελέγχους που διενεργούνται στο τελικό προϊόν. Υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.

#### 1. Γενικά χαρακτηριστικά των διαφόρων φαρμακευτικών μορφών

Όρισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών που μπορούν να διενεργούνται κατά την παραγωγή περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμασίες του τελικού προϊόντος.

Ένδεικτικά, και με την επιφύλαξη ενδεχομένων διατάξεων την ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας καθώς και της εθνικής φαρμακοποιίας των Κρατών μελών, τά γενικά χαρακτηριστικά που πρέπει να επαληθεύονται για διάφορες φαρμακευτικές μορφές αναφέρονται στο σημείο 5.

Οι έλεγχοι αυτοί άφορούν, έφ' όσον συντρέχει λόγος, τόν καθορισμό των μέσων βαρών και των μέγιστων άποκλίσεων, τίς μηχανικές, φυσικές και μικροβιολογικές δοκιμασίες, τά οργανοληπτικά χαρακτηριστικά όπως ή διαύγεια, τό χρώμα, ή γεύση, τά φυσικά χαρακτηριστικά όπως ή πυκνότητα, τό pH, ο δείκτης διαθλάσεως, κλπ. Για κάθε ένα από τά χαρακτηριστικά αυτά, τά πρότυπα και τά όρια πρέπει να ορίζονται, σε κάθε ειδική περίπτωση, από τόν αίτούντα.

#### 2. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών συστατικών

Η περιγραφή των τεχνικών χημικής ανάλυσεως του τελικού προϊόντος αναφέρεται στις μεθόδους που έχουν χρησιμοποιηθεί για την ταυτοποίηση και τόν ποσοτικό προσδιορισμό του ή των δραστικών συστατικών είτε σε ένα μέσο δείγμα, αντιπροσωπευτικό της παρτίδας παραγωγής, είτε σε όρισμένο αριθμό μονάδων δόσεων που εξετάζονται μεμονωμένα. Η περιγραφή αυτή πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να είναι δυνατή ή άμεση επανάληψη των μεθόδων αυτών.

Σε κάθε περίπτωση, οι μέθοδοι πρέπει να ανταποκρίνονται στο επίπεδο της προόδου της επιστήμης και να παρέχουν άκριβή στοιχεία και άποδείξεις ως προς τά σταθερά σφάλματα, την αξιοπιστία της μεθόδου χημικής ανάλυσεως και τίς μέγιστες άνεκτές άποκλίσεις.

Σε όρισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα συνθέτων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών συστατικών, τά όποια είναι πολυάριθμα, ή περιέχονται σε πολύ μικρή ποσότητα, θά απαιτούσε λεπτές έρευνες που είναι δύσκολο να εφαρμοσθούν σε κάθε παρτίδα παραγωγής, γίνεται άνεκτό να μήν εκτελείται ο ποσοτικός προσδιορισμός ενός ή περισσότερων δραστικών συστατικών στο τελικό προϊόν, υπό τό ρητό όρο ότι οι ποσοτικοί αυτοί προσδιορισμοί θά γίνονται στα ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής. Η εξαίρεση αυτή δέν μπορεί να έπεκταθεί στο χαρακτηρισμό των ουσιών αυτών. Στην περίπτωση αυτή, ή άπλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται με μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως ή όποια έπιτρέπει στις αρμόδιες αρχές να έλέγχουν αν τό φάρμακο που τίθεται σε κυκλοφορία συμφωνεί με τόν τύπο συνδέσεως.

Η τιτλοποίηση της βιολογικής δραστηριότητας είναι υποχρεωτική έφ' όσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι δέν επαρκούν για την παροχή στοιχείων για την ποιότητα του προϊόντος.

Όταν τα πληροφοριακά στοιχεία που παρέχονται στο σημείο Β δείχνουν σημαντικά υψηλότερη περιεκτικότητα δραστικού συστατικού για την παρασκευή του φαρμακευτικού προϊόντος, ή περιγραφή των μεθόδων έλεγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, τη χημική και ακόμη και την τοξικοφαρμακολογική μελέτη των αλλαγών που έχει υποστεί ή ουσία αυτή και, ένδεχομένως, το χαρακτηρισμό ή τον ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποδομήσεως.

### 3. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

Τά συστατικά του εκδόχου, που υπάγονται στις διατάξεις για τις τοξικές ουσίες ή που χρησιμοποιούνται σαν συντηρητικά, αποτελούν υποχρεωτικά αντικείμενο δοκιμασίας άνωτατου όριου. Επίσης, τά συστατικά που είναι δυνατόν να επηρεάσουν τις λειτουργίες του οργανισμού πρέπει να προσδιορισθούν ποσοτικώς.

Η τεχνική που υποβάλλεται για την ταυτοποίηση των χρωστικών ουσιών πρέπει να επιτρέπει να επιβεβαιωθεί αν οι ουσίες αυτές είναι δεκτές βάσει της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Τά άλλα συστατικά του εκδόχου αποτελούν αντικείμενο χαρακτηρισμού, αν αυτό είναι απαραίτητο.

### 4. Δοκιμασίες άβλαβείας

Κάθε φορά που πρέπει να διενεργούνται δοκιμασίες άβλαβείας (μή κανονική τοξικότητα) ή τοπικής ανοχής στα ζώα ως συνήθης διαδικασία για την εξακρίβωση της ποιότητας του προϊόντος, οι δοκιμασίες αυτές περιλαμβάνονται στον αναλυτικό φάκελο, ανεξάρτητα από τις τοξικοφαρμακολογικές δοκιμασίες οι όποιες υποβάλλονται με την αίτηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος.

### 5. Γενικά χαρακτηριστικά που πρέπει να επαληθεύονται συστηματικά στα προϊόντά ανάλογα με τη φαρμακευτική τους μορφή

Οι ακόλουθες απαιτήσεις αναφέρονται ένδεικτικά και με την επιφύλαξη των μελλοντικών προδιαγραφών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή τω έθνικων φαρμακοποιών των Κρατών μελών:

- *Δισκία και καταπότια*: χρώμα, βάρος και άνεκτές αποκλίσεις του βάρους ανά μονάδα. Έφ' όσον είναι αναγκαίο, χρόνος αποσαθρώσεως με μέθοδο προσδιορισμού.
- *Επικαλυμμένα δισκία*: χρώμα, χρόνος αποσαθρώσεως με μέθοδο προσδιορισμού. Βάρος των τελικών δισκίων, βάρος του πυρήνα και άνεκτές αποκλίσεις του βάρους ανά μονάδα.
- *Κάψουλες και κάψουλες από ζελατίνα*: χρώμα, χρόνος αποσαθρώσεως με μέθοδο προσδιορισμού. Όψη και βάρος του περιεχομένου με άνεκτές αποκλίσεις του βάρους ανά μονάδα.
- *Όξυανθεκτικά παρασκευάσματα (δισκία, κάψουλες, κάψουλες από ζελατίνα, κοκκώδη παρασκευάσματα)*: εκτός από τις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε φαρμακευτικής μορφής, ένδειξεις σχετικά με το χρόνο άντοχής και τό χρόνο αποσαθρώσεως σε συνθήκες μεταβλητής οξύτητας (σε διάφορα pH), με μέθοδο προσδιορισμού.
- *Παρασκευάσματα με ειδικό προστατευτικό έπικάλυμμα (δισκία, κάψουλες, κάψουλες από ζελατίνα, κοκκώδη παρασκευάσματα)*: εκτός από τις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε φαρμακευτικής μορφής, επαλήθευση της αποτελεσματικότητας του έπικαλύμματος για τόν επιδιωκόμενο σκοπό.
- *Παρασκευάσματα προοδευτικής άπελευθέρωσης του δραστικού συστατικού*: εκτός από τις ιδιαίτερες απαιτήσεις κάθε φαρμακευτικής μορφής, απαιτήσεις που άφορούν την προοδευτική άπελευθέρωση με μέθοδο προσδιορισμού.
- *Ένζυμα, πακετάκια και φακελίσκοι*: φύση και βάρος του περιεχομένου και άνεκτές αποκλίσεις του βάρους ανά μονάδα.
- *Ένεσιμα παρασκευάσματα*: χρώμα, όγκος του περιεχομένου και άνεκτές αποκλίσεις του όγκου αυτού, pH, διαύγεια του διαλύματος, όρια μεγέθους των σωματιδίων όταν πρόκειται για ένωιαρώματα. Έλεγχος στειρότητας με περιγραφή της μεθόδου και, αν είναι αναγκαίο, δοκιμασίας για την άπουσία πυρετογόνου δράσεως, με περιγραφή της μεθόδου.
- *Φύσιγγες με στερεό περιεχόμενο*: ποσότητα φαρμακευτικού προϊόντος ανά άμπούλα και έπιτρεπόμενα όρια άποκλίσεως βάρους, δοκιμασίας και άπαιτήσεις στειρότητας.
- *Πόσιμες φύσιγγες*: χρώμα, όψη, όγκος του περιεχομένου και άνεκτές αποκλίσεις.
- *Άλοιφές, κρέμες, κλπ*: χρώμα και σύσταση, βάρος και άνεκτά όρια, φύση του περιέκτη, σε όρισμένες περιπτώσεις μικροβιολογικός έλεγχος.
- *Ένωιαρώματα*: χρώμα, σε περίπτωση καθιζήσεως, εϋχέρεια έπαναφοράς σε ένωιαρώμα.
- *Γαλακτώματα*: χρώμα, τύπος, σταθερότητα.
- *Υπόθετα, κηρία με παρασκευάσματα για ένδομητρική χρήση*: χρώμα, βάρος και άνεκτές αποκλίσεις από τό βάρος ανά μονάδα, θερμοκρασία τήξεως ή χρόνος άποσαθρώσεως με περιγραφή της μεθόδου.
- *Άεροζόλες*: περιγραφή του περιέκτη και της βαλβίδας, με άκριβή στοιχεία όσον άφορα την ποσότητα άποδόσεως, όρια μεγέθους των σωματιδίων όταν τό φάρμακο προορίζεται για εισπνοή.
- *Κολλύρια, όφθαλμικές άλοιφές, ύγρά για όφθαλμικές πλύσεις*: χρώμα, όψη, έλεγχος στειρότητας με περιγραφή της μεθόδου κατά περίπτωση, διαύγεια ή όρια μεγέθους των σωματιδίων για τά ένωιαρώματα, προσδιορισμός του pH.
- *Σιρόπια, διαλύματα, κλπ.*: χρώμα, όψη.
- *Προμείγματα για φαρμακούχες ζωοτροφές*: εκτός από τις ειδικές απαιτήσεις για κάθε φαρμακευτική μορφή, κάθε χρήσιμη ένδειξη για τά χαρακτηριστικά του προμείγματος τά όποια έπιτρέπουν την παρασκευή μίας φαρμακούχου ζωοτροφής άρκετά όμοιογενούς και άρκετά σταθερής.
- *Παρασκευάσματα που προορίζονται για χορήγηση στο έσωτερικό του μαστού μέσω του πόρου της θηλής*: χρώμα, σύσταση, βάρος του περιεχομένου και, για τά

προϊόντα που εμφανίζονται υπό μορφή μοναδικής ενέσιμης δόσεως, βάρος που μπορεί να χρησιμοποιηθεί και άνεκτη απόκλιση έλεγχος στεριότητας προσδιορισμός του pH.

#### ΣΤ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Τά πληροφοριακά στοιχεία και τά δικαιολογητικά που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας, κατά τό άρθρο 5 δεύτερη παράγραφος σημεία 6 και 9 τής οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, υποβάλλονται σύμφωνα με τούς ακόλουθους κανόνες:

Ό αιτών είναι υποχρεωμένος να περιγράψει τίσ έρευνες που επέτρεψαν τόν προσδιορισμό τής προτεινόμενης διάρκειας ισχύος. Στην περίπτωση προμειγμάτων για φαρμακούχες ζωοτροφές πρέπει επίσης να χορηγούνται, αν είναι αναγκαίο, οι πληροφορίες που αφορούν τή διάρκεια ισχύος τών φαρμακούχων ζωοτροφών που παρα-

σκευάζονται από τά προμείγματα αυτά, σύμφωνα με τόν τρόπο χρήσεως που συνιστάται.

Όταν ένα τελικό προϊόν είναι πιθανόν να δημιουργήσει τοξικά προϊόντα αποδομήσεως, ο αιτών πρέπει να τά δηλώσει και να υποδείξει τίσ μεθόδους για τό χαρακτηρισμό ή τόν ποσοτικό προσδιορισμό τους.

Τά αποτελέσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τά αποτελέσματα τών χημικών αναλύσεων, που αποδεικνύουν τή διάρκεια ισχύος που προτείνεται υπό κανονικές συνθήκες, ή, ανάλογα με τήν περίπτωση, υπό ειδικές συνθήκες διατήρησης.

Σέ όλες τίσ περιπτώσεις που θεωρείται πιθανός ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεως μεταξύ του προϊόντος και του περιέκτη, και ιδίως όταν πρόκειται για ενέσιμα παρασκευάσματα ή αεροζόλες έσωτερικής χρήσεως, υποβάλλεται έκθεση σχετικά με τήν αλληλεπίδραση αυτή.

## ΜΕΡΟΣ 2

### ΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ή προστασία του ζώου, ως ζωντανού όντος. Αναγνωρίζεται πάντως ότι, όσον αφορά τά κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα είναι άνεκτη κάποια τοξικότητα και κάποιος κίνδυνος για τό ζώο, υπό τήν προϋπόθεση ότι ή τοξικότητα αυτή δέν έχει συνέπειες για τόν άνθρωπο και ότι ή χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος στό ζώο δικαιολογείται από τό θεραπευτικό ή/και οικονομικό αποτέλεσμα.

Τά πληροφοριακά στοιχεία και τά δικαιολογητικά που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας, κατά τό άρθρο 5 δεύτερη παράγραφος, σημείο 10 τής οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, υποβάλλονται σύμφωνα με τούς κανόνες τών κεφαλαίων I και II.

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

##### ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

###### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οί τοξικολογικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες πρέπει να δείχνουν:

1. τά όρια τοξικότητας του φαρμακευτικού προϊόντος και τίσ ενδεχόμενες επικίνδυνες ή ανεπιθύμητες επιδράσεις του υπό τίσ συνθήκες χρήσεως που προβλέπονται για τό ζώο. Τά χαρακτηριστικά αυτά πρέπει να υπολογίζονται ανάλογα με τή σοβαρότητα τής παθολογικής καταστάσεως
2. τίσ φαρμακολογικές του ιδιότητες σε ποιοτική και ποσοτική σχέση με τήν προτεινόμενη χρήση στό ζώο
3. σε ποιό βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα από τή χρησιμοποίηση αυτού του φαρμακευτικού προϊό-

ντος στό ζώο παρουσιάζονται κατάλοιπα στα τρόφιμα που προέρχονται από αυτό τό ζώο, ποιά είναι τά πιθανά επιβλαβή αποτελέσματα αυτών τών καταλοίπων για τόν άνθρωπο, και ποιές δυσχέρειες δημιουργούνται στη βιομηχανική επεξεργασία τών τροφίμων.

Όλα τά αποτελέσματα πρέπει να είναι δυνατόν να επαναλαμβάνονται και να γενικεύονται. Έφ' όσον ενδεικνύται, θά χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες κατά τήν εκπόνηση τών πειραματικών μεθόδων και κατά τήν εκτίμηση τών αποτελεσμάτων. Επί πλέον, είναι αναγκαίο να ενημερώνονται οι κλινικοί κτηνίατροι για τή δυνατότητα χρησιμοποίησεως του προϊόντος στη θεραπευτική και για τούς κινδύνους που συνδέονται με τή χρησιμοποίησή του.

###### B. ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑΣ

###### 1. Τοξικότητα δι' έφάπαξ χορηγήσεως

Σάν δοκιμασία τοξικότητας δι' έφ' άπαξ χορηγήσεως νοείται ή ποιοτική και ποσοτική μελέτη τών τοξικών φαινομένων που δύνανται να εμφανισθούν από μία έφ' άπαξ χορήγηση τής ή τών δραστικών ουσιών που περιέχονται στό φαρμακευτικό προϊόν, στίς αναλογίες που οι έν λόγω ουσίες υπάρχουν στό ίδιο τό φαρμακευτικό προϊόν.

Κάθε φορά που θά θεωρείται αναγκαίο, τό προϊόν που έλαβε τή φαρμακευτική του μορφή θά υποβάλλεται τό ίδιο σε μία δοκιμασία όξειας τοξικότητας.

Η δοκιμασία τοξικότητας δι' έφ' άπαξ χορηγήσεως πρέπει να πραγματοποιείται σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών καθορισμένου στελέχους και, κανονικά, να χρησιμοποιούνται τουλάχιστον δύο όδοι χορηγήσεως. Η

μελέτη σέ δύο είδη θηλαστικών μπορεί νά αντικατασταθεί από τή μελέτη σέ ένα είδος θηλαστικού καί σέ ένα είδος ζώου άλλης κατηγορίας γιά τήν όποία προορίζεται τό φαρμακευτικό προϊόν. 'Ο ένας τρόπος χορηγήσεως πρέπει νά είναι ίδιος ή όμοιος μέ εκείνον πού προτείνεται γιά τό ζώο γιά τό όποιο προορίζεται καί ό άλλος νά δύναται νά εξασφαλίζει τήν άπορρόφηση του προϊόντος. 'Η μελέτη πρέπει νά πραγματοποιείται σέ ισάριθμα άρσενικά καί θηλυκά ζώα.

'Η μελέτη αυτή θά περιγράφει τά παρατηρηθέντα συμπτώματα, περιλαμβανομένων τών τοπικών φαινομένων καί παρέχει, έφ' όσον είναι δυνατόν, τήν ένδειξη τής DL<sub>50</sub> μέ τά όρια έμπιστοσύνης αυτής (95 %). 'Η διάρκεια παρατήρησης τών ζώων θά καθορίζεται από τόν πειραματιστή καί δέν θά είναι μικρότερη μιās έβδομάδας.

Στήν περίπτωση συνδυασμού δραστικών ούσιων, ή μελέτη διεξάγεται κατά τρόπο πού νά έπαληθεύεται ή ύπαρξη ή μή φαινομένων έπαυξήσεως τής τοξικότητας ή νέων τοξικών ένεργειών.

## 2. Τοξικότητα δι' έπαναλαμβανομένης χορηγήσεως

Οί δοκιμασίες τοξικότητας δι' έπαναλαμβανομένης χορηγήσεως άποσκοπούν στό νά άποκαλύψουν τίς συνεχείς λειτουργικές ή/καί άνατομοπαθολογικές αλλοιώσεις πού έπέρχονται από τίς έπανεπιλημμένες χορηγήσεις τής δραστικής ούσίας ή του συνδυασμού δραστικών ούσιων, καί στό νά καθορίσουν τίς συνθήκες έμφανίσεως αυτών τών αλλοιώσεων σέ συνάρτηση μέ τή δόσολογία.

Γενικά, είναι εύκταίο νά γίνεται τουλάχιστον μία δοκιμή, ή διάρκεια τής οποίας εξαρτάται από τίς συνθήκες τής κλινικής έφαρμογής, καί τής οποίας ό σκοπός είναι ή έπαλήθευση τών όρίων τής πειραματικής άβλαβείας του εξεταζόμενου προϊόντος κατά τή διάρκεια τής δοκιμασίας. 'Ο πειραματιστής πρέπει νά δικαιολογήσει τήν έκταση καί τή διάρκεια τών δοκιμασιών καθώς καί τίς έπιλεγείσες δόσεις.

'Αν πάντως, λαμβανομένου ύπόψη του τρόπου χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος, ό υπεύθυνος πειραματιστής κρίνει πρόσφορο νά μήν πραγματοποιήσει αυτή τήν εξέταση, ύποχρεούται νά τό δικαιολογήσει αυτό καταλλήλως.

Οί πειραματισμοί δι' έπαναλαμβανομένων χορηγήσεων πρέπει νά διεξάγονται σέ δύο είδη θηλαστικών από τά όποια τό ένα δέν πρέπει νά άνήκει στήν τάξη τών τρωκτικών. 'Η μελέτη σέ δύο είδη θηλαστικών μπορεί νά αντικατασταθεί από τή μελέτη σέ ένα είδος θηλαστικού καί σέ άλλο είδος ζώου γιά τό όποιο προορίζεται τό φαρμακευτικό προϊόν. Κατά τήν έκλογή τής ή τών όδών χορηγήσεως πρέπει νά λαμβάνονται ύπόψη αυτές πού προβλέπονται γιά τή θεραπευτική χρήση καί οι δυνατότητες άπορρόφησης. 'Ο τρόπος καί ό ρυθμός τών χορηγήσεων καί ή διάρκεια τών δοκιμασιών πρέπει νά αναφέρονται σαφώς.

'Αρμόζει νά επιλέγεται ή μέγιστη δόση, ώστε νά εμφανίζονται οι έπιβλαβείς ένεργειες' οι μικρότερες δόσεις επιτρέπουν, τότε, τόν καθορισμό τών όρίων άνοχής του νέου προϊόντος στό ζώο.

'Η εκτίμηση τών τοξικών άποτελεσμάτων γίνεται μέ βάση τήν εξέταση τής συμπεριφοράς, τής ανάπτυξης,

του αίματολογικού τύπου καί τών δοκιμασιών λειτουργίας, ιδιαίτερα εκείνων πού σχετίζονται μέ τά όργανα άπεκρίσεως, ως καί, ένδεχομένως, μέ βάση τά νεκροσκοπικά εύρήματα συνοδευόμενα από σχετικές ιστολογικές εξετάσεις. 'Ο τύπος καί ή έκταση κάθε κατηγορίας εξετάσεων επιλέγονται λαμβανομένων ύπόψη του είδους του ζώου πού χρησιμοποιείται καί του έπιδέου τών έπιστημονικών γνώσεων.

Στήν περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ήδη ούσιων πού έχουν έρευνηθεί σύμφωνα μέ τίς διατάξεις τής παρούσας όδηγίας, οι δοκιμασίες δι' έπαναλαμβανομένης χορηγήσεως δύναται, μέ αίτιολόγηση από τόν πειραματιστή, νά άπλοποιούνται καταλλήλως, πλήν τής περιπτώσεως όπου ή εξέταση τής τοξικότητας καταδεικνύει έπαύξηση τής τοξικότητας ή νέες τοξικές δράσεις. 'Εξομοιώνονται πρός τίς ούσιες οι όποιες είναι ήδη γνωστές καί έχουν μελετηθεί, σύμφωνα μέ τίς παρούσες διατάξεις, οι ούσιες πού έχουν άποδειχθεί άβλαβείς μετά από πολύ ευρεία χρήση, τουλάχιστον τριών έτών, σέ κλινική θεραπεία ανθρώπων ή ζώων καί μετά από εξετάσεις πού έχουν έλεγχθει.

## 3. 'Ανοχή στό ζώο προορισμού

Αυτή ή μελέτη πρέπει νά πραγματοποιείται σέ όλα τά είδη τών ζώων γιά τά όποια προορίζεται τό φαρμακευτικό προϊόν. 'Αντικείμενο αυτής τής μελέτης είναι ή πραγματοποίηση, στό ή στά είδη τών ζώων γιά τά όποια προορίζεται τό φαρμακευτικό προϊόν, δοκιμασιών τοπικής ή γενικής άνοχής, γιά νά καθορισθεί μία άνεκτή δόση άρκετά μεγάλη μέ σκοπό τόν προσδιορισμό ενός κατάλληλου περιθωρίου άσφάλειας καί τών κλινικών συμπτωμάτων μή άνοχής, χρησιμοποιώντας τήν ή τίς όδους πού συνιστώνται, στό μέτρο πού είναι δυνατόν νά έπιτευχθεί αυτό, αυξάνοντας τή θεραπευτική δόση. Τό πρωτόκολλο τών πειραματισμών πρέπει νά περιλαμβάνει όσο τό δυνατόν περισσότερες λεπτομέρειες γιά τίς άναμενόμενες φαρμακολογικές ένεργειες καί τίς άνεπιθύμητες παρενέργειες, οι όποιες πρέπει νά εκτιμώνται λαμβανομένης, ένδεχομένως, ύπόψη τής μεγάλης άξίας τών πειραματοζώων.

Τό φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται διά τών κατάλληλων όδών ώστε νά καταδεικνύονται τά άναζητούμενα φαρμακολογικά άποτελέσματα.

Στήν περίπτωση πού οι δοκιμασίες πρέπει νά πραγματοποιούνται σέ ζώα τών όποιων ή ανά μονάδα τιμή είναι μεγάλη, ό πειραματισμός μπορεί νά πραγματοποιηθεί χρησιμοποιώντας τή διαδοχική μέθοδο (methode sequentielle) πού περιγράφεται σέ προσάρτημα.

## 4. Τοξικότητα στό έμβρυο

'Η μείωση αυτή συνίσταται στήν εξέταση τών τοξικών καί έκτρωτικών φαινομένων πού είναι δυνατόν νά παρατηρηθούν στό προϊόν τής συλλήψεως, όταν τό εξεταζόμενο φαρμακευτικό προϊόν χορηγείται στό θήλυ κατά τή διάρκεια τής κήσεως. 'Όταν πειραματικές μελέτες, πού πραγματοποιούνται στό πλαίσιο τής επιδράσεως τών καταλοίπων, καταδεικνύουν τοξικές έκδηλώσεις στό έμβρυο ή όταν άλλες παρατηρήσεις πού πραγματοποιούνται έκτός αυτών τών μελετών προκαλούν άμφιβολίες ως πρός αυτό τό θέμα, θά πρέπει νά απαιτείται νά πραγματοποιηθούν δοκιμασίες στό ζώο προορισμού. Αυτές θά δύναται νά πραγματοποιηθούν στό πλαίσιο κλινικών δοκιμασιών.

## 5. 'Εξέταση τής άναπαραγωγικής λειτουργίας

'Αν τά άποτελέσματα τών άλλων πειραμάτων πού έχουν πραγματοποιηθεί αφήνουν νά διαφανούν στοιχεία πού

δύνανται να δημιουργήσουν ύπονοια αλλοιώσεως της ανδρικής ή θηλυκής αναπαραγωγικής ικανότητας ή επιβλαβών ενεργειών στους απογόνους, ή αναπαραγωγική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται καταλλήλως.

Έκδοχο πού χρησιμοποιείται για πρώτη φορά στο φαρμακευτικό τομέα θεωρείται ως δραστικό συστατικό.

## Γ. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ

### 1. Φαρμακοδυναμική

Μέ τον όρο «φαρμακοδυναμική» νοείται η μελέτη των μεταβολών πού προκαλούνται από το φαρμακευτικό προϊόν στις λειτουργίες του οργανισμού είτε οι λειτουργίες αυτές είναι κανονικές είτε πειραματικά τροποποιημένες.

Η μελέτη αυτή πρέπει να πραγματοποιείται σύμφωνα με δύο ξεχωριστές αρχές.

Αφ' ενός, η μελέτη αυτή πρέπει να περιγράφει με κατάλληλο τρόπο τις δράσεις στις οποίες βασίζονται οι προτεινόμενες πρακτικές εφαρμογές εκφράζοντας τά αποτελέσματα ποσοτικά (καμπύλες δόσεως-ενεργείας, χρόνου-ενεργείας, κλπ.) και, όσο είναι δυνατόν, σε σύγκριση με προϊόν του οποίου η δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή. Αν ένα προϊόν εμφανίζεται ότι έχει μεγαλύτερο θεραπευτικό συντελεστή, ή διαφορά πρέπει να καταδεικνύεται με τη βοήθεια των όριων εμπιστοσύνης

Αφ' ετέρου, ο πειραματιστής πρέπει να προσκομίσει μία γενική φαρμακευτική εκτίμηση της ουσίας, με ειδική αναφορά της δυνατότητας παρενεργειών. Γενικά, αρμόζει να διερευνώνται οι κύριες λειτουργίες. Η διερεύνηση αυτή πρέπει να συνεχίζεται όσο περισσότερο οι δόσεις, πού δύνανται να προκαλέσουν αυτές τις παρενέργειες, προσεγγίζουν εκείνες πού παράγουν τις θεραπευτικές δράσεις για τις οποίες το προϊόν προτείνεται.

Οι πειραματικές τεχνικές, όταν δεν είναι συνήθειες, πρέπει να περιγράφονται με τρόπο ώστε να επιτρέπουν τη δυνατότητα αναπαραγωγής τους, και ο πειραματιστής πρέπει να καταδεικνύει το κύρος τους. Τά πειραματικά δεδομένα παρουσιάζονται κατά τρόπο σαφή και για όρισμένους τύπους δοκιμασιών παρατίθεται ή στατιστική σημασία τους.

Επίσης, πρέπει να ερευνηθεί, εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, ένδεχόμενη ποσοτική μεταβολή της δράσεως ή όποια άπορρξει από επαναλαμβανόμενες δόσεις.

Οι φαρμακευτικοί συνδυασμοί δύνανται να είναι τό αποτέλεσμα είτε φαρμακολογικών θεωρήσεων είτε κλινικών ενδείξεων. Στην πρώτη περίπτωση, ή φαρμακοδυναμική μελέτη πρέπει να αποκαλύπτει τις άλληλεπιδράσεις πού καθιστούν τον ίδιο τό συνδυασμό ένδεδειγμένο για κλινική χρήση. Στη δεύτερη περίπτωση, όπου ή επιστημονική αιτιολόγηση του φαρμακευτικού συνδυασμού άναζητείται στον κλινικό πειραματισμό, πρέπει να ερευνηθεί αν οι άναμενόμενες ενεργείες από τό συνδυασμό δύνανται να καταστούν εμφανείς στα ζώα και, τουλάχιστον, πρέπει να ελέγχεται ή σπουδαιότητα των παρενεργειών. Αν ένας συνδυασμός περιλαμβάνει μία νέα δραστική ουσία, ή

τελευταία αυτή πρέπει προηγουμένως να έχει γίνει αντίκειμενο βαθείας μελέτης.

### 2. Φαρμακοκινητική

Ός «φαρμακοκινητική» νοείται ή πορεία των ουσιών έντός του οργανισμού. Η φαρμακοκινητική περιλαμβάνει τη μελέτη της άπορροφήσεως, της κατανομής, του βιομετασχηματισμού (ή μεταβολισμού) και της άπεκκρίσεως.

Η μελέτη των διαφόρων αυτών φάσεων δύναται να διεξάγεται τόσο με φυσικές, χημικές ή βιολογικές μεθόδους, όσο και με παρατήρηση της ίδιας της φαρμακοδυναμικής δραστηριότητας του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οι πληροφορίες πού άφορούν την κατανομή και την άπεκκρίση είναι άναγκαίες για τά χημιοθεραπευτικά προϊόντα (άντιβιοτικά, κλπ.) και για εκείνα των όποιων ή χρήση βασίζεται σε μή φαρμακοδυναμικές ενεργείες καθώς και σε όλες τις περιπτώσεις όπου τά λαμβανόμενα πληροφοριακά στοιχεία είναι άπαραίτητα για τη χορήγηση στα ζώα ή για την άναγνώριση των καταλοίπων στα τρόφιμα.

Στην περίπτωση νέων συνδυασμών γνωστών ουσιών πού έχουν έρευνηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις της παρούσας οδηγίας, δεν άπαιτούνται φαρμακοκινητικές έρευνες, έφ' όσον ή τοξικολογική δράση και ό κλινικός πειραματισμός δικαιολογούν την παράλειψή τους. Σύμφωνα με τά παρόντα πρότυπα, έξομοιώνονται προς τις ουσίες οι όποιες ήδη είναι γνωστές και έχουν μελετηθεί, πού έχουν άποδειχθεί άποτελεσματικές και άβλαβείς, μετά από πολύ εύρεία χρήση, τουλάχιστον τριών έτών, στη θεραπευτική επί ανθρώπων ή ζώων και μετά από έξετάσεις πού έχουν έλεγχθεί.

## Δ. ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΚΑΤΑΛΟΙΠΩΝ

Για την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας, ως «κατάλοιπα» νοούνται όλα τά δραστικά συστατικά και οι μεταβολίτες πού παραμένουν στό κρέας και στό τρόφιμα πού προέρχονται από τό ζώο στό όποιο χορηγήθηκε τό έν λόγω φαρμακευτικό προϊόν.

Σκοπός της μελέτης των καταλοίπων είναι να καθορισθεί εάν, και ένδεχόμενα υπό ποιες συνθήκες και σε ποίο βαθμό, τά κατάλοιπα παραμένουν στα τρόφιμα πού προέρχονται από τά ζώα στα όποια χορηγήθηκαν φαρμακευτικά προϊόντα, καθώς και να εξακριβωθούν οι προθεσμίες άναμονής πού πρέπει να τηρηθούν για να μην υπάρχει κίνδυνος για την υγεία του ανθρώπου ή/και τις δυσχέρειες πού παρουσιάζουν για τη βιομηχανική μεταποίηση των τροφίμων.

Η εκτίμηση του παρουσιαζόμενου κινδύνου από τά κατάλοιπα περιλαμβάνει την εξακρίβωση της πιθανής παρουσίας καταλοίπων στα ζώα στα όποια χορηγήθηκαν φαρμακευτικά προϊόντα υπό κανονικές συνθήκες χρησιμοποίησης και ή μελέτη της δράσεως αυτών των καταλοίπων.

### 1. Προσδιορισμός των καταλοίπων

Ο προσδιορισμός των καταλοίπων πραγματοποιείται λαμβανόμενων ιδίως υπ' όψη των άποτελεσμάτων των

φαρμακοκινητικών δοκιμασιών. Σε διαφορετικό χρόνο, μετά την τελευταία χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος στο πειραματόζωο, οι ποσότητες των υπάρχουντων καταλοίπων προσδιορίζονται με την βοήθεια καταλλήλων φυσικών, χημικών ή βιολογικών μεθόδων· πρέπει να καθορίζονται επακριβώς οι τεχνικές διαδικασίες, ή αξιοπιστία και η ευαισθησία των χρησιμοποιούμενων μεθόδων. Τα αποτελέσματα πρέπει να επαληθεύονται στο μέτρο του δυνατού και, εφ' όσον αυτό έχει πρακτική αξία, τουλάχιστον δειγματοληπτικά σε άρρωστα ζώα για τα οποία συνιστάται αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Είναι απαραίτητο να προτείνονται μέθοδοι επαληθεύσεως οι οποίες να είναι δυνατόν να εκτελούνται με συνήθη εξέταση και τό επίπεδο ευαισθησίας των οποίων να επιτρέπεται να προσδιορίζεται με ακρίβεια, σε βρώσιμα προϊόντα ζωικής προελεύσεως, ή συγκέντρωση καταλοίπων τα οποία υπάρχει κίνδυνος να προσβάλουν την υγεία.

## 2. Μελέτη της δράσεως των καταλοίπων

### α) Τοξικότητα των καταλοίπων διά της στοματικής οδού

Η μελέτη της τοξικότητας των καταλοίπων διά της στοματικής οδού γίνεται με διαφορετικό τρόπο, ανάλογα αν πρόκειται για φαρμακευτικό προϊόν απεκρινόμενο χωρίς μετασχηματισμό ή για ένα μεταβολισμένο φαρμακευτικό προϊόν. Στην πρώτη περίπτωση είναι δυνατόν να γίνεται ή μελέτη άπευθειας στο φαρμακευτικό προϊόν. Στη δεύτερη περίπτωση, πρέπει να γίνεται στους σπουδαιότερους μεταβολίτες που υπάρχουν κυρίως στα τρόφιμα. Όταν αυτοί δεν είναι δυνατόν να απομονωθούν ή να συντεθούν, ή μελέτη της τοξικότητας πρέπει να πραγματοποιηθεί με διαφορετικό τρόπο· στις περιπτώσεις αυτές πρέπει να χρησιμοποιηθεί ή μελέτη της προστιθέμενης τοξικότητας (toxicité de relais).

Οι πειραματισμοί πρέπει να πραγματοποιούνται διά της στοματικής οδού σε δύο είδη θηλαστικών, από τα οποία τό ένα δεν πρέπει να ανήκει στην τάξη των τρωκτικών. Η συνήθης διάρκειά τους είναι από τρεις μέχρι έξι μήνες. Αν ο πειραματισμός πραγματοποιείται άπευθειας στο φαρμακευτικό προϊόν ή σε ένα μεταβολίτη, οι δόσεις πρέπει να όρίζονται λαμβανομένων υπόψη των πραγματικών καταλοίπων που υπάρχουν και να επιλέγονται κατά τρόπο ώστε ή μεγαλύτερη δόση να έμφανίζει κατά τό δυνατόν τις έπιβλαβείς δράσεις, ώστε οι κατώτερες δόσεις να επιτρέπουν τόν καθορισμό του όριου άνοχής στο ζώο. Αν γίνει χρήση της μελέτης της προτιθέμενης τοξικότητας (toxicité de relais), ή βαθμιαία αύξηση των δόσεων περιορίζεται από την ποσότητα των καταλοίπων που πράγματι υπάρχουν.

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην εξέταση της συμπεριφοράς, της ανάπτυξεως, του αιματολογικού τύπου και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τά όργανα άπεκρίσεως, καθώς και σε νεκροσκοπικά εύρηματα συνοδευόμενα από σχετικές ιστολογικές εξετάσεις. Ο τύπος και ή έκταση κάθε κατηγορίας εξετάσεων εκλέγονται λαμβανομένων υπόψη του είδους του ζώου που χρησιμοποιείται και του επιπέδου τών έπιστημονικών γνώσεων.

### β) Άλλες δράσεις των καταλοίπων διά της στοματικής οδού

Οι δράσεις των καταλοίπων στις λειτουργίες άναπαραγωγής πρέπει να έλέγχονται σε τρωκτικά και των δύο φύλων.

Πειραματισμοί για την άποκάλυψη καρκινογόνου δράσεως είναι άπαραίτητοι:

1. για τις ουσίες που παρουσιάζουν στενή χημική άναλογία με άνεγνωρισμένες καρκινογόνες ή συγκαρκινογόνες ένώσεις·
2. για τις ουσίες που, κατά ή διάρκεια της μελέτης της τοξικότητας δι' έπαναλαμβανόμενης χορηγήσεως, προκάλεσαν ύποπτες εκδηλώσεις·
3. όταν από τά αποτελέσματα της μελέτης της μεταλλαγόνου δράσεως (effets mutagènes) προκύπτει ότι υπάρχει κίνδυνος καρκινογόνου δράσεως.

Πειραματισμοί για την άποκάλυψη τερατογεννητικής δράσεως είναι άπαραίτητοι:

1. για τις ουσίες που παρουσιάζουν στενή χημική άναλογία με άνεγνωρισμένα τερατογεννητικά προϊόντα·
2. για τις ουσίες που, κατά ή διάρκεια της μελέτης δράσεώς τους στις άναπαραγωγικές λειτουργίες, προκάλεσαν ύποπτες εκδηλώσεις·
3. για τά νέα μόρια (χημικών ουσιών) που παρουσιάζουν χημική σύνθεση διαφορετική από τά γνωστά προϊόντα.

Η μελέτη τερατογεννητικής δράσεως πρέπει να πραγματοποιείται τουλάχιστον σε δύο είδη ζώων: στο κουνέλι (ευαίσθητης φυλής σε ουσίες άνεγνωρισμένης τοξικότητας στο έμβρυο) και στον άρουραίο ή τόν ποντικό (καθορίζοντας τό στέλεχος). Οι λεπτομέρειες του πειράματος (άριθμός ζώων, δόσεις, χρονική στιγμή χρηγήσεως και κριτήρια εκτιμήσεως των άποτελεσμάτων) καθορίζονται, λαμβανομένων υπόψη του επιπέδου των έπιστημονικών γνώσεων, κατά ή στιγμή της καταθέσεως του φακέλου, και της στατικής σημασίας που πρέπει να έχουν τά αποτελέσματα.

Έπί πλέον, είναι άναγκαία ή μελέτη της μεταλλαγόνου δράσεως ή όποια πραγματοποιείται με κατάλληλη δοκιμή (π.χ. ή δοκιμή AMES) για την αξιολόγηση των κινδύνων. Η μελέτη άλλεργικών φαινομένων είναι έπιθυμητή.

### γ) Δυσχέρειες για ή βιομηχανική μεταποίηση των τροφίμων

Σε όρισμένες περιπτώσεις μπορεί να είναι άναγκαίο να γίνουν πειράματα που θα επιτρέψουν να προσδιορισθεί αν τά κατάλοιπα παρουσιάζουν δυσχέρειες για τεχνολογικές διαδικασίες κατά ή βιομηχανική μεταποίηση των τροφίμων.

## 3. Έξαιρέσεις

Η μελέτη δράσεως των καταλοίπων, σύμφωνα με τά σημεία α μέχρι γ δεν άπαιτείται άν έχει διαπιστωθεί ότι τό φάρμακο άποβάλλεται γρήγορα και πλήρως ή αν ή χρήση είναι περιστασιακή. Στις περιπτώσεις αυτές, ό χρόνος άναμονής να καθορισθεί, ανάλογα με τις διαθέσιμες πληροφορίες, κατά τρόπο που να μήν υπάρχει κανένας κίνδυνος για τούς καταναλωτές τροφίμων.

**Ε. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΤΟΠΙΚΗ ΧΡΗΣΗ**

Στήν περίπτωση που ένα φαρμακευτικό προϊόν προορίζεται για τοπική χρήση, ή απορρόφησή του πρέπει να ερευνηθεί στο ζώο προορισμού. Εάν αποδειχθεί ότι η απορρόφηση είναι αμελητέα, δύνανται να παραλειφθούν οι δοκιμασίες τοξικότητας δι' επαναλαμβανόμενων χορηγήσεων, οι δοκιμασίες τοξικότητας στο έμβρυο και ο έλεγχος της αναπαραγωγικής λειτουργίας που αναφέρονται στο σημείο Β περιπτώσεις 2, 4 και 5.

Εάν το φαρμακευτικό προϊόν απορροφάται σε σημαντική ποσότητα, από πλευράς καταλοίπων ή από πλευράς φαρμακοδυναμικής (συγκέντρωση) ή αν πρέπει να αναμένεται, υπό τις προβλεπόμενες συνθήκες χρησιμοποίησεως, απορρόφηση διὰ τοῦ στόματος τοῦ φαρμακευτικοῦ προϊόντος ἀπὸ τὸ ζῶο, τὸ φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να μελετᾶται σύμφωνα με τούς κανόνες τῶν σημείων Β μέχρι Δ.

Σε όλες τις περιπτώσεις, πρέπει να διεξάγονται οι δοκιμασίες τοπικής ανοχής μετά από επανειλημμένη χρήση και να περιλαμβάνουν ιστολογικούς ελέγχους. Όταν ένα φαρμακευτικό προϊόν που δεν απορροφάται μπορεί να περάσει σε ένα από τα τρόφιμα που προέρχονται από το ζώο στο οποίο χορηγείται (έμφυτεύματα μαστού κλπ.), πρέπει κάθε φορά να πραγματοποιείται ή έρευνα τῶν καταλοίπων σύμφωνα με τὸ σημείο Δ.

**ΣΤ. ΑΝΤΟΧΗ**

Πρέπει να παρέχονται σχετικά στοιχεία με την εμφάνιση ανθεκτικῶν ὀργανισμῶν στήν περίπτωση φαρμακευτικῶν προϊόντων (ιδίως ἀντιμικροβιακῶν) πού χρησιμοποιούνται για τήν πρόληψη ἢ τήν θεραπεία λοιμωδῶν νοσημάτων πού προσβάλλουν τὰ ζῶα.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ II**

**ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ ΚΑΙ ΔΙΚΑΙΟΛΟΓΗΤΙΚΩΝ**

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος τῶν τοξικολογικῶν καὶ φαρμακολογικῶν πειραματισμῶν πρέπει να περιλαμβάνει:

- α) εισαγωγή πού ἐπιτρέπει τόν καθορισμό τοῦ θέματος συνοδευόμενη, ἐνδεχομένως, ἀπὸ χρήσιμα βιβλιογραφικά στοιχεία
- β) λεπτομερειακό πειραματικό σχέδιο με αἰτιολόγηση τῆς ἐνδεχόμενης ἀπουσίας ὀρισμένων δοκιμασιῶν πού ἔχουν προβλεφθεῖ ἀνωτέρω, περιγραφή τῶν μεθόδων πού ἔχουν ἀκολουθηθεῖ, τῶν συσκευῶν καὶ τῶν ὕλικῶν πού ἔχουν χρησιμοποιηθεῖ, τοῦ εἶδους, τῆς φύλης καὶ τοῦ στελέχους τῶν ζῶων, τῆς προελεύσεώς τους καὶ τῶν συνθηκῶν περιβάλλοντος καὶ διατροφῆς τους, προσδιορίζοντας, μεταξύ ἄλλων ἂν εἶναι ἀπαλλαγμένα ἀπὸ εἰδικά παθογόνα μικρόβια (SPF) ἢ ἀπὸ συνήθη μικρόβια

γ) ὅλα τὰ ἐπιτευχθέντα ἀποτελέσματα, εὐνοϊκά καὶ μή, καὶ τὰ βασικά δεδομένα, ἐκτιθέμενα λεπτομερῶς κατὰ τρόπο πού νά ἐπιτρέπεται ἡ κριτική ἀξιολόγησή τους, ἀνεξάρτητα ἀπὸ τήν ἑρμηνεία πού δίνει ὁ συγγραφέας ὡς ἐπεξήγηση καὶ παράδειγμα, τὰ ἀποτελέσματα δύνανται νά συνοδεύονται ἀπὸ ἔγγραφα πού ἀναπαριστοῦν κυμογραφικά διαγράμματα, μικροφωτογραφίες, κλπ.

δ) στατιστική ἐκτίμηση τῶν ἀποτελεσμάτων, ὅταν αὐτὸ ἀπαιτεῖται ἀπὸ τόν προγραμματισμὸ τῶν δοκιμασιῶν καὶ τή διαφορά τῶν στοιχείων

ε) ἀντικειμενική συζήτηση γιά τὰ ἐπιτευχθέντα ἀποτελέσματα ἢ ὅποια θά παρέχει τελικές πληροφορίες γιά τὶς τοξικολογικές καὶ φαρμακολογικές ιδιότητες τοῦ προϊόντος, τὰ περιθώρια ἀσφάλειάς του στοῦ πειραματόζωο καὶ στοῦ ζῶο προορισμοῦ καὶ τὶς ἐνδεχόμενες παρενέργειές του, τὰ πεδία ἐφαρμογῆς, τὶς δραστηκτικὲς δόσεις καὶ τὶς πιθανές ἀσυμβατότητες

στ) πληροφορίες πού νά δείχνουν ἂν οἱ οὐσίες πού περιέχονται στοῦ φαρμακευτικοῦ προϊόντος χρησιμοποιοῦνται ὡς φάρμακο γιά τήν θεραπεία ἀνθρώπου ὡς αὐτὴ τήν περίπτωση, πρέπει νά ἀναφερθοῦν ὅλες οἱ διαπιστωθεῖσες ἐνέργειες (συμπεριλαμβανομένων τῶν παρενεργειῶν) στόν ἄνθρωπο καὶ ἡ αἰτιολογία τους, στοῦ μέτρο πού μπορεῖ νά ἔχουν σημασία γιά τήν ἀξιολόγηση τοῦ κτηνιατρικοῦ φαρμακευτικοῦ προϊόντος, κατὰ περίπτωση, ἀπὸ ὅσα προκύπτουν ἀπὸ τὰ ἀποτελέσματα δοκιμασιῶν ἢ ἀπὸ βιβλιογραφικά στοιχεία ὅταν ἡ περίπτωση πού οἱ οὐσίες πού περιέχονται στοῦ φαρμακευτικοῦ προϊόντος δέν χρησιμοποιοῦνται ἢ δέν χρησιμοποιοῦνται πλέον ὡς φάρμακο, γιά τήν θεραπεία ἀνθρώπου, πρέπει νά ἀναφερθοῦν οἱ αἰτίες

ζ) λεπτομερῆς περιγραφή καὶ συζήτηση σέ βάθος τῶν ἀποτελεσμάτων τῆς μελέτης γιά τήν ἐνδεχόμενη ὑπαρξὴ καταλοίπων στὰ τρόφιμα καὶ ἐκτίμηση τῶν κινδύνων πού παρουσιάζουν γιά τόν ἄνθρωπο. Θά πρέπει νά λαμβάνονται ὑπόψη ὅλα τὰ στοιχεία πού μπορεῖ νά ἔχουν σημασία, ιδίως ἀπὸ ἀποψη συνθηκῶν διατροφῆς ἢ ἐπιπέδου μόλυνσεως ἀπὸ ξένες οὐσίες τοῦ περιβάλλοντος. Γιά κάθε προτεινόμενη χρήση, αὐτὴ ἡ περιγραφή θά πρέπει νά συνοδεύεται ἀπὸ προτάσεις ὡς πρὸς τὶς προθεσμίες ἀναμονῆς οἱ ὁποῖες, λαμβανομένου ὑπόψη ἑνὸς καταλλήλου περιθωρίου ἀσφάλειας, πρέπει νά καθορίζονται κατὰ τρόπο πού νά μὴν παραμένει περαιτέρω κίνδυνος ἀπὸ τὸν ἄνθρωπο, ἐφαρμόζοντας διεθνῶς ἀναγνωρισμένα κριτήρια ἐκτιμήσεως: δόση πού δέν ἐπιδρά στοῦ ζῶο, ἀποδεκτὴ καθημερινὴ δόση, περιθώριο ἀσφαλείας  $1 : 100$  ἢ  $1 : 100$ , κ.ο.κ., σύμφωνα με τὶς διαθέσιμες πληροφορίες, κλπ.

η) ὅλα τὰ ἀναγκαῖα στοιχεία γιά τήν καλύτερη δυνατὴ διαφώτιση τοῦ κλινικοῦ κτηνιάτρου σχετικά με τὴ χρησιμότητα τοῦ προτεινομένου προϊόντος ἢ συζήτηση συμπληρώνεται με ὑποδείξεις γιά τὶς παρενέργειες καὶ γιά τὴ δυνατότητα θεραπείας ὀξείων τοξικῶσεων στοῦ ζῶο προορισμοῦ

ι) περίληψη καὶ ἀκριβεῖς παραπομπές σέ βιβλιογραφία.

## ΜΕΡΟΣ 3

## ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

Τά πληροφοριακά στοιχεία και τά δικαιολογητικά πού πρέπει νά συνάπτονται στήν αίτηση άδειας κυκλοφορίας, δυνάμει του άρθρου 5 δεύτερη παράγραφος σημείο 10 τής οδηγίας 81/851/ΕΟΚ, υποβάλλονται σύμφωνα μέ τά κεφάλαια I και II.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

## ΔΙΕΞΑΓΩΓΗ ΤΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ

Ο σκοπός τών κλινικών δοκιμασιών είναι νά καταδεικνύουν ή νά επαληθεύουν τό θεραπευτικό αποτέλεσμα του φαρμακευτικού προϊόντος, νά διασαφίζουν τς ένδειξεις και άντενδείξεις κατά είδος, ηλικία, τρόπο χρησιμοποίησώς του, τς ένδεχόμενες παρενέργειες του και τό άβλαβές αυτού υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως.

Τών κλινικών δοκιμασιών πρέπει νά προηγούνται έπαρκείς φαρμακολογικές και τοξικολογικές δοκιμασίες, πού πραγματοποιούνται σύμφωνα μέ τς διατάξεις τής παρούσας οδηγίας και, έφ' όσον είναι πραγματοποιήσιμες, δοκιμασίες πού πραγματοποιούνται κατά προτίμηση στό ή τά είδη τών ζώων για τά όποια προορίζεται τό φαρμακευτικό προϊόν. Ο πειραματιστής πρέπει νά λαμβάνει γνώση τών συμπερασμάτων αυτών τών προκαταρκτικών δοκιμασιών.

Στό μέτρο του δυνατού, οι κλινικές δοκιμασίες πρέπει νά γίνονται μέ χρήση μαρτύρων πειραματοζώων (έλεγχόμενες δοκιμασίες) έφ' όσον αυτό δικαιολογείται οικονομικά, τό λαμβανόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα πρέπει νά συγκρίνεται μέ εκείνο ενός άδρανους φαρμάκου «placebo» και έλλείψει θεραπείας ή/μέ εκείνο ενός καθιερωμένου φαρμάκου πού ήδη χρησιμοποιείται και ή θεραπευτική ένέργεια του όποιου είναι ήδη γνωστή. Πρέπει νά αναφέρεται κάθε λαμβανόμενο αποτέλεσμα, είτε θετικό είτε άρνητικό.

Πρέπει νά προσδιορίζονται οι μέθοδοι πού χρησιμοποιήθηκαν για τή διάγνωση. Τά αποτελέσματα πρέπει νά παρουσιάζονται χρησιμοποιώντας ποσοτικά ή συμβατικά κριτήρια (σύστημα τών σταυρών, κλπ.).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

## Πληροφοριακά στοιχεία και δικαιολογητικά

Τά παρεχόμενα πληροφοριακά στοιχεία, σχετικά μέ τς κλινικές δοκιμασίες, πρέπει νά είναι άρκετά λεπτομερή για νά επιτρέπουν τό σχηματισμό αντικειμενικής κρίσεως.

## 1. Καρτέλες κλινικών παρατηρήσεων

Όλα τά πληροφοριακά στοιχεία πρέπει νά παρέχονται από κάθε πειραματιστή μέ άτομικές καρτέλες κλινικών παρατηρήσεων για τς μεμονωμένες θεραπείες και μέ συλλογικές καρτέλες για τς συλλογικές θεραπείες.

Τά παρεχόμενα πληροφοριακά στοιχεία παρουσιάζονται ως άκολουθώς:

- α) όνομα, διεύθυνση, ύπηρεσιακή ιδιότητα και πανεπιστημιακοί τίτλοι του πειραματιστή
- β) τόπος και ήμερομηνία τής πραγματοποιηθείσας θεραπείας, καθώς και όνομα και διεύθυνση του ιδιοκτήτη τών ζώων
- γ) για τς μεμονωμένες θεραπείες και, στό μέτρο πού πραγματοποιήθηκαν, για τς συλλογικές θεραπείες, πλήρης ταυτοποίηση τών ζώων πού χρησιμοποιήθηκαν για τς δοκιμασίες, όνομα ή άριθμός μητρώου, είδος, φυλή ή στέλεχος, ηλικία, βάρος, φύλο (για τά θηλυκά θά πρέπει νά προσδιορίζεται ή κατάσταση κήσεως, γαλακτοπαραγωγής, ώτοκίας, κλπ.)
- δ) τρόπος έκτροφής και διατροφής μέ ένδειξη τής φύσεως και τής ποσότητας τών προσθετικών πού ένδεχόμενα περιέχονται στίς ζωοτροφές
- ε) κατά τό δυνατό, πλήρες άναμνηστικό έμφάνιση και εξέλιξη ένδεχόμενων παρεμπιπτόντων νοσημάτων
- στ) διάγνωση και μέσα πού όδήγησαν σ' αυτήν
- ζ) συμπτώματα και σοβαρότητα τής ασθένειας, εάν είναι δυνατόν σύμφωνα μέ τά συμβατικά κριτήρια (σύστημα σταυρών, κλπ.)
- η) δοσολογία του φαρμακευτικού προϊόντος, τρόπος και όδός χορηγήσεως, συχνότητα χορηγήσεως και, ένδεχόμενα, προφυλάξεις πού λαμβάνονται για τή χορήγηση (διάρκεια τής έγχύσεως, κλπ.)
- θ) διάρκεια τής θεραπείας και επακόλουθη περίοδος παρατηρήσεως
- ι) όλες τς λεπτομέρειες για τά φάρμακα (έκτός από εκείνο πού άποτελεί άντικείμενο τής δοκιμασίας) πού χορηγούνται κατά τή διάρκεια τής περιόδου εξέτάσεως είτε προηγουμένως είτε συγχρόνως και στήν περίπτωση αυτή για τς διαπιστωθείσες άλληλεπιδράσεις
- ια) όλα τά αποτελέσματα τών κλινικών δοκιμασιών (συμπεριλαμβανομένων τών μή εύνοϊκών ή άρνητικών αποτελεσμάτων), μέ πλήρη άναφορά τών κλινικών παρατηρήσεων και τών αποτελεσμάτων τών αντικειμενικών δοκιμών δραστηκότητας (έργαστηριακών αναλύσεων, λειτουργικών δοκιμασιών, κλπ.) πού άπαιτούνται για τήν εκτίμηση τής αίτήσεως: οι μέθοδοι πού έχουν ακολουθηθεί πρέπει νά αναφέρονται, καθώς και ή σημασία τών διαφόρων άποκλίσεων πού έχουν παρατηρηθεί (διακύμανση τής μεθόδου, άτομική διακύμανση, επίδραση τής φαρμακευτικής άγωγής) ή έμφάνιση του φαρμακοδυναμικού αποτελέσματος στό ζωο δέν άρκει μόνη νά δικαιολογήσει τά συμπεράσματα για ένα ένδεχόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα
- ιβ) όλες οι πληροφορίες για τς διαπιστωθείσες παρενέργειες, έπιβλαβεις ή όχι, καθώς και για τά μέτρα πού έλήφθησαν στή συνέχεια. Η σχέση αίτιου και αίτιατου πρέπει νά έρευνάται έφ' όσον είναι δυνατόν
- ιγ) έπίπτωση στίς άποδόσεις τών ζώων (π.χ. ώτοκία, γαλακτοπαραγωγή, γονιμότητα)

ιδ) συμπεράσματα για κάθε μεμονωμένη περίπτωση ή για τις συλλογικές θεραπείες, για κάθε συλλογική περίπτωση.

Η μη προσκόμιση ενός ή περισσοτέρων από τα πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται στα σημεία α μέχρι ιδ πρέπει να αιτιολογείται.

Όταν, για όρισμένες θεραπευτικές ενδείξεις, ο αίτων μπορεί να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να παρέχει πλήρη πληροφορικά στοιχεία για τη θεραπευτική ενέργεια γιατί:

- α) οι προβλεπόμενες ενδείξεις για τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά προϊόντα παρουσιάζονται τόσο σπάνια ώστε, λογικά, ο αίτων δεν μπορεί να υποχρεωθεί να παρέχει πλήρη πληροφοριακά στοιχεία,
- β) με τις παρούσες γνώσεις δεν είναι δυνατόν να παρασχεθούν πλήρη πληροφοριακά στοιχεία,

ή άδεια κυκλοφορίας στην αγορά μπορεί να χορηγηθεί με τους ακόλουθους όρους:

- α) τό εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να παρέχεται μόνο με κτηνιατρική συνταγή και, κατά περίπτωση, ή χορήγησή του δύναται να επιτρέπεται μόνο υπό αυστηρό κτηνιατρικό έλεγχο
- β) τό έντυπο οδηγίων και κάθε πληροφορία πρέπει να έφιστον την προσοχή του κτηνιάτρου στό γεγονός ότι, ως πρός όρισμένα συγκεκριμένα θέματα τά όποια προσδιορίζονται, δεν υπάρχουν άκόμη άρκετά πληροφοριακά στοιχεία για τό εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν.

Ο υπεύθυνος της κυκλοφορίας στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος λαμβάνει όλα τά κατάλληλα μέτρα ώστε να εξασφαλίζει ότι όλα τά πρωτότυπα έγγραφα, πού έχουν χρησιμεύσει σαν βάση για τά παρασχεθέντα πληροφοριακά στοιχεία, φυλάσσονται τουλάχιστον επί πέντε χρόνια από την ημέρα της διαβίβασης του φακέλου στην αρμόδια αρχή.

## 2. Περίληψη και συμπεράσματα

Οί κλινικές παρατηρήσεις, πού αναφέρονται στό σημείο 1, πρέπει να συνοψίζονται ανακεφαλαιώνοντας τις δοκι-

μασίες και τά αποτελέσματά τους και αναφέροντας ιδίως:

- α) τόν αριθμό των υπό θεραπεία ζώων μεμονωμένα ή συλλογικά με κατανομή κατά είδος, φυλή ή στέλεχος, ηλικία και φύλο
- β) τόν αριθμό των ζώων στά όποια διεκόπησαν οί δοκιμασίες πριν από τή λήξη τους, καθώς και τούς λόγους αυτής της διακοπής
- γ) για τά ζώα έλέγχου να διευκρινίζεται εάν:
  - δεν υπεβλήθησαν σε καμία θεραπεία,
  - δεν έλαβαν άδρανές φάρμακο (placebo),
  - έλαβαν φάρμακο γνωστής ενέργειας
- δ) τή συχνότητα των διαπιστουμένων παρενεργειών
- ε) παρατηρήσεις σχετικά με τις επιπτώσεις στις άποδόσεις των ζώων (π.χ. ώτοκία, γαλακτοπαραγωγή, γονιμότητα), όταν τό φάρμακο προορίζεται για ζώα ή άπόδοση των όποιων είναι σημαντική
- στ) άκριβή στοιχεία για τά πειραματόζωα πού παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία λόγω της ηλικίας τους, του τρόπου έκτροφής ή διατροφής τους, του προορισμού τους ή για τά ζώα για τά όποια πρέπει να ληφθεί ύπόψη ή φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση τους
- ζ) στατιστική έκτίμηση των άποτελεσμάτων, όταν αυτή άπαιτείται από τόν προγραμματισμό των δοκιμασιών.

Ο πειραματιστής πρέπει, τέλος, να εξαγάγει γενικά συμπεράσματα, εκφράζοντας τή γνώμη του, στό πλαίσιο του πειραματισμού για τήν άβλάβεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσεως, τή θεραπευτική δράση του φαρμακευτικού προϊόντος με όλα τά χρήσιμα άκριβή πληροφοριακά στοιχεία για τις ενδείξεις και άντενδείξεις, τή δοσολογία και τή μέση διάρκεια της θεραπείας, καθώς και, κατά περίπτωση, τις διαπιστωθείσες άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή προσθετικά τροφίμων, τις ειδικές προφυλάξεις χρήσεως και τά κλινικά συμπτώματα της υπερδοσολογίας.

## Προσάρτημα

### Διαδοχική μέθοδος (Methode séquentielle)

Αυτή ή μέθοδος συνίσταται στόν ύπολογισμό μιάς θεωρητικής μή θανατηφόρου δόσεως για τό ζώο τό όποιο άφορά, με βάση δόσεις φαρμακολογικά άποτελεσματικές πού προορίζονται κατά τή διάρκεια πειραματικών δοκιμασιών του φαρμακευτικού προϊόντος, λαμβανομένων ύπόψη των άνωτατων άνεκτών δόσεων πού παρατηρήθηκαν κατά τή μελέτη τοξικότητας δι' έφ' άπαξ χορηγήσεως, σύμφωνα με τό σημείο Β περίπτωση 1. Έπειτα αυτή ή δόση χορηγείται σε ένα ζώο τό όποιο παρακολουθείται πολύ προσεκτικά για να ληφθούν κατά τό δυνατόν περισσότερες πληροφορίες όσον άφορά τή δράση αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος. Έάν τό ζώο δεν έμφανίζει συμπτώματα μή άνοχής, τό πείραμα επαναλαμβάνεται σε άλλο ζώο με πολύ ισχυρότερη δόση ό καθορισμός της όποιας έπαφίεται στη διάκριση του πειραματιστή. Άν τό ζώο άνέχεται καλά αυτή τή νέα δόση, τό πείραμα συνεχίζεται με νέα ισχυρότερη δόση. Η έμφάνιση — σε δεδομένη στιγμή — συμπτωμάτων τοξικότητας επιτρέπει τή διαπίστωση του όριου της δόσεως πού δεν πρέπει να ξεπερασθεί. Έάν πεθάνει τό ζώο, τό πείραμα επαναλαμβάνεται με μικρότερη δόση και ούτω καθεξής. Σε κάθε περίπτωση, ό σκοπός είναι να προσδιορισθεί μία μόνο δόση πού δίνει τήν ευνόικη φαρμακολογική δράση πού δεν είναι έπιβλαβής για τά ζώα.