

ΚΑΤ' ΕΞΟΥΣΙΟΔΟΤΗΣΗ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2021/805 ΤΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ

της 8ης Μαρτίου 2021

για την τροποποίηση του παραρτήματος II του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

Η ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ,

Έχοντας υπόψη τη Συνθήκη για τη λειτουργία της Ευρωπαϊκής Ένωσης,

Έχοντας υπόψη τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 11ης Δεκεμβρίου 2018, για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ ⁽¹⁾, και ιδίως το άρθρο 146 παράγραφος 2,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- (1) Είναι σκόπιμο να επικαιροποιηθούν ουσιαστές οι απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα II του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6, οι οποίες επαναλαμβάνουν τις απαιτήσεις φακέλου που ορίζονται στο παράρτημα I της οδηγίας 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽²⁾, καθώς οι απαιτήσεις αυτές δεν είχαν επικαιροποιηθεί στον εν λόγω κανονισμό κατά την κατάργηση της εν λόγω οδηγίας. Οι απαιτήσεις φακέλου που ορίζονται στο παράρτημα I της οδηγίας 2001/82/ΕΚ επικαιροποιήθηκαν τελευταία το 2009. Ως εκ τούτου, το παράρτημα II θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να ληφθεί υπόψη η επιστημονική πρόοδος και οι εξελίξεις από το 2009, συμπεριλαμβανομένης της διεθνούς καθοδήγησης από τη Διεθνή διάσκεψη για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Έγκριση Κτηνιατρικών Φαρμάκων (VICH), από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και από τα πρότυπα του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ).
- (2) Ενδείκνυται επίσης να καθοριστούν απαιτήσεις για τα βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα και τα κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας, που εισήχθησαν ως νέες κατηγορίες κτηνιατρικών φαρμάκων με τον κανονισμό (ΕΕ) 2019/6. Για τα εν λόγω προϊόντα θα πρέπει να καθοριστούν ειδικές τεχνικές απαιτήσεις οι οποίες πρέπει να πληρούνται κατά την υποβολή αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
- (3) Αναγνωρίζοντας ότι η μικροβιακή αντοχή στα φάρμακα αποτελεί πρόβλημα που διογκώνεται συνεχώς στην ΕΕ και παγκοσμίως, ο κανονισμός (ΕΕ) 2019/6 θέσπισε ειδικές νομικές διατάξεις που αποσκοπούν στον περιορισμό του κινδύνου ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής στα φάρμακα. Ως εκ τούτου, είναι σκόπιμο να θεσπιστούν ειδικές τεχνικές απαιτήσεις για τα αντιμικροβιακά κτηνιατρικά φάρμακα.
- (4) Ο παρών κανονισμός θα πρέπει να εφαρμόζεται από τις 28 Ιανουαρίου 2022, σύμφωνα με το άρθρο 153 παράγραφος 3 του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6.
- (5) Συνεπώς, ο κανονισμός (ΕΕ) 2019/6 θα πρέπει να τροποποιηθεί αναλόγως,

ΕΞΕΔΩΣΕ ΤΟΝ ΠΑΡΟΝΤΑ ΚΑΝΟΝΙΣΜΟ:

Άρθρο 1

Το παράρτημα II του κανονισμού (ΕΕ) 2019/6 αντικαθίσταται από το κείμενο του παραρτήματος του παρόντος κανονισμού.

Άρθρο 2

Ο παρών κανονισμός αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή του στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης*.

Εφαρμόζεται από τις 28 Ιανουαρίου 2022.

⁽¹⁾ ΕΕ L 4 της 7.1.2019, σ. 43.⁽²⁾ Οδηγία 2001/82/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα (ΕΕ L 311 της 28.11.2001, σ. 1).

Ο παρών κανονισμός είναι δεσμευτικός ως προς όλα τα μέρη του και ισχύει άμεσα σε κάθε κράτος μέλος.

Βρυξέλλες, 8 Μαρτίου 2021.

Για την Επιτροπή
Η Πρόεδρος
Ursula VON DER LEYEN

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

«ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΡΘΡΟ 8 ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 1 ΣΤΟΙΧΕΙΟ β)

Πίνακας περιεχομένων

| | |
|---|----|
| ΤΜΗΜΑ Ι ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ | 11 |
| I.1. Γενικές αρχές | 11 |
| I.2. Απαιτήσεις σχετικά με τη σύνθεση του φακέλου | 11 |
| I.2.1. Μέρος 1: Περιλήψη του φακέλου | 11 |
| I.2.2. Μέρος 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες) | 12 |
| I.2.3. Μέρος 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων) | 13 |
| I.2.4. Μέρος 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές) | 13 |
| I.2.5. Λεπτομερείς απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους κτηνιατρικών φαρμάκων ή φακέλων άδειας κυκλοφορίας .. | 14 |
| ΤΜΗΜΑ ΙΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ | 14 |
| II.1. ΜΕΡΟΣ 1: Περιλήψη του φακέλου | 14 |
| II.2. ΜΕΡΟΣ 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες) | 14 |
| II.2Α. Περιγραφή προϊόντος | 14 |
| II.2Α1. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση | 14 |
| II.2Α2. Ανάπτυξη προϊόντος | 16 |
| II.2Β. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής | 16 |
| II.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών | 16 |
| II.2Γ1. Δραστική/-ές ουσία/-ες | 17 |
| II.2Γ1.1. Δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες | 18 |
| II.2Γ1.2. Δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία | 18 |
| II.2Γ1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα | 18 |
| II.2Γ2. Έκδοχα | 19 |
| II.2Γ3. Συσκευασία (περιέκτες και συστήματα κλεισίματος) | 19 |
| II.2Γ3.1. Δραστική ουσία | 19 |
| II.2Γ3.2. Τελικό προϊόν | 19 |
| II.2Γ3.2. Τελικό προϊόν | 20 |
| II.2Δ. Δοκιμές ελέγχου σε απομονωμένα ενδιάμεσα προϊόντα κατά τη διαδικασία παρασκευής | 20 |
| II.2Ε. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος | 20 |
| II.2Ε1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος | 21 |
| II.2Ε2. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών | 21 |
| II.2Ε3. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου | 21 |
| II.2Ε4. Μικροβιολογικοί έλεγχοι | 21 |
| II.2Ε5. Ομοιογένεια των παρτίδων | 18 |
| II.2Ε6. Λοιποί έλεγχοι | 22 |

| | |
|---|----|
| II.2ΣΤ. Δοκιμή σταθερότητας | 22 |
| II.2ΣΤ1. Δραστική/-ες ουσία/-ες | 22 |
| II.2ΣΤ2. Τελικό προϊόν | 22 |
| II.2Ζ. Άλλες πληροφορίες | 23 |
| II.3 ΜΕΡΟΣ 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων) | 23 |
| II.3Α. Δοκιμές ασφάλειας | 23 |
| II.3Α1. Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών του | 24 |
| II.3Α2. Φαρμακολογία | 24 |
| II.3Α2.1. Φαρμακοδυναμική | 24 |
| II.3Α2.2. Φαρμακοκινητική | 25 |
| II.3Α3. Τοξικολογία | 25 |
| II.3Α4. Άλλες απαιτήσεις | 26 |
| II.3Α.4.1. Ειδικές μελέτες | 26 |
| II.3Α.4.2. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους | 26 |
| II.3Α.4.3. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τους ανθρώπους | 27 |
| II.3Α5. Ασφάλεια του χρήστη | 27 |
| II.3Α6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων | 27 |
| II.3Β. Μελέτες καταλοίπων | 28 |
| II.3Β1. Ταυτοποίηση του φαρμάκου | 28 |
| II.3Β2. Απομάκρυνση των καταλοίπων (μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων) | 28 |
| II.3Β3. Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων | 29 |
| II.4 ΜΕΡΟΣ 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές) | 29 |
| II.4Α. Προκλινικές μελέτες | 29 |
| II.4Α1. Φαρμακολογία | 29 |
| II.4Α.1.1. Φαρμακοδυναμική | 29 |
| II.4Α.1.2. Φαρμακοκινητική | 29 |
| II.4Α2. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τα ζώα | 30 |
| II.4Α3. Προσδιορισμός και επιβεβαίωση δόσης | 30 |
| II.4Α4. Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού | 30 |
| II.4Β. Κλινική/-ές δοκιμή/-ές | 31 |
| II.4Β1. Γενικές αρχές | 31 |
| II.4Β2. Τεκμηρίωση | 31 |
| II.4Β2.1. Αποτελέσματα προκλινικών μελετών | 31 |
| II.4Β2.2. Αποτελέσματα κλινικών μελετών | 32 |

| | |
|--|----|
| ΤΜΗΜΑ ΙΙΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ | 32 |
| ΤΜΗΜΑ ΙΙΙΑ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ | 33 |
| ΙΙΙΑ.1. ΜΕΡΟΣ 1: Περίληψη του φακέλου | 33 |
| ΙΙΙΑ.2. ΜΕΡΟΣ 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες) | 33 |
| ΙΙΙΑ.2Α. Περιγραφή προϊόντος | 33 |
| ΙΙΙΑ.2Α1. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση | 33 |
| ΙΙΙΑ.2Α2. Ανάπτυξη προϊόντος | 34 |
| ΙΙΙΑ.2Α3. Χαρακτηρισμός | 34 |
| ΙΙΙΑ.2Α3.1. Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών | 34 |
| ΙΙΙΑ.2Α3.2. Προσμείξεις | 35 |
| ΙΙΙΑ.2Β. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής | 35 |
| ΙΙΙΑ.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών | 35 |
| ΙΙΙΑ.2Γ1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες | 36 |
| ΙΙΙΑ.2Γ2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία | 36 |
| ΙΙΙΑ.2Γ2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης | 36 |
| ΙΙΙΑ.2Γ2.2. Αρχικά υλικά μη βιολογικής προέλευσης | 37 |
| ΙΙΙΑ.2Δ. Δοκιμές ελέγχου κατά τη διαδικασία παρασκευής | 37 |
| ΙΙΙΑ.2Ε. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος | 38 |
| ΙΙΙΑ.2Ε1. Προδιαγραφή τελικού προϊόντος | 38 |
| ΙΙΙΑ.2Ε2. Περιγραφές των μεθόδων και επικύρωση των δοκιμών για την έγκριση κυκλοφορίας | 38 |
| ΙΙΙΑ.2Ε3. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς | 39 |
| ΙΙΙΑ.2ΣΤ. Ομοιογένεια των παρτίδων | 39 |
| ΙΙΙΑ.2ΣΤ1. Δραστική ουσία | 39 |
| ΙΙΙΑ.2ΣΤ2. Τελικό προϊόν | 39 |
| ΙΙΙΑ.2Ζ. Δοκιμές σταθερότητας | 39 |
| ΙΙΙΑ.2Η. Άλλες πληροφορίες | 40 |
| ΙΙΙΑ.3. ΜΕΡΟΣ 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων) | 40 |
| ΙΙΙΑ.3Α. Δοκιμές ασφάλειας | 41 |
| ΙΙΙΑ.3Α1. Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών του: | 41 |
| ΙΙΙΑ.3Α2. Φαρμακολογία | 41 |
| ΙΙΙΑ.3Α2.1. Φαρμακοδυναμική | 42 |
| ΙΙΙΑ.3Α2.2. Φαρμακοκινητική | 42 |
| ΙΙΙΑ.3Α3. Τοξικολογία | 42 |
| ΙΙΙΑ.3Α3.1. Τοξικότητα εφάπαξ δόσης | 42 |
| ΙΙΙΑ.3Α3.2. Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων | 42 |

| | |
|---|----|
| IIIa.3A3.3. Ανοχή στο ζωικό είδος προορισμού | 43 |
| IIIa.3A3.4. Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας κατά την ανάπτυξη | 43 |
| IIIa.3A3.5. Γονιδοτοξικότητα | 43 |
| IIIa.3A3.6. Καρκινογένεση | 43 |
| IIIa.3A3.7. Εξαιρέσεις | 43 |
| IIIa.3A4. Άλλες απαιτήσεις | 44 |
| IIIa.3A4.1. Ειδικές μελέτες | 44 |
| IIIa.3A4.2. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους | 44 |
| IIIa.3A4.3. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τους ανθρώπους | 44 |
| IIIa.3A5. Ασφάλεια του χρήστη | 45 |
| IIIa.3A6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων | 45 |
| IIIa.3A6.1. Αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία δεν περιέχουν ή δεν αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς | 45 |
| IIIa.3A6.2. Αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς | 45 |
| IIIa.3B. Μελέτες καταλοίπων | 46 |
| IIIa.3B1. Ταυτοποίηση του φαρμάκου | 46 |
| IIIa.3B2. Απομάκρυνση των καταλοίπων | 46 |
| IIIa.3B3. Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων | 46 |
| IIIa.4. ΜΕΡΟΣ 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές) | 47 |
| IIIa.4A. Προκλινικές μελέτες | 47 |
| IIIa.4A1. Φαρμακολογία | 47 |
| IIIa.4A1.1. Φαρμακοδυναμική | 47 |
| IIIa.4A1.2. Φαρμακοκινητική | 47 |
| IIIa.4A2. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τα ζώα | 48 |
| IIIa.4A3. Προσδιορισμός και επιβεβαίωση δόσης | 48 |
| IIIa.4A4. Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού | 48 |
| IIIa.4B. Κλινικές δοκιμές | 48 |
| IIIa.4B1. Γενικές αρχές | 48 |
| IIIa.4B2. Τεκμηρίωση | 49 |
| IIIa.4B2.1. Αποτελέσματα προκλινικών μελετών | 49 |
| IIIa.4B2.2. Αποτελέσματα κλινικών μελετών | 49 |

| | |
|---|----|
| ΤΜΗΜΑ ΙΙΒ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ | 50 |
| ΙΙβ.1. ΜΕΡΟΣ 1: Περίληψη του φακέλου | 50 |
| ΙΙβ.2. ΜΕΡΟΣ 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες) | 50 |
| ΙΙβ.2.Α. Περιγραφή προϊόντος | 50 |
| ΙΙβ.2Α1. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση | 51 |
| ΙΙβ.2Α2. Ανάπτυξη προϊόντος | 52 |
| ΙΙβ.2Β. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής | 52 |
| ΙΙβ.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών | 53 |
| ΙΙβ.2Γ1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες | 53 |
| ΙΙβ.2Γ2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία | 53 |
| ΙΙβ.2Γ2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης | 54 |
| ΙΙβ.2Γ2.2. Αρχικά υλικά μη βιολογικής προέλευσης | 52 |
| ΙΙβ.2Δ. Δοκιμές ελέγχου κατά τη διαδικασία παρασκευής | 54 |
| ΙΙβ.2Ε. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος | 55 |
| ΙΙβ.2ΣΤ. Ομοιογένεια των παρτίδων | 56 |
| ΙΙβ.2Ζ. Δοκιμές σταθερότητας | 57 |
| ΙΙβ.2Η. Άλλες πληροφορίες | 55 |
| ΙΙβ.3. ΜΕΡΟΣ 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων) 67 | 57 |
| ΙΙβ.3Α. Γενικές απαιτήσεις | 58 |
| ΙΙβ.3Β. Προκλινικές μελέτες | 58 |
| ΙΙβ.3Γ. Κλινικές δοκιμές | 60 |
| ΙΙβ.3Δ. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων 72 | 61 |
| ΙΙβ.3Ε. Αξιολόγηση που απαιτείται για κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς | 61 |
| ΙΙβ.3ΣΤ. Δοκιμές καταλοίπων που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις προκλινικές μελέτες | 62 |
| ΙΙβ.4Γ. Κλινικές δοκιμές | 61 |
| ΙΙβ.4Α. Γενικές απαιτήσεις | 59 |
| ΙΙβ.4Β. Προκλινικές μελέτες | 59 |
| ΙΙβ.4Γ. Κλινικές δοκιμές | 63 |
| ΤΜΗΜΑ ΙV ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ | 64 |
| ΙV.1. Αιτήσεις για γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα | 64 |
| ΙV.2. Αιτήσεις για υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα | 62 |
| ΙV.3. Αιτήσεις για κτηνιατρικά φάρμακα σταθερού συνδυασμού | 63 |
| ΙV.4. Αιτήσεις με συγκατάθεση | 64 |
| ΙV.5. Αιτήσεις βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων | 64 |
| ΙV.6. Αιτήσεις για περιορισμένες αγορές | 64 |
| ΙV.7. Αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις | 68 |

| | |
|--|----|
| ΤΜΗΜΑ V ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ | 68 |
| V.1. Κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας | 68 |
| V.1.1 Γενικές απαιτήσεις | 68 |
| V.1.2. Απαιτήσεις ποιότητας | 68 |
| V.1.3. Απαιτήσεις ασφάλειας | 69 |
| V.1.4. Απαιτήσεις αποτελεσματικότητας | 70 |
| V.1.5. Ειδικές απαιτήσεις υποβολής στοιχείων για ειδικούς τύπους φαρμάκων καινοτόμου θεραπείας | 70 |
| V.1.5.1. Αρχές | 70 |
| V.1.5.2. Κτηνιατρικά φάρμακα γονιδιακής θεραπείας | 70 |
| V.1.5.3. Κτηνιατρικά φάρμακα αναγεννητικής ιατρικής, μηχανικής ιστών και κυτταρικής θεραπείας | 70 |
| V.1.5.4. Κτηνιατρικά φάρμακα ειδικά σχεδιασμένα για φαγοθεραπεία | 71 |
| V.1.5.5. Κτηνιατρικά φάρμακα που προέρχονται από νανοτεχνολογίες | 72 |
| V.1.5.6. Προϊόντα θεραπείας με αντιαγγελιοφόρο RNA και παρεμβολή RNA | 72 |
| V.2. Κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων | 73 |
| V.3. Φάκελος πολλαπλών στελεχών | 74 |
| V.4. Τεχνολογία πλατφόρμας εμβολίων | 74 |
| V.5. Εγκεκριμένα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα | 74 |

ΤΜΗΜΑ Ι

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

I.1. Γενικές αρχές

- I.1.1. Τα έγγραφα που συνοδεύουν μια αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας δυνάμει του άρθρου 8 και των άρθρων 18 έως 25 υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα και λαμβάνουν υπόψη τα έγγραφα καθοδήγησης που εξέδωσε η Επιτροπή και τις απαιτήσεις για τον ηλεκτρονικό μορφότυπο που δημοσίευσε ο Οργανισμός.
- I.1.2. Κατά τη συγκρότηση του φακέλου για την αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, οι αιτούντες λαμβάνουν επίσης υπόψη τις πιο ενημερωμένες κτηνιατρικές γνώσεις και τις επιστημονικές κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν δημοσιευθεί από τον Οργανισμό.
- I.1.3. Για τα κτηνιατρικά φάρμακα, ισχύουν για τα αντίστοιχα τμήματα του φακέλου όλες οι σχετικές μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, συμπεριλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων.
- I.1.4. Οι διαδικασίες παρασκευής της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών και του τελικού προϊόντος είναι σύμφωνες με την ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP).
- I.1.5. Στην αίτηση περιλαμβάνονται όλες οι πληροφορίες που είναι σημαντικές για την αξιολόγηση του εξεταζόμενου κτηνιατρικού φαρμάκου, ανεξάρτητα εάν είναι ευνοϊκές ή δυσμενείς για το προϊόν. Ιδιαίτερα, παρέχεται κάθε λεπτομέρεια σχετική με κάθε μελέτη ή δοκιμή σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο που δεν έχει ολοκληρωθεί ή που εγκαταλείφθηκε.
- I.1.6. Οι φαρμακολογικές και οι τοξικολογικές δοκιμές καθώς και οι δοκιμές καταλοίπων και προκλινικής ασφάλειας πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις διατάξεις περί ορθής εργαστηριακής πρακτικής (GLP) θεσπίζονται στις οδηγίες του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου 2004/10/ΕΚ⁽¹⁾ και 2004/9/ΕΚ⁽²⁾.
- I.1.7. Όλα τα πειράματα σε ζώα πραγματοποιούνται λαμβανομένων υπόψη των αρχών που ορίζονται στην οδηγία 2010/63/ΕΕ, ανεξαρτήτως του τύπου διεξαγωγής των πειραμάτων.
- I.1.8. Στον φάκελο περιλαμβάνεται ως χωριστό έγγραφο η αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου όταν πρόκειται για την έγκριση κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ) με την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ. Οι πληροφορίες υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, λαμβανομένων υπόψη των οδηγιών που έχουν εκδοθεί από την Επιτροπή.
- I.1.9. Ο αιτών, στο μέρος 1 του φακέλου αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, επιβεβαιώνει ότι όλα τα στοιχεία που υποβάλλονται σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των δημοσιοποιημένων στοιχείων, δεν υπόκεινται σε προστασία τεχνικού φακέλου.

I.2. Απαιτήσεις σχετικά με τη σύνθεση του φακέλου

Κάθε φάκελος αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου αποτελείται από τα ακόλουθα μέρη:

I.2.1. Μέρος 1: Περίληψη του φακέλου

Το μέρος 1 περιλαμβάνει διοικητικές πληροφορίες, όπως παρατίθενται στο παράρτημα I, ως εξής:

- α) Μέρος 1Α: σημεία 1 έως 4 και 6.1 έως 6.4·
- β) Μέρος 1Β: σημείο 5·
- γ) Μέρος 1Γ: σημείο 6.5.

⁽¹⁾ Οδηγία 2004/10/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 11ης Φεβρουαρίου 2004, για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων σχετικά με την εφαρμογή των αρχών ορθής εργαστηριακής πρακτικής και τον έλεγχο της εφαρμογής τους κατά τις δοκιμές των χημικών ουσιών (ΕΕ L 50 της 20.2.2004, σ. 44).

⁽²⁾ Οδηγία 2004/9/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 11ης Φεβρουαρίου 2004, για την επιθεώρηση και τον έλεγχο της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) (ΕΕ L 50 της 20.2.2004, σ. 28).

Όσον αφορά το μέρος 1B σημείο 5.1, σε συνδυασμό με το άρθρο 35 παράγραφος 1 στοιχείο ιβ), μια αίτηση στην οποία προτείνεται ο χαρακτηρισμός ενός κτηνιατρικού φαρμάκου ως “μη υποκείμενου σε κτηνιατρική συνταγή” περιλαμβάνει μια κριτική επισκόπηση των χαρακτηριστικών του προϊόντος, προκειμένου να αιτιολογηθεί η καταλληλότητα του εν λόγω χαρακτηρισμού, λαμβανομένων υπόψη της ασφάλειας των ζώων που αποτελούν ή όχι στόχο, της δημόσιας υγείας, καθώς και της περιβαλλοντικής ασφάλειας, όπως υπογραμμίζεται στα κριτήρια που ορίζονται στο άρθρο 34 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως ζ).

Κάθε κριτική έκθεση εμπειρογνομόνων εκπονείται με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων τη στιγμή της υποβολής της αίτησης. Περιέχει αξιολόγηση των διαφόρων δοκιμών και πειραμάτων, η οποία περιλαμβάνεται στον φάκελο για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, και εξετάζει όλες τις πτυχές σχετικά με την εκτίμηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου. Περιέχει τα αναλυτικά αποτελέσματα των δοκιμών και πειραμάτων που υποβάλλονται καθώς και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές. Παρέχονται αντίγραφα των βιβλιογραφικών παραπομπών που αναφέρονται.

Οι κριτικές εκθέσεις εμπειρογνομόνων φέρουν ημερομηνία και την υπογραφή του συντάκτη των εν λόγω εκθέσεων και επισυνάπτονται πληροφορίες σχετικά με το ιστορικό εκπαίδευσης, κατάρτισης και επαγγελματικής εμπειρίας του συντάκτη. Δηλώνεται επίσης η επαγγελματική σχέση του συντάκτη με τον αιτούντα.

Οι κριτικές εκθέσεις εμπειρογνομόνων και τα προσαρτήματα περιέχουν επακριβείς και σαφείς παραπομπές στις πληροφορίες που περιέχονται στον τεχνικό φάκελο.

Όταν το μέρος 2 παρουσιάζεται σε μορφότυπο του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου (CTD), για την κριτική έκθεση εμπειρογνομόνων σχετικά με την ποιότητα χρησιμοποιείται η γενική περίληψη ποιότητας (QOS).

Για τα μέρη 3 και 4 η κριτική έκθεση εμπειρογνομόνων περιλαμβάνει επίσης σε μορφή πίνακα περίληψη του συνόλου του τεχνικού φακέλου και των σχετικών στοιχείων που υποβάλλονται.

1.2.2. **Μέρος 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες)**

- 1) Τα (φυσικοχημικά, βιολογικά ή μικροβιολογικά) στοιχεία σχετικά με τη φαρμακευτική ποιότητα περιλαμβάνουν, για τη/τις δραστική/-ές ουσία/-ες και για το τελικό κτηνιατρικό φάρμακο, όλες τις σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τη διαδικασία παρασκευής, τον χαρακτηρισμό και τις ιδιότητες, τις διαδικασίες και απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου, τη σταθερότητα καθώς και μια περιγραφή της σύνθεσης, της ανάπτυξης και της παρουσίασης του κτηνιατρικού φαρμάκου.
- 2) Μπορούν να εφαρμόζονται όλες οι μονογραφίες, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών μονογραφιών, των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας. Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, μπορούν να εφαρμόζονται όλες οι μονογραφίες, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών μονογραφιών, των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση. Εάν δεν υπάρχει μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας, ισχύει η μονογραφία της φαρμακοποίας κράτους μέλους. Σε περίπτωση που μια ουσία δεν περιγράφεται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία ούτε στη φαρμακοποία κράτους μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με μονογραφία από φαρμακοποία τρίτης χώρας, εάν αποδεικνύεται η καταλληλότητά της· σε τέτοιες περιπτώσεις ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο από μετάφραση, εάν χρειάζεται. Υποβάλλονται αποδείξεις σχετικά με το αν η μονογραφία καθιστά δυνατή τη διενέργεια κατάλληλου ελέγχου της ποιότητας της ουσίας.
- 3) Εάν χρησιμοποιούνται δοκιμές διαφορετικές από εκείνες που αναφέρονται στη φαρμακοποία, η χρήση αυτών των δοκιμών αιτιολογείται με την παροχή αποδεικτικών στοιχείων ότι τα υλικά, αν εξετάζονταν σύμφωνα με τη φαρμακοποία, θα πληρούσαν τις απαιτήσεις ποιότητας της σχετικής μονογραφίας φαρμακοποίας.
- 4) Όλες οι διαδικασίες δοκιμών για την ανάλυση και τον έλεγχο της ποιότητας πραγματοποιούνται λαμβανομένων υπόψη των καθιερωμένων οδηγιών και απαιτήσεων. Επίσης παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης. Όλες οι διαδικασίες δοκιμών περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να δύνανται να αναπαράγονται σε δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται κατόπιν αίτησης των αρμοδίων αρχών και να αξιολογούνται ορθά από την αρμόδια αρχή. Κάθε ειδική συσκευή και εξοπλισμός που μπορεί να χρησιμοποιείται, αποτελεί αντικείμενο περιγραφής κατά τον προσήκοντα τρόπο, συνοδευόμενης, ενδεχομένως, από διάγραμμα. Οι τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων συνοδεύονται, αν χρειάζεται, και από τη μέθοδο παρασκευής τους. Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμών που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία κράτους μέλους η προαναφερόμενη περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποία.

- 5) Αν διατίθεται, χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Αν χρησιμοποιούνται άλλα παρασκευάσματα και πρότυπα αναφοράς, επισημαίνονται και περιγράφονται λεπτομερώς.
- 6) Τα στοιχεία σχετικά με τη φαρμακευτική ποιότητα (φυσικοχημικά, βιολογικά ή μικροβιολογικά) για τη δραστική ουσία και/ή το τελικό προϊόν μπορούν να περιλαμβάνονται στον φάκελο σε μορφότυπο του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου (CTD).
- 7) Για τα βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, συμπεριλαμβανομένων των ανοσολογικών, οι πληροφορίες σχετικά με τους διαλύτες που απαιτούνται για την παρασκευή του τελικού προϊόντος περιλαμβάνονται στον φάκελο. Ένα βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο θεωρείται ως ένα προϊόν ακόμη και αν απαιτούνται περισσότεροι από ένας διαλύτες έτσι ώστε να μπορούν να κατασκευαστούν διαφορετικά παρασκευάσματα του προϊόντος, τα οποία μπορεί να χορηγούνται με διαφορετικές οδούς ή μεθόδους χορήγησης. Οι διαλύτες που παρέχονται με τα βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα μπορούν να συσκευάζονται μαζί με τα φιαλίδια δραστικής ουσίας ή χωριστά.
- 8) Σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ και την Ευρωπαϊκή σύμβαση για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς, οι δοκιμές εκτελούνται με τη χρήση του ελάχιστου δυνατού αριθμού ζώων και προκαλώντας στον ελάχιστο δυνατό βαθμό πόνο, ταλαιπωρία, αγωνία ή μόνιμη βλάβη. Αν διατίθεται, χρησιμοποιείται εναλλακτική δοκιμή in vitro, εφόσον κάτι τέτοιο έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση ή τη μείωση της χρήσης ζώων ή τη μείωση της ταλαιπωρίας.

1.2.3. **Μέρος 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων)**

- 1) Ο φάκελος των μελετών ασφάλειας περιέχει τα ακόλουθα:
 - α) σύνθεση των δοκιμών που διενεργήθηκαν σύμφωνα με το παρόν μέρος, με αναλυτικές παραπομπές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, η οποία περιέχει αντικειμενική εξέταση όλων των επιτευχθέντων αποτελεσμάτων. Η παράλειψη κάποιας δοκιμής ή κάποιου πειράματος και η υποβολή ενός εναλλακτικού είδους μελέτης επισημαίνεται και σχολιάζεται·
 - β) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική για τις προκλινικές μελέτες, κατά περίπτωση, μαζί με εξέταση της συμβολής που μπορεί να έχει στη γενική αξιολόγηση του κινδύνου κάθε μελέτη που δεν πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP), και αιτιολόγηση της μη συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική.
- 2) Ο φάκελος περιλαμβάνει τα ακόλουθα:
 - α) κατάλογο όλων των μελετών και πειραμάτων που περιλαμβάνονται στον φάκελο·
 - β) αιτιολόγηση για την παράλειψη τυχόν μελέτης ή δοκιμής·
 - γ) εξήγηση της υποβολής εναλλακτικού είδους μελέτης ή πειράματος·
 - δ) εξέταση της συμβολής που μπορεί να προσφέρει στη γενική αξιολόγηση του κινδύνου κάθε μελέτη ή πείραμα που δεν πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP), και αιτιολόγηση της μη συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική.

1.2.4. **Μέρος 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές)**

- 1) Ο φάκελος σχετικά με την αποτελεσματικότητα περιλαμβάνει όλη την προκλινική και κλινική τεκμηρίωση, ανεξάρτητα από το αν είναι ευμενής ή δυσμενής για τα κτηνιατρικά φάρμακα, προκειμένου να καταστεί δυνατή μια αντικειμενική γενική εκτίμηση του ισολογισμού οφέλους-κινδύνου του προϊόντος.
- 2) Ο φάκελος των μελετών αποτελεσματικότητας περιέχει τα ακόλουθα:
 - α) σύνθεση των δοκιμών που διενεργήθηκαν σύμφωνα με το παρόν μέρος, με αναλυτικές παραπομπές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, η οποία περιέχει αντικειμενική εξέταση όλων των επιτευχθέντων αποτελεσμάτων. Η παράλειψη κάποιας δοκιμής ή κάποιου πειράματος και η υποβολή ενός εναλλακτικού είδους μελέτης επισημαίνεται και σχολιάζεται·
 - β) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική για τις προκλινικές μελέτες, κατά περίπτωση, μαζί με εξέταση της συμβολής που μπορεί να έχει στη γενική αξιολόγηση του κινδύνου κάθε μελέτη που δεν πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με την ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP), και αιτιολόγηση της μη συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική.
- 3) Ο φάκελος περιλαμβάνει τα ακόλουθα:
 - α) κατάλογο όλων των μελετών που περιλαμβάνονται στον φάκελο·
 - β) αιτιολόγηση για την παράλειψη τυχόν μελέτης·
 - γ) εξήγηση της υποβολής εναλλακτικού είδους μελέτης.

- 4) Σκοπός των πειραμάτων που περιγράφονται στο μέρος αυτό είναι να καταδείξουν την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου. Κάθε ισχυρισμός του αιτούντος όσον αφορά τις ιδιότητες, τα αποτελέσματα και τη χρήση του προϊόντος υποστηρίζεται πλήρως από τα αποτελέσματα ειδικών πειραμάτων που περιλαμβάνονται στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
- 5) Όλα τα πειράματα αποτελεσματικότητας εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο, το οποίο καταχωρίζεται γραπτώς πριν από την έναρξη του πειράματος. Η ορθή μεταχείριση των πειραματοζώων υπόκειται σε κτηνιατρική επίβλεψη και λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση κάθε πρωτοκόλλου πειράματος και κατά τη διενέργειά του.
- 6) Οι κλινικές δοκιμές (πειράματα υπό φυσικές συνθήκες) πραγματοποιούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες αρχές ορθής κλινικής πρακτικής, εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία.
- 7) Πριν από την έναρξη κάθε πειράματος υπό φυσικές συνθήκες λαμβάνεται και τεκμηριώνεται η ενημερωμένη συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στο πείραμα όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά.

1.2.5. **Λεπτομερείς απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους κτηνιατρικών φαρμάκων ή φακέλων άδειας κυκλοφορίας**

- 1) Λεπτομερείς απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους κτηνιατρικών φαρμάκων ή ειδικούς τύπους φακέλων άδειας κυκλοφορίας παρατίθενται στα ακόλουθα τμήματα του παρόντος παραρτήματος:
 - α) το τμήμα II περιγράφει τις τυποποιημένες απαιτήσεις για αιτήσεις που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των βιολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων·
 - β) το τμήμα III περιγράφει τις τυποποιημένες απαιτήσεις για τις αιτήσεις που αφορούν βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα·
 - i) το τμήμα IIIα περιγράφει τις τυποποιημένες απαιτήσεις για τις αιτήσεις που αφορούν βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων·
 - ii) το τμήμα IIIβ περιγράφει τις τυποποιημένες απαιτήσεις για τις αιτήσεις που αφορούν ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα·
 - γ) το τμήμα IV περιγράφει τις απαιτήσεις για ειδικούς τύπους φακέλων άδειας κυκλοφορίας·
 - δ) το τμήμα V περιγράφει τις απαιτήσεις φακέλου για ειδικούς τύπους κτηνιατρικών φαρμάκων·

ΤΜΗΜΑ II

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι ακόλουθες λεπτομερείς απαιτήσεις ισχύουν για κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των βιολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, εξαιρουμένων αυτών που ορίζονται διαφορετικά στο τμήμα IV.

II.1. **Μέρος 1: Περίληψη του φακέλου**

Βλέπε τμήμα I.

II.2. **Μέρος 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες)**

II.2A. **Περιγραφή προϊόντος**

II.2A1. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

- 1) Ως ποιοτική σύνθεση όλων των συστατικών του φαρμάκου, νοείται ο καθορισμός ή η περιγραφή:
 - α) της/των δραστικής/ών ουσίας/ών·

- β) των εκδόχων, των συστατικών των εκδόχων, ανεξάρτητα από τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των χρωστικών ουσιών, των συντηρητικών, των ανοσοεπιχυτών, των σταθεροποιητών, των πυκνωτικών μέσων, των γαλακτωματοποιητών, των βελτιωτικών γεύσης και των αρωματικών ουσιών,
- γ) άλλων συστατικών του εξωτερικού περιβλήματος των κτηνιατρικών φαρμάκων, όπως κάψουλες, κάψουλες ζελατίνης, συσκευές μεγάλης κοιλίας, που προορίζονται για κατάποση ή για με οποιοδήποτε άλλο τρόπο χορήγηση στα ζώα,
- δ) κάθε σχετικού στοιχείου όσον αφορά τη στοιχειώδη συσκευασία και, εάν υπάρχει, όσον αφορά την εξωτερική συσκευασία και, κατά περίπτωση, τον τρόπο κλεισίματός της σε συνδυασμό με λεπτομέρειες για τις συσκευές με τις οποίες θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το κτηνιατρικό φάρμακο και οι οποίες συσκευές θα παρέχονται με το φάρμακο.
- 2) Ως συνήθης ορολογία που πρέπει να χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμάκων, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 8 νοείται:
- α) για τις ουσίες που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν δεν υπάρχουν σε αυτήν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο κύριος τίτλος που υπάρχει στην επικεφαλίδα της σχετικής μονογραφίας, με παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία,
- β) για τις άλλες ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία (INN) που συνιστάται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εάν δεν υπάρχει, από την ακριβή επιστημονική ονομασία,
- γ) τα συστατικά που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάστηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- δ) για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό "E" που τους έχει αποδοθεί σύμφωνα με την οδηγία 2009/35/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου.
- 3) Για την παροχή της ποσοτικής σύνθεσης για όλες τις δραστικές ουσίες και τα έκδοχα των κτηνιατρικών φαρμάκων, είναι ανάγκη, ανάλογα με την εκάστοτε φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστική ουσία και έκδοχο η μάζα ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας, είτε ανά μονάδα δόσης είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.
- 4) Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθοριστούν χημικά. Όπου έχει οριστεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή και χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει οριστεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα των ουσιών χρησιμοποιώντας, αν ισχύουν, τις Μονάδες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.
- 5) Η ποσοτική σύνθεση συμπληρώνεται:
- α) για παρασκευάσματα μίας δόσης: από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά περιέκτη μιας μονάδας, λαμβανομένου υπόψη του χρησιμοποιήσιμου όγκου του προϊόντος, ύστερα από ανασύσταση, κατά περίπτωση,
- β) για τα κτηνιατρικά φάρμακα που πρέπει να χορηγούνται σε σταγόνες: από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας που περιέχεται ανά σταγόνα ή περιέχεται στον αριθμό σταγόνων που αντιστοιχεί σε 1 ml ή σε 1 g του παρασκευάσματος,
- γ) για τις φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται σε μετρημένες ποσότητες: με τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά μετρημένη ποσότητα.
- 6) Οι δραστικές ουσίες που υπάρχουν με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων προσδιορίζονται ποσοτικώς με την ολική τους μάζα και, αν χρειάζεται ή είναι σκόπιμο, με τη μάζα του δραστικού τμήματος ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.
- 7) Για τα κτηνιατρικά προϊόντα που περιέχουν μια δραστική ουσία η οποία αποτελεί αντικείμενο αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά στην Ένωση, η ποσοτική δήλωση μιας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή ένυδρη εκφράζεται συστηματικά με βάση τη μάζα του δραστικού τμήματος ή των δραστικών τμημάτων του μορίου. Όλα τα κτηνιατρικά φάρμακα για τα οποία χορηγείται στη συνέχεια άδεια κυκλοφορίας στα κράτη μέλη οφείλουν να έχουν την ποσοτική σύνθεσή τους διατυπωμένη με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

II.2A2. Ανάπτυξη προϊόντος

- 1) Παρέχεται εξήγηση όσον αφορά την επιλογή της σύνθεσης, των συστατικών, της συσκευασίας, την προβλεπόμενη λειτουργία των εκδόχων στο τελικό προϊόν και τη μέθοδο της παρασκευής του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της αιτιολόγησης της επιλογής της μεθόδου και λεπτομερειών για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστείρωσης και/ή άσηπτες διαδικασίες. Η εν λόγω εξήγηση υποστηρίζεται από επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη φαρμάκων. Δηλώνεται τυχόν περίσσεια με την αντίστοιχη αιτιολόγησή της. Τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά (μικροβιολογική καθαρότητα και αντιμικροβιακή δράση) και οι οδηγίες χρήσης πρέπει να αποδεικνύεται ότι ενδείκνυται για την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου όπως διευκρινίζεται στον φάκελο της αίτησης για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
- 2) Εάν θεωρείται υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης μεταξύ τελικού προϊόντος και πρωτογενούς συσκευασίας, υποβάλλεται μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση προϊόντος και πρωτογενούς συσκευασίας, ιδιαίτερα αν πρόκειται για ενέσιμα σκευάσματα.
- 3) Τα προτεινόμενα μεγέθη συσκευασίας αιτιολογούνται σε σχέση με την προτεινόμενη οδό χορήγησης, τη δοσολογία και τα ζωικά είδη-προορισμού ιδίως για τις αντιμικροβιακές (δραστικές) ουσίες.
- 4) Όταν με το τελικό προϊόν παρέχεται δοσομετρική συσκευή, καταδεικνύεται η ακρίβεια της/των δόσης/-ων.
- 5) Όταν συνιστάται συνοδευτική δοκιμή για χρήση με το τελικό προϊόν (π.χ. διαγνωστική δοκιμή), παρέχονται σχετικές πληροφορίες για τη δοκιμή.
- 6) Για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για ενσωμάτωση σε ζωοτροφές, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τα ποσοστά περιεκτικότητας, τις οδηγίες για την ανάμειξη, την ομοιογένεια στη ζωοτροφή και τη συμβατότητα/κατάλληλες ζωοτροφές.

II.2B. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής

- 1) Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 8, διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται ικανοποιητική εικόνα της φύσης των πραγματοποιούμενων εργασιών.
- 2) Για τον λόγο αυτόν, η περιγραφή αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:
 - α) την πραγματική σύνθεση παρασκευής για τα προτεινόμενα μεγέθη εμπορικών παρτίδων, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των ουσιών που χρησιμοποιούνται. Δηλώνονται τυχόν ουσίες που ενδέχεται να εξαφανίζονται κατά τη διάρκεια της παρασκευής· οποιαδήποτε περίσσεια επισημαίνεται·
 - β) περιγραφή των σταδίων παρασκευής με σαφείς πληροφορίες για τις συνθήκες λειτουργίας της διαδικασίας, με περιγραφή η οποία συνοδεύεται από διάγραμμα ροής της διαδικασίας·
 - γ) στην περίπτωση συνεχούς παρασκευής, πλήρως λεπτομερή στοιχεία ως προς τα προφυλακτικά μέτρα που λαμβάνονται για να εξασφαλισθεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος. Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ορισμού μιας παρτίδας (για παράδειγμα, με όρους χρονικού διαστήματος ή ποσότητας προϊόντος και, ενδεχομένως, με όρους εύρους)·
 - δ) απαρίθμηση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής, συμπεριλαμβανομένου του σταδίου της παρασκευής στο οποίο διενεργούνται και των κριτηρίων αποδοχής·
 - ε) πειραματικές μελέτες που επικυρώνουν τη διαδικασία παρασκευής και, εάν χρειάζεται, ένα σχήμα επικύρωσης της διαδικασίας για παραγωγικές παρτίδες·
 - στ) στην περίπτωση αποστειρωμένων προϊόντων, όταν δεν χρησιμοποιούνται συνθήκες αποστείρωσης της φαρμακοποιίας, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστείρωσης και/ή άσηπτες διαδικασίες.

II.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών

- 1) Για τους σκοπούς του παρόντος σημείου, ως “αρχικά υλικά” νοούνται οι δραστικές ουσίες, τα έκδοχα και η συσκευασία (στοιχειώδης συσκευασία με το σύστημα κλεισίματός της και, κατά περίπτωση, εξωτερική συσκευασία και κάθε δοσομετρική συσκευή που παρέχεται με το κτηνιατρικό φάρμακο).
- 2) Ο φάκελος περιλαμβάνει τις προδιαγραφές και τις πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές που πρέπει να πραγματοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας όλων των παρτίδων αρχικών υλικών.
- 3) Οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται στα αρχικά υλικά εκτελούνται κατά τρόπο ίδιο με αυτόν που δηλώνεται στον φάκελο.

- 4) Εάν έχει εκδοθεί πιστοποιητικό καταλληλότητας από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και την Υγειονομική Περίθαλψη για ένα αρχικό υλικό, δραστική ουσία ή έκδοχο, το πιστοποιητικό αυτό αποτελεί την παραπομπή στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.
- 5) Όταν υπάρχει παραπομπή σε πιστοποιητικό καταλληλότητας, ο παρασκευαστής παρέχει στον αιτούντα γραπτή διαβεβαίωση ότι η παραγωγική διαδικασία δεν τροποποιήθηκε από τότε που χορηγήθηκε το πιστοποιητικό καταλληλότητας εκ μέρους της Ευρωπαϊκής Διεύθυνσης για την Ποιότητα των Φαρμάκων και την Υγειονομική Περίθαλψη. Σε περίπτωση που το πεδίο “πλάισιο πρόσβασης” στο πιστοποιητικό είναι συμπληρωμένο και υπογεγραμμένο, η εν λόγω απαίτηση θεωρείται ότι πληρούται χωρίς να απαιτείται πρόσθετη διαβεβαίωση.
- 6) Πιστοποιητικά ανάλυσης υποβάλλονται για τα αρχικά υλικά έτσι ώστε να καταδεικνύεται η συμμόρφωση με τις καθορισμένες προδιαγραφές.

II.2Γ1. Δραστική/-ές ουσία/-ες

- 1) Τα απαιτούμενα στοιχεία υποβάλλονται με έναν από τους τρεις τρόπους, όπως περιγράφεται στα σημεία 2 έως 4.
- 2) Υποβάλλονται τα ακόλουθα στοιχεία:
 - α) παρέχονται πληροφορίες για την ταυτότητα, τη δομή και ένας κατάλογος των φυσικοχημικών και άλλων σχετικών ιδιοτήτων της δραστικής ουσίας, ιδίως των φυσικοχημικών ιδιοτήτων που ενδέχεται να επηρεάσουν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της δραστικής ουσίας. Κατά περίπτωση, η απόδειξη της μοριακής δομής περιλαμβάνει τη σχηματική ακολουθία αμινοξέων και τη σχετική μοριακή μάζα·
 - β) οι πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία παρασκευής περιλαμβάνουν περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας που εκφράζει τη δέσμευση του αιτούντος για την παρασκευή της δραστικής ουσίας. Απαριθμούνται όλα τα υλικά που απαιτούνται για να παρασκευαστεί/-ούν η/οι δραστική/-ές ουσία/-ες, επισημαίνοντας σε ποιο σημείο της διεργασίας χρησιμοποιείται το κάθε υλικό. Επίσης παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα και τον έλεγχο των υλικών αυτών. Παρέχονται πληροφορίες που καταδεικνύουν ότι τα υλικά πληρούν τα πρότυπα τα σχετικά με την προβλεπόμενη χρήση τους·
 - γ) οι πληροφορίες σχετικά με τον έλεγχο ποιότητας περιέχουν δοκιμές (περιλαμβανομένων των κριτηρίων αποδοχής) που πραγματοποιήθηκαν σε κάθε κρίσιμη βαθμίδα, πληροφορίες για την ποιότητα και τον έλεγχο των ενδιάμεσων και, κατά περίπτωση, μελέτες επικύρωσης και/ή αξιολόγησης της διαδικασίας. Επίσης, περιέχουν στοιχεία επικύρωσης για τις αναλυτικές μεθόδους που εφαρμόζονται στη δραστική ουσία, εάν χρειάζεται·
 - δ) στις πληροφορίες σχετικά με προσμείξεις επισημαίνονται οι προβλεπόμενες προσμείξεις μαζί με τα επίπεδα και τη φύση των παρατηρηθεισών προσμείξεων. Επίσης περιέχονται πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια αυτών των προσμείξεων όπου υπάρχουν.
- 3) Κύριο αρχείο δραστικής ουσίας

Για μια μη βιολογική δραστική ουσία, ο αιτών πρέπει να φροντίσει ώστε οι πληροφορίες για τη δραστική ουσία στο σημείο 2 να υποβάλλονται απευθείας στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας ως κύριο αρχείο δραστικής ουσίας. Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας παρέχει στον αιτούντα όλα τα στοιχεία (μέρος του κύριου αρχείου δραστικής ουσίας που ανήκει στον αιτούντα) που χρειάζεται για να αναλάβει τις ευθύνες του για το κτηνιατρικό φάρμακο. Στον φάκελο του φαρμάκου περιλαμβάνεται αντίγραφο των στοιχείων που παρέχονται από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας στον αιτούντα. Ο παρασκευαστής της δραστικής ουσίας δεσμεύεται γραπτώς έναντι του αιτούντος ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη διαδικασία παρασκευής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα.
- 4) Πιστοποιητικό καταλληλότητας που εκδίδεται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και την Υγειονομική Περίθαλψη

Υποβάλλεται το πιστοποιητικό καταλληλότητας και τυχόν πρόσθετα στοιχεία που αφορούν τη μορφή δόσης τα οποία δεν καλύπτονται από το πιστοποιητικό καταλληλότητας.

II.2Γ1.1. Δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες

- 1) Οι δραστικές ουσίες που πληρούν τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι συμμορφώνονται επαρκώς με το άρθρο 8. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων και των διαδικασιών ανάλυσης αντικαθίστανται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.
- 2) Στις περιπτώσεις όπου κάποια προδιαγραφή που περιέχεται σε μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν καταλληλότερες προδιαγραφές από τον αιτούντα, περιλαμβάνοντας κριτήρια αποδοχής για συγκεκριμένες προσμείξεις με επικυρωμένες διαδικασίες δοκιμής.
- 3) Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνουν γι' αυτό τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχει στις αρχές της εν λόγω φαρμακοποιίας λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με την υποτιθέμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες προδιαγραφές που εφαρμόστηκαν.

II.2Γ1.2. Δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

- 1) Οι δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται σε κάποια φαρμακοποιία περιγράφονται με τη μορφή μονογραφίας σύμφωνα με την ακόλουθη μέθοδο:
 - α) η ονομασία του συστατικού, που ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις του τμήματος II.2Α1. σημείο 2, συμπληρώνεται με τα εμπορικά ή με τα επιστημονικά συνώνυμα·
 - β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο εκείνου που χρησιμοποιείται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, συνοδεύεται από τις αναγκαίες επεξηγηματικές αποδείξεις ιδίως όσον αφορά τη μοριακή δομή. Εάν οι ουσίες μπορούν να περιγραφούν μόνο με τη μέθοδο παρασκευής τους, η περιγραφή είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζει μια ουσία η οποία να είναι σταθερή τόσο ως προς τη σύστασή της όσο και ως προς τις επιδράσεις της·
 - γ) οι μέθοδοι ταυτοποίησης μπορούν να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών, όπως αυτές χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της ουσίας, και με τη μορφή δοκιμών που πρέπει να διενεργούνται εν είδει ρουτίνας·
 - δ) οι έλεγχοι καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με κάθε επιμέρους προβλεπόμενη πρόσμειξη, ιδίως εκείνων που μπορεί να έχουν κάποια επιβλαβή επίδραση και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού των ουσιών που αποτελούν αντικείμενο της αίτησης, θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμάκου ή να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων·
 - ε) περιγράφονται οι δοκιμές και τα κριτήρια αποδοχής για τον έλεγχο παραμέτρων σχετικά με το τελικό προϊόν, όπως η αποστείρωση, και επικυρώνονται οι μέθοδοι, εάν χρειάζεται·
 - στ) ως προς τις σύνθετες ουσίες φυτικής ή ζωικής προέλευσης, γίνεται διάκριση μεταξύ της περίπτωσης εκείνης στην οποία οι πολλαπλές φαρμακολογικές επιδράσεις καθιστούν αναγκαίο τον χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κύριων συστατικών και της περίπτωσης εκείνης ουσιών που περιέχουν μία ή περισσότερες δραστικές ομάδες με παρόμοια δραστικότητα, για τις οποίες μπορεί να γίνει αποδεκτή μία γενική μέθοδος ποσοτικού προσδιορισμού.
- 2) Αυτά τα στοιχεία καταδεικνύουν ότι η προτεινόμενη σειρά διαδικασιών δοκιμής είναι επαρκής για τον έλεγχο της ποιότητας μιας δραστικής ουσίας από την καθορισμένη πηγή.

II.2Γ1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα

Τα παρακάτω στοιχεία για δραστικές ουσίες παρέχονται ως μέρος της γενικής περιγραφής των δραστικών ουσιών, αν η βιοδιαθεσιμότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου εξαρτάται από αυτές:

- α) κρυσταλλική μορφή και διαλυτότητα·
- β) μέγεθος των σωματιδίων·
- γ) κατάσταση ενυδάτωσης·

- δ) συντελεστής κατανομής ελαίου/ύδατος·
- ε) τιμές pK/pH.

Τα στοιχεία α) έως γ) δεν εφαρμόζονται για τις ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά υπό μορφή διαλυμάτων.

II.2Γ2. Έκδοχα

- 1) Τα έκδοχα που πληρούν τις απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι συμμορφώνονται επαρκώς με το άρθρο 8. Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των μεθόδων και των διαδικασιών ανάλυσης αντικαθίστανται σε κάθε σχετικό τμήμα από την κατάλληλη παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία. Εάν χρειάζεται, οι απαιτήσεις της μονογραφίας συμπληρώνονται με πρόσθετες δοκιμές για τον έλεγχο παραμέτρων όπως είναι το μέγεθος των σωματιδίων, η στεριότητα και/ή τα υπολείμματα διαλυτών.
- 2) Εάν δεν υπάρχει μονογραφία φαρμακοποιίας προτείνονται και αιτιολογούνται προδιαγραφές. Τηρούνται οι απαιτήσεις για τις προδιαγραφές όπως ορίζονται στο μέρος II.2Γ1.2.1. στοιχεία α) έως ε) για τη δραστική ουσία. Υποβάλλονται οι προτεινόμενες μέθοδοι και τα συνοδευτικά στοιχεία επικύρωσης.
- 3) Προσκομίζεται δήλωση που επιβεβαιώνει ότι οι χρωστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε κτηνιατρικά φάρμακα πληρούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 2009/35/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽³⁾, εκτός εάν η αίτηση άδειας κυκλοφορίας αφορά ορισμένα κτηνιατρικά φάρμακα για τοπική χρήση, όπως τα περιλαίμια αποδέσμευσης φαρμάκου και τα ενώτια σήμανσης.
- 4) Προσκομίζεται δήλωση που επιβεβαιώνει ότι οι χρωστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ανταποκρίνονται στα κριτήρια καθαρότητας που καθορίζονται στον κανονισμό (ΕΕ) αριθ. 231/2012 της Επιτροπής ⁽⁴⁾.
- 5) Για νέα έκδοχα, δηλαδή έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στην Ένωση σε κτηνιατρικό φάρμακο ή με νέα οδό χορήγησης, παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες για την παρασκευή, τον χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές για την υποστήριξη δεδομένων ασφάλειας, τόσο των κλινικών όσο και των μη κλινικών. Όσον αφορά τις χρωστικές ύλες, θεωρούνται επαρκείς οι δηλώσεις συμμόρφωσης στα σημεία 3 και 4.

II.2Γ3. Συσκευασία (περιέκτες και συστήματα κλεισίματος)

II.2Γ3.1. Δραστική ουσία

- 1) Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον περιέκτη και το σύστημα κλεισίματός του όσον αφορά τη δραστική ουσία, συμπεριλαμβανομένης της ταυτότητας κάθε υλικού της στοιχειώδους συσκευασίας και των προδιαγραφών του. Το επίπεδο πληροφοριών που απαιτείται καθορίζεται από τη φυσική κατάσταση (υγρή, στερεή) της δραστικής ουσίας.
- 2) Εάν υποβάλλεται πιστοποιητικό καταλληλότητας για τη δραστική ουσία από την προτεινόμενη πηγή στο οποίο προσδιορίζεται περιέκτης και το σύστημα κλεισίματός του, οι λεπτομερείς αυτές πληροφορίες για τη δραστική ουσία από την εν λόγω πηγή είναι δυνατόν να αντικαθίστανται με παραπομπή στο έγκυρο πιστοποιητικό καταλληλότητας.
- 3) Εάν υποβάλλεται κύριο αρχείο δραστικής ουσίας από την προτεινόμενη πηγή στο οποίο προσδιορίζεται περιέκτης και το σύστημα κλεισίματός του, οι λεπτομερείς αυτές πληροφορίες για τη δραστική ουσία από την εν λόγω πηγή είναι δυνατόν να αντικαθίστανται με παραπομπή στο κύριο αρχείο δραστικής ουσίας.

II.2Γ3.2. Τελικό προϊόν

- 1) Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον περιέκτη και το σύστημα κλεισίματός του, καθώς και για κάθε συσκευή του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της ταυτότητας κάθε υλικού της στοιχειώδους συσκευασίας και των προδιαγραφών του. Το επίπεδο των απαιτούμενων πληροφοριών καθορίζεται από την οδό χορήγησης του κτηνιατρικού φαρμάκου και τη φυσική κατάσταση (υγρή, στερεή) της μορφής δόσης.

⁽³⁾ Οδηγία 2009/35/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 23ης Απριλίου 2009, σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για τον χρωματισμό (ΕΕ L 109 της 30.4.2009, σ. 10).

⁽⁴⁾ Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 231/2012 της Επιτροπής, της 9ης Μαρτίου 2012, σχετικά με τη θέσπιση προδιαγραφών για τα πρόσθετα τροφίμων που αναφέρονται στα παραρτήματα II και III του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1333/2008 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 83 της 22.3.2012, σ. 1).

- 2) Εάν δεν υπάρχει μονογραφία φαρμακοποιίας προτείνονται και αιτιολογούνται προδιαγραφές για το υλικό συσκευασίας.
- 3) Για υλικά συσκευασίας που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στην Ένωση και έρχονται σε επαφή με το προϊόν, υποβάλλονται πληροφορίες σχετικά με τη σύνθεση, την κατασκευή και την ασφάλειά τους.

II.2Γ4. Ουσίες βιολογικής προέλευσης

- 1) Παρέχονται πληροφορίες για την πηγή, την επεξεργασία, τον χαρακτηρισμό και τον έλεγχο όλων των υλικών βιολογικής προέλευσης (από άνθρωπο, ζώο, φυτό ή από μικροοργανισμούς) που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια έναντι των ιών, σύμφωνα με τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.
- 2) Υποβάλλεται τεκμηρίωση που αποδεικνύει ότι τα υλικά που προέρχονται από ζωικά είδη που έχουν σχέση με τη μετάδοση των μεταδοτικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών (ΜΣΕ) συμμορφώνονται με το “Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση”, καθώς και με την αντίστοιχη μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Τα πιστοποιητικά καταλληλότητας που εκδίδονται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και την Υγειονομική Περιθάλψη, με παραπομπή στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, μπορούν να χρησιμοποιούνται για να καταδεικνύεται η συμμόρφωση.

II.2Δ. Δοκιμές ελέγχου σε απομονωμένα ενδιάμεσα προϊόντα κατά τη διαδικασία παρασκευής

- 1) Για τους σκοπούς του παρόντος τμήματος, ως “απομονωμένο ενδιάμεσο προϊόν” νοείται μερικώς επεξεργασμένο υλικό το οποίο ενδέχεται να φυλάσσεται για καθορισμένο χρονικό διάστημα και το οποίο υποβάλλεται σε περαιτέρω στάδιο/-α επεξεργασίας προτού καταστεί τελικό προϊόν.
- 2) Ορίζονται προδιαγραφές για κάθε ενδιάμεσο προϊόν και περιγράφονται και επικυρώνονται οι αναλυτικές μέθοδοι, κατά περίπτωση.
- 3) Παρέχονται πληροφορίες για την πρωτογενή συσκευασία του ενδιάμεσου προϊόντος, εάν διαφέρει από τη συσκευασία του τελικού προϊόντος.
- 4) Ορίζονται η διάρκεια ζωής και οι συνθήκες φύλαξης για το ενδιάμεσο προϊόν με βάση τα δεδομένα που προέρχονται από τις μελέτες σταθερότητας.

II.2Ε. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος

- 1) Για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος, ως παρτίδα του τελικού προϊόντος νοείται το σύνολο των μονάδων μιας φαρμακευτικής μορφής που προέρχονται από την ίδια αρχική ποσότητα υλικού και έχουν υποβληθεί στην ίδια σειρά παρασκευαστικών και/ή αποστειρωτικών διεργασιών. Στην περίπτωση συνεχούς παρασκευής, το μέγεθος παρτίδας εκφράζεται με βάση κάποιο χρονικό διάστημα ή ποσότητα προϊόντος και, ενδεχομένως, ως εύρος τιμών.
- 2) Παρατίθενται οι δοκιμές που εκτελούνται στο τελικό προϊόν. Παρέχεται αιτιολόγηση για την προτεινόμενη προδιαγραφή. Για τις δοκιμές που δεν διεξάγονται συνήθως αναφέρεται και αιτιολογείται η συχνότητά τους. Παρέχονται τα κριτήρια αποδοχής για την έγκριση κυκλοφορίας.
- 3) Ο φάκελος περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό προϊόν κατά την έγκριση της κυκλοφορίας του, καθώς και την επικύρωσή τους. Υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.
- 4) Αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες δοκιμών και κριτήρια αποδοχής διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις σχετικές μονογραφίες και στα γενικά κεφάλαια της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχουν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, οι εν λόγω διαδικασίες και τα κριτήρια αιτιολογούνται με την υποβολή αποδεικτικών στοιχείων ότι, αν το τελικό προϊόν εξετασθεί σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληροί τις ποιοτικές απαιτήσεις της εν λόγω φαρμακοποιίας για τη συγκεκριμένη φαρμακευτική μορφή.

II.2E1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

- 1) Ορισμένες δοκιμές των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος περιλαμβάνονται υποχρεωτικά στις δοκιμές του τελικού προϊόντος. Οι δοκιμές αυτές, όποτε εφαρμόζονται, αφορούν τον έλεγχο των μέσων όρων μαζών/όγκων και μεγίστων αποκλίσεων, σε μηχανικές, φυσικές δοκιμές, οπτική εμφάνιση, φυσικά χαρακτηριστικά όπως το pH ή το μέγεθος των σωματιδίων. Για καθένα από αυτά τα χαρακτηριστικά, ο αιτών διευκρινίζει τα πρότυπα και τα κριτήρια αποδοχής.
- 2) Οι συνθήκες των δοκιμών, κατά περίπτωση, ο εξοπλισμός/οι συσκευές που χρησιμοποιήθηκαν και τα πρότυπα περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες, εάν δεν περιλαμβάνονται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποία ούτε στην εθνική φαρμακοποία ενός κράτους μέλους· το ίδιο ισχύει και στις περιπτώσεις στις οποίες οι μέθοδοι που προβλέπονται από τις εν λόγω φαρμακοποιίες δεν είναι εφαρμόσιμες.

II.2E2. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών

- 1) Η ταυτοποίηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών διενεργούνται, είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παρασκευής, είτε σε έναν αριθμό μονάδων δόσης που αναλύονται χωριστά.
- 2) Εκτός αν υπάρχει κατάλληλη αιτιολόγηση, οι μέγιστες ανεκτές αποκλίσεις της περιεκτικότητας σε δραστικές ουσίες στο τελικό προϊόν δεν μπορούν να υπερβαίνουν το $\pm 5\%$ κατά τη στιγμή της παρασκευής.
- 3) Σε ορισμένες περιπτώσεις ιδιαίτερα πολύπλοκων μειγμάτων, όπου ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών ουσιών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους ή της ύπαρξής τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε επίπονες έρευνες που δύσκολα εφαρμόζονται σε κάθε παρτίδα παρασκευής, ο ποσοτικός προσδιορισμός μίας ή περισσότερων δραστικών ουσιών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραλειφθεί, με τη ρητή προϋπόθεση ότι τέτοιοι προσδιορισμοί διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας. Η απλουστευμένη αυτή τεχνική δεν μπορεί να επεκταθεί και στον χαρακτηρισμό των εν λόγω ουσιών. Συμπληρώνεται με μέθοδο ποσοτικής εκτίμησης, που επιτρέπει στην αρμόδια αρχή να επαληθεύει τη συμμόρφωση του φαρμάκου με τις προδιαγραφές του μετά την τοποθέτησή του στην αγορά.
- 4) Ένας *in vivo* ή *in vitro* προσδιορισμός της βιολογικής δραστηριότητας είναι υποχρεωτικός, εφόσον οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή πληροφοριών σχετικά με την ποιότητα του προϊόντος. Ο προσδιορισμός αυτός περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμές αυτές δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν στο τελικό προϊόν, μπορούν να πραγματοποιούνται σε ενδιάμεσο στάδιο, το αργότερο δυνατό κατά την πορεία της διαδικασίας παρασκευής.
- 5) Επισημαίνονται τα μέγιστα αποδεκτά επίπεδα των επιμέρους και των συνολικών προϊόντων αποικοδόμησης αμέσως μετά την παρασκευή. Παρουσιάζεται το σκεπτικό για τη συμπερίληψη ή τη μη συμπερίληψη των προϊόντων αποικοδόμησης στις προδιαγραφές.

II.2E3. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου

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

II.2E4. Μικροβιολογικοί έλεγχοι

Στα στοιχεία αναλύσεων, περιλαμβάνονται και στοιχεία μικροβιολογικών δοκιμών, όπως έλεγχος στεριότητας και βακτηριακών ενδοτοξινών, όταν οι δοκιμές αυτές εκτελούνται ως διαδικασία ρουτίνας για τον έλεγχο της ποιότητας του προϊόντος.

II.2E5. Ομοιογένεια των παρτίδων

Για να εξασφαλιστεί ότι η ποιότητα του προϊόντος είναι ομοιογενής από παρτίδα σε παρτίδα και να αποδειχθεί η συμμόρφωση με τις προδιαγραφές παρέχονται στοιχεία παρτίδων με τα αποτελέσματα όλων των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν γενικά σε [3] παρτίδες που παρασκευάστηκαν στην/στις προτεινόμενη/-ες μονάδα/-ες παρασκευής σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία.

II.2E6. Λοιποί έλεγχοι

Κάθε άλλη δοκιμή η οποία θεωρείται απαραίτητη ώστε να επιβεβαιωθεί η ποιότητα του φαρμάκου υποβάλλεται σε έλεγχο.

II.2ΣΤ. Δοκιμή σταθερότητας**II.2ΣΤ1. Δραστική/-ες ουσία/-ες**

- 1) Καθορίζονται η περίοδος επανελέγχου και οι συνθήκες φύλαξης για τη δραστική ουσία με εξαίρεση την περίπτωση στην οποία ο παρασκευαστής του τελικού προϊόντος ελέγχει πλήρως εκ νέου τη δραστική ουσία αμέσως πριν από τη χρήση της στην παρασκευή του τελικού προϊόντος.
- 2) Υποβάλλονται στοιχεία σταθερότητας για την παροχή αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο η δραστική ουσία διαφοροποιείται με την πάροδο του χρόνου υπό την επίδραση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων και για την υποστήριξη της καθορισμένης περιόδου επανελέγχου και των συνθηκών φύλαξης, κατά περίπτωση. Υποβάλλονται ο τύπος των μελετών σταθερότητας που πραγματοποιήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν, οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν και η επικύρωσή τους μαζί με τα αναλυτικά τους αποτελέσματα.
- 3) Ωστόσο, εάν διατίθεται πιστοποιητικό καταλληλότητας για τη δραστική ουσία από την προτεινόμενη πηγή και διευκρινίζεται η περίοδος επανελέγχου και οι συνθήκες φύλαξης, τα στοιχεία σταθερότητας για τη δραστική ουσία από αυτήν την πηγή είναι δυνατόν να αντικαθίστανται με παραπομπή στο έγκυρο πιστοποιητικό καταλληλότητας.
- 4) Εάν υποβάλλεται κύριο αρχείο δραστικής ουσίας από την προτεινόμενη πηγή και διευκρινίζονται στοιχεία σταθερότητας, οι λεπτομερείς πληροφορίες σχετικά με τη σταθερότητα της δραστικής ουσίας από την εν λόγω πηγή είναι δυνατόν να αντικαθίστανται με παραπομπή στο κύριο αρχείο δραστικής ουσίας.

II.2ΣΤ2. Τελικό προϊόν

- 1) Υποβάλλεται περιγραφή των μελετών με τις οποίες προσδιορίστηκαν η διάρκεια ζωής, οι συνιστώμενες συνθήκες φύλαξης και οι προδιαγραφές στο τέλος της διάρκειας ζωής που προτείνονται από τον αιτούντα.
- 2) Υποβάλλονται ο τύπος των μελετών σταθερότητας που πραγματοποιήθηκαν, τα πρωτόκολλα που χρησιμοποιήθηκαν, οι αναλυτικές διαδικασίες που χρησιμοποιήθηκαν και η επικύρωσή τους μαζί με τα αναλυτικά τους αποτελέσματα.
- 3) Όταν ένα τελικό προϊόν χρειάζεται να ανασυσταθεί ή να διαλυθεί πριν να χορηγηθεί, πρέπει να παρέχονται αναλυτικά στοιχεία για την προτεινόμενη διάρκεια ζωής του ανασυσταμένου/διαλυμένου προϊόντος, υποστηριζόμενα και από σχετικά στοιχεία σταθερότητας.
- 4) Στην περίπτωση περιεκτών πολλαπλών δόσεων, αν χρειάζεται, υποβάλλονται στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που δικαιολογούν τον χρόνο ζωής του προϊόντος μετά το άνοιγμα για πρώτη φορά και ορίζεται προδιαγραφή για τη διάρκεια της χρήσης.
- 5) Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποικοδόμησης, ο αιτών δηλώνει τα εν λόγω προϊόντα και υποδεικνύει τις μεθόδους ταυτοποίησης και τις διαδικασίες ελέγχου που χρησιμοποιήθηκαν.
- 6) Όταν από τα στοιχεία σταθερότητας προκύπτει ότι ο ποσοτικός προσδιορισμός της δραστικής ουσίας παρουσιάζει μείωση κατά τη συντήρηση, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, κατά περίπτωση, τη χημική και, αν απαιτείται, μία τοξικοφαρμακολογική έρευνα των αλλαγών που υπέστη η ουσία αυτή και, ενδεχομένως, τον χαρακτηρισμό και/ή ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποικοδόμησης.
- 7) Υποδεικνύεται και αιτιολογείται το μέγιστο ανεκτό επίπεδο επιμέρους και συνολικών προϊόντων αποικοδόμησης στη λήξη της διάρκειας ζωής.
- 8) Βάσει των αποτελεσμάτων των δοκιμών σταθερότητας, παρατίθενται και αιτιολογούνται οι δοκιμές που πραγματοποιούνται στο τελικό προϊόν κατά τη διάρκεια ζωής και τα κριτήρια αποδοχής τους.
- 9) Τα συμπεράσματα περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ζωής και εάν χρειάζεται, την εν χρήσει διάρκεια ζωής υπό τις προτεινόμενες συνθήκες φύλαξης.

- 10) Επιπλέον, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για ενσωμάτωση σε ζωοτροφές, παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη σταθερότητα και την προτεινόμενη διάρκεια ζωής μετά την ενσωμάτωση σε ζωοτροφές. Επίσης, υποβάλλεται προδιαγραφή για τις φαρμακούχες ζωοτροφές που παρασκευάζονται χρησιμοποιώντας τα εν λόγω κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες χρήσης.

II.2Z. Άλλες πληροφορίες

Στον φάκελο είναι δυνατόν στο εν λόγω σημείο να συμπεριλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν καλύπτονται σε άλλα σημεία του παρόντος μέρους.

II.3 Μέρος 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων)

- 1) Κάθε έκθεση μελέτης περιλαμβάνει:
- α) αντίγραφο του σχεδίου μελέτης (πρωτόκολλο)·
 - β) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, κατά περίπτωση·
 - γ) περιγραφή των μεθόδων, εργαλείων και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν·
 - δ) περιγραφή και αιτιολόγηση του συστήματος δοκιμής·
 - ε) περιγραφή των αποτελεσμάτων που προέκυψαν, με επαρκείς λεπτομέρειες έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η κριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα·
 - στ) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται·
 - ζ) συζήτηση των αποτελεσμάτων με σχόλια σχετικά με τα επίπεδα των παρατηρηθεισών και μη παρατηρηθεισών επιδράσεων και σχετικά με τυχόν ασυνήθη ευρήματα·
 - η) την επωνυμία του εργαστηρίου·
 - θ) το όνομα του διευθυντή της μελέτης·
 - ι) υπογραφή και ημερομηνία·
 - ια) τον τόπο και το χρονικό διάστημα κατά το οποίο διενεργήθηκε η μελέτη·
 - ιβ) επεξήγηση συντηρήσεων και κωδικών, ανεξαρτήτως του αν είναι διεθνώς αποδεκτά ή όχι·
 - ιγ) περιγραφή μαθηματικών και στατιστικών διαδικασιών.
- 2) Είναι δυνατόν να γίνονται αποδεκτές δημοσιευμένες μελέτες, εφόσον περιέχουν επαρκή όγκο στοιχείων και επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να είναι δυνατή η διενέργεια ανεξάρτητης αξιολόγησης. Οι πειραματικές τεχνικές περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται, και ο ερευνητής αποδεικνύει την εγκυρότητά τους. Οι περιλήψεις μελετών για τις οποίες δεν διατίθενται λεπτομερείς εκθέσεις δεν γίνονται αποδεκτές ως έγκυρη τεκμηρίωση. Όταν η ουσία έχει προηγουμένως αξιολογηθεί για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων (στο εξής: ΑΟΚ), για την κάλυψη ορισμένων απαιτήσεων σχετικά με την ασφάλεια είναι δυνατόν να γίνεται παραπομπή στη δημόσια έκθεση αξιολόγησης ΑΟΚ της Ευρωπαϊκής Ένωσης (στο εξής: EPMAR). Όταν γίνεται παραπομπή στην EPMAR δεν είναι αναγκαίο να υποβάλλονται μελέτες που έχουν ήδη αξιολογηθεί στο πλαίσιο της αξιολόγησης των ΑΟΚ· υποβάλλονται μόνο νέες μελέτες οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες για την αξιολόγηση των ΑΟΚ. Αν η οδός έκθεσης (για παράδειγμα, του χρήστη) δεν είναι πανομοιότυπη με την οδό έκθεσης που χρησιμοποιείται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2018/782 της Επιτροπής^(*), ενδέχεται να απαιτούνται νέες μελέτες.

II.3A. Δοκιμές ασφάλειας

- 1) Η τεκμηρίωση ασφάλειας είναι επαρκής για την εκτίμηση:
- α) της πιθανής τοξικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου και κάθε επικίνδυνης ή ανεπιθύμητης επίδρασης που μπορεί να επέλθει στο ζωικό είδος προορισμού υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης·

(*) Κανονισμός (ΕΕ) 2018/782 της Επιτροπής, της 29ης Μαΐου 2018, για τον καθορισμό των μεθοδολογικών αρχών της εκτίμησης του κινδύνου και των συστάσεων για τη διαχείριση του κινδύνου που αναφέρονται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 (ΕΕ L 132 της 30.5.2018, σ. 5).

- β) των πιθανών κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο κτηνιατρικό φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στο ζώο·
- γ) των πιθανών κινδύνων για το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

- 2) Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται να διεξαχθούν δοκιμές με τους μεταβολίτες της μητρικής ενώσεως εφόσον αυτοί παρουσιάζουν σημασία ως κατάλοιπα.
- 3) Όταν κάποιο έκδοχο χρησιμοποιείται για πρώτη φορά σε κτηνιατρικό φάρμακο ή με νέα οδό χορήγησης, αυτό θεωρείται ως δραστική ουσία.

II.3A1. **Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών του**

- α) διεθνής κοινή ονομασία (INN)·
- β) ονοματολογία της Διεθνούς Ένωσης Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας (IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry)·
- γ) αριθμός κατά CAS — Chemical Abstract Service (Ευρετήριο Χημικών Ουσιών)·
- δ) θεραπευτική, φαρμακολογική και χημική ταξινόμηση·
- ε) συνώνυμα και συντμήσεις·
- στ) συντακτικός τύπος·
- ζ) μοριακός τύπος·
- η) μοριακό βάρος·
- θ) βαθμός καθαρότητας·
- ι) ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμείξεων·
- ια) περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων:
 - i) σημείο τήξης·
 - ii) σημείο ζέσης·
 - iii) πίεση ατμού·
 - iv) διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας·
 - v) πυκνότητα·
 - vi) διάθλαση του φωτός, οπτική περιστροφή κ.λπ.
- ιβ) τυποποίηση του προϊόντος.

II.3A2. **Φαρμακολογία**

- 1) Οι φαρμακολογικές μελέτες είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διαλεύκανση των μηχανισμών στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμάκου. Γι' αυτόν τον λόγο, συμπεριλαμβάνονται οι μελέτες που πραγματοποιούνται στα πειραματικά ζωικά είδη και στα ζωικά είδη προορισμού. Είναι δυνατόν να γίνεται παραπομπή, κατά περίπτωση, στις μελέτες που υποβάλλονται στο μέρος 4 του φακέλου.
- 2) Αν ένα κτηνιατρικό φάρμακο έχει φαρμακολογικές επιδράσεις που εμφανίζονται απουσία τοξικής αντίδρασης ή σε μια δόση μικρότερη από την τοξική δόση, αυτές οι φαρμακολογικές επιδράσεις λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ασφάλειας του χρήστη του κτηνιατρικού φαρμάκου.
- 3) Η τεκμηρίωση ασφάλειας συνοδεύεται πάντοτε από λεπτομερή στοιχεία των φαρμακολογικών μελετών που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και από όλες τις σχετικές πληροφορίες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών στο ζώο προορισμού.

II.3A2.1. **Φαρμακοδυναμική**

Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς της δράσης της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών, μαζί με πληροφορίες σχετικά με τις πρωτεύουσες και δευτερεύουσες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που θα βοηθούσαν στην κατανόηση τυχόν δυσμενών επιδράσεων στις μελέτες επί των ζώων. Αναλυτική αναφορά των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων που σχετίζονται με το θεραπευτικό αποτέλεσμα παρατίθεται στο μέρος 4Α του φακέλου.

II.3A2.2 Φαρμακοκινητική

Υποβάλλονται στοιχεία σχετικά με την τύχη της δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών της σε πειραματόζωα, που να καλύπτουν την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση (ΑΚΜΑ). Τα στοιχεία σχετίζονται με τα ευρήματα δόσης/επίδρασης των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών, για να καθορίζεται η σωστή έκθεση.

II.3A3. Τοξικολογία

- 1) Η τεκμηρίωση για την τοξικολογία ακολουθεί τις οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από τον Οργανισμό σχετικά με τη γενική προσέγγιση για τις δοκιμές και τις οδηγίες για ειδικές μελέτες. Γενικά, οι μελέτες τοξικότητας διεξάγονται με την/τις δραστική/-ές ουσία/-ες, και όχι με το τυποποιημένο προϊόν, εκτός αν απαιτείται ειδικά κάτι διαφορετικό.
- 2) Οι μελέτες σε ζώα διεξάγονται σε αναγνωρισμένα στελέχη πειραματόζωων για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμα (κατά προτίμηση) ιστορικά δεδομένα.
- 3) Τοξικότητα εφάπαξ δόσης
Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης μπορούν να χρησιμοποιούνται για να προβλέπονται:
 - α) οι πιθανές επιδράσεις από οξεία υπερδοσολόγηση στο είδος προορισμού,
 - β) οι πιθανές επιδράσεις εκ λάθους χορήγησης στον άνθρωπο·
 - γ) οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων.Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης καταδεικνύουν τα αποτελέσματα οξείας τοξικότητας της ουσίας και τη χρονική πορεία εμφάνισης και υποχώρησής τους.
Οι μελέτες που πρέπει να πραγματοποιηθούν επιλέγονται με στόχο την παροχή πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του χρήστη, για παράδειγμα εάν αναμένεται σημαντική έκθεση του χρήστη με εισπνοή ή δερματική επαφή με το κτηνιατρικό φάρμακο, εξετάζονται αυτές οι δυνατότητες έκθεσης.
- 4) Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων
Οι δοκιμές τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων προορίζονται να καταδείξουν τυχόν φυσιολογικές και/ή παθολογικές μεταβολές που προκαλούνται από επανειλημμένες χορηγήσεις της δραστικής ουσίας ή συνδυασμού των υπό εξέταση δραστικών ουσιών και να προσδιορίσουν τον τρόπο με τον οποίο οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με τη δόσολογία.
Κανονικά είναι αρκετή μία μελέτη τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων σε ένα είδος πειραματόζωου. Η μελέτη αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με μελέτη πραγματοποιούμενη στο ζώο για το οποίο προορίζεται η ουσία. Η συχνότητα και η οδός χορήγησης όπως και η διάρκεια της μελέτης επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσης και/ή την έκθεση του χρήστη. Ο αιτών δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των μελετών και των επιλεγόμενων δόσεων.
- 5) Ανοχή στο ζωικό είδος προορισμού
Παρέχεται σύνοψη τυχόν ενδείξεων δυσανεξίας που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μελετών που πραγματοποιήθηκαν, συνήθως με την τελική τυποποίηση, στα ζωικά είδη προορισμού σε σύμφωνα με τις απαιτήσεις του μέρους II.4A4. (Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού). Επισημαίνονται οι εν λόγω μελέτες, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα ζωικά είδη καθώς και οι φυλές των ζώων. Επίσης περιγράφονται λεπτομερώς τυχόν μη αναμενόμενες φυσιολογικές αλλαγές. Οι πλήρεις εκθέσεις αυτών των μελετών περιλαμβάνονται στο μέρος 4 του φακέλου.
- 6) Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας κατά την ανάπτυξη
Μελέτη των επιδράσεων στην αναπαραγωγή
Για προϊόντα που προορίζονται για χρήση σε ζώα αναπαραγωγής, υποβάλλονται μελέτες ασφαλείας για την αναπαραγωγή σύμφωνα με τη VICH GL43. Δεν αναμένονται μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγή σε πειραματόζωα για την εκτίμηση των επιδράσεων στον χρήστη.
- 7) Μελέτη τοξικότητας στην ανάπτυξη
Για την εκτίμηση των επιδράσεων στα ζωικά είδη προορισμού, δεν απαιτούνται μελέτες τοξικότητας για προϊόντα που προορίζονται αποκλειστικά για χρήση σε ζώα εκτός των ζώων αναπαραγωγής. Για άλλα προϊόντα, πραγματοποιείται μελέτη της τοξικότητας στην ανάπτυξη σε τουλάχιστον ένα ζωικό είδος το οποίο μπορεί να είναι το είδος προορισμού. Εάν η μελέτη διεξάγεται στα είδη προορισμού, στο σημείο αυτό παρέχεται περίληψη, ενώ η πλήρης έκθεση της μελέτης περιλαμβάνεται στο μέρος 4 του φακέλου.

Για την αξιολόγηση της ασφάλειας του χρήστη, πραγματοποιούνται οι συνήθεις δοκιμές τοξικότητας στην ανάπτυξη σύμφωνα με τις συνήθεις δοκιμές βάσει των καθορισμένων οδηγιών [μεταξύ των οποίων η VICH GL32 και οι δοκιμές του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ)] σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να αναμένεται σημαντική έκθεση του χρήστη.

8) Γονιδιοτοξικότητα

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

Στη/στις δραστική/-ές ουσία/-ες πραγματοποιείται μια κανονική σειρά δοκιμών γονιδιοτοξικότητας σύμφωνα με τις πρότυπες δοκιμές βάσει των καθιερωμένων οδηγιών (μεταξύ των οποίων η VICH GL23 και οι δοκιμές του ΟΟΣΑ).

9) Καρκινογένεση

Στην απόφαση σχετικά με το αν απαιτείται δοκιμή καρκινογένεσης λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα των δοκιμών γονιδιοτοξικότητας, οι σχέσεις δομής-δραστηκότητας και τα ευρήματα των δοκιμών τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων που μπορεί να καταδεικνύουν την πιθανότητα υπερπλαστικών/νεοπλαστικών εξαλλοιώσεων.

Εξετάζεται κάθε γνωστή εξειδίκευση του μηχανισμού τοξικότητας σε σχέση με τα ζωικά είδη, καθώς και κάθε διαφορά στον μεταβολισμό μεταξύ των ειδών δοκιμής, των ζωικών ειδών προορισμού και του ανθρώπου.

Δοκιμές καρκινογένεσης πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις πρότυπες δοκιμές βάσει των καθιερωμένων οδηγιών (μεταξύ των οποίων η VICH GL28 και οι δοκιμές του ΟΟΣΑ).

10) Εξαιρέσεις

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

- α) με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης, αναμένεται κατάποση του κτηνιατρικού φαρμάκου από το ζώο, ή
- β) με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης, αναμένεται στοματική έκθεση του χρήστη του κτηνιατρικού φαρμάκου.

II.3A.4. Άλλες απαιτήσεις

II.3A.4.1 Ειδικές μελέτες

Για ειδικές ομάδες ουσιών ή εάν οι επιδράσεις που παρατηρούνται κατά τη διεξαγωγή μελετών επανειλημμένων δόσεων σε ζώα περιλαμβάνουν αλλαγές ενδεικτικές, για παράδειγμα, ανοσοτοξικότητας, νευροτοξικότητας ή ενδοκρινικής δυσλειτουργίας, απαιτούνται περαιτέρω δοκιμές, για παράδειγμα μελέτες ευαισθητοποίησης ή δοκιμές καθυστερημένης νευροτοξικότητας. Ανάλογα με τη φύση του προϊόντος, μπορεί να χρειάζεται η διεξαγωγή επιπρόσθετων μελετών για την αξιολόγηση του βασικού μηχανισμού της τοξικής επίδρασης ή της ερεθιστικής ικανότητας.

Για προϊόντα στα οποία ενδέχεται να υπάρχει έκθεση μέσω επαφής με το δέρμα και τα μάτια, υποβάλλονται μελέτες ερεθισμού και ευαισθητοποίησης. Αυτές οι μελέτες διεξάγονται με την τελική τυποποίηση.

Κατά τον σχεδιασμό των μελετών αυτών και κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των πλέον πρόσφατων επιστημονικών γνώσεων και οι καθιερωμένες οδηγίες.

II.3A.4.2. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους

Παρέχονται πληροφορίες ως προς το εάν οι φαρμακολογικές δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμάκου χρησιμοποιούνται ως φάρμακα στη θεραπεία ανθρώπων· εάν πράγματι συμβαίνει κάτι τέτοιο, συγκεντρώνονται όλες οι επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί (συμπεριλαμβανομένων και των ανεπιθύμητων ενεργειών) στους ανθρώπους και οι αιτίες τους, στον βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικές για την αξιολόγηση της ασφάλειας του κτηνιατρικού φαρμάκου, παραθέτοντας, κατά περίπτωση των αποτελεσμάτων δημοσιευμένων μελετών· αν συστατικά των κτηνιατρικών φαρμάκων δεν χρησιμοποιούνται τα ίδια ή δεν χρησιμοποιούνται πλέον ως φάρμακα για θεραπεία ανθρώπων, αναφέρονται οι λόγοι, αν είναι δημόσια διαθέσιμοι.

II.3A.4.3. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τους ανθρώπους

Οι απαιτήσεις υποβολής στοιχείων που περιγράφονται σε αυτό το σημείο σχετίζονται με αντιμικροβιακές ουσίες και ενδέχεται να μην εφαρμόζονται πλήρως σε άλλους τύπους αντιμικροβιακών (συγκεκριμένα σε αντιικά, αντιμυκητιασικά και αντιπρωτοζωικά), αν και, καταρχήν, είναι δυνατόν να τηρούνται οι ίδιες απαιτήσεις, κατά περίπτωση.

Στοιχεία σχετικά με τη δυνητική εμφάνιση ανθεκτικών βακτηριδίων ή καθοριστικών παραγόντων ανοχής που έχουν σημασία για την ανθρώπινη υγεία και σχετίζονται με τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων είναι αναγκαίο να υποβάλλονται για τα εν λόγω προϊόντα. Ο μηχανισμός ανάπτυξης και επιλογής τέτοιου είδους ανοχής είναι ιδιαίτερα σημαντικός από την άποψη αυτή. Εάν χρειάζεται, ο αιτών προτείνει μέτρα για τον περιορισμό της ανάπτυξης ανοχής που μπορεί να προκύψει από την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Τα στοιχεία που αφορούν την ανοχή σε σχέση με την κλινική χρήση του προϊόντος στα ζώα προορισμού εξετάζονται σύμφωνα με το μέρος II.4A2. Εάν χρειάζεται, παρατίθεται παραπομπή στα στοιχεία που ορίζονται στο μέρος II.4A2.

- 1) Όσον αφορά τα ζώα παραγωγής τροφίμων, η αξιολόγηση κινδύνου εξετάζει:
 - α) τον προσδιορισμό των ανθεκτικών βακτηρίων ή των καθοριστικών παραγόντων ανοχής που θα μπορούσαν να σχετίζονται με ανθρώπινη νόσο (ζωονοσογόνα βακτήρια και/ή συμβιωτικά βακτήρια) και επιλέγονται μέσω της χρήσης του αντιμικροβιακού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα προορισμού (προσδιορισμός επικινδυνότητας)·
 - β) την πιθανότητα ελευθέρωσης του ή των ταυτοποιηθέντων κινδύνων από το ζωικό είδος προορισμού ως αποτέλεσμα της χρήσης του υπό εξέταση κτηνιατρικού φαρμάκου·
 - γ) την πιθανότητα επακόλουθης έκθεσης του ανθρώπου στον ή στους ταυτοποιηθέντες κινδύνους μέσω της τροφικής οδού ή με άμεση επαφή και τις συνεπακόλουθες συνέπειες (δυσμενείς επιπτώσεις) για την ανθρώπινη υγεία. Οδηγίες διατίθενται στη VICH GL27 και στις κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ.
- 2) Όσον αφορά τα ζώα συντροφιάς, η εκτίμηση του κινδύνου για την ανθρώπινη ή τη δημόσια υγεία εξετάζει:
 - α) τον προσδιορισμό των ανθεκτικών βακτηρίων ή των καθοριστικών παραγόντων ανοχής που θα μπορούσαν να σχετίζονται με ανθρώπινη νόσο και επιλέγονται μέσω της χρήσης του αντιμικροβιακού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα προορισμού·
 - β) εκτίμηση της έκθεσης των ζωικών ειδών προορισμού σε ζωονοσογόνα και συμβιωτικά βακτήρια βάσει των συνθηκών χρήσης του υπό εξέταση κτηνιατρικού φαρμάκου·
 - γ) την επακόλουθη έκθεση του ανθρώπου στη μικροβιακή ανοχή (ΜΑ) και τις επακόλουθες συνέπειες για την ανθρώπινη υγεία.
- 3) Εξετάζεται η μικροβιακή ανοχή στο περιβάλλον.

II.3A5. Ασφάλεια του χρήστη

Το παρόν τμήμα περιλαμβάνει αξιολόγηση των επιδράσεων που διαπιστώθηκαν στα μέρη II.3A. έως II.3A4. και τις συσχετίζει με το είδος και τον βαθμό έκθεσης των ανθρώπων στο προϊόν με στόχο τη διατύπωση των δεόντων προειδοποιήσεων για τον χρήστη και άλλα μέτρα διαχείρισης του κινδύνου.

Η ασφάλεια του χρήστη εξετάζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Επιτροπής Κτηνιατρικών Φαρμάκων (CVMP).

II.3A6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

- 1) Πραγματοποιείται αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων για την εκτίμηση των δυνητικών επιβλαβών επιδράσεων που μπορεί να προκαλέσει στο περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου και τον εντοπισμό του κινδύνου αυτών των επιδράσεων. Η αξιολόγηση εντοπίζει επίσης τυχόν προληπτικά μέτρα που ενδεχομένως χρειάζονται για τη μείωση αυτού του κινδύνου.
- 2) Αυτή η αξιολόγηση αποτελείται από δύο φάσεις: Η πρώτη φάση της αξιολόγησης πραγματοποιείται πάντα. Τα αναλυτικά στοιχεία της αξιολόγησης παρέχονται σύμφωνα με οδηγίες που δημοσιεύθηκαν από τον Οργανισμό. Επισημαίνεται η δυνητική έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν και το επίπεδο κινδύνου που συνδέεται με τυχόν έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη ιδίως τα ακόλουθα θέματα:
 - α) τα ζωικά είδη προορισμού και το προτεινόμενο σχήμα χρήσης·
 - β) τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στα περιβαλλοντικά συστήματα·

- γ) την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών ουσιών ή των σχετικών μεταβολιτών του στο περιβάλλον από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα· την ανθεκτικότητα στις απεκκρίσεις αυτές·
- δ) τη διάθεση μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμάκων ή άλλων αποβλήτων.

- 3) Στη δεύτερη φάση, πραγματοποιείται περαιτέρω ειδική διερεύνηση της τύχης και των επιδράσεων του προϊόντος σε ειδικά οικοσυστήματα, σύμφωνα με τις οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από τον Οργανισμό. Λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός έκθεσης του προϊόντος στο περιβάλλον και οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές και/ή τοξικολογικές ιδιότητες της/των εν λόγω ουσίας/-ών, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών σε περίπτωση εμφανούς κινδύνου, που προέκυψαν κατά τη διεξαγωγή άλλων δοκιμών και αναλύσεων που απαιτούνται από τον παρόντα κανονισμό.
- 4) Για προϊόντα που προορίζονται για ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, οι ανθεκτικές, βιοσυσσωρευσιμες και τοξικές (ΑΒΤ) ή οι άκρως ανθεκτικές και άκρως βιοσυσσωρευσιμες (αΑαΒ) ουσίες ταξινομούνται σύμφωνα με τα κριτήρια στο παράρτημα XIII του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1907/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (*) (κανονισμός REACH) και αξιολογούνται σύμφωνα με τις οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός για την αξιολόγηση ουσιών ΑΒΤ και αΑαΒ σε κτηνιατρικά φάρμακα.

II.3B. Μελέτες καταλοίπων

- 1) Για τους σκοπούς του παρόντος σημείου, ισχύουν οι ορισμοί του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009.
- 2) Ο σκοπός της μελέτης της απομάκρυνσης των καταλοίπων από εδώδιμους ιστούς ή τα αυγά, το γάλα και το μέλι (το κερύ, κατά περίπτωση) που προέρχονται από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή είναι να προσδιοριστεί υπό ποιες συνθήκες και σε ποιον βαθμό παραμένουν κατάλοιπα στα τρόφιμα που παράγονται από αυτά τα ζώα. Επιπλέον, οι μελέτες καθιστούν δυνατό τον καθορισμό του χρόνου αναμονής.
- 3) Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε ζώα παραγωγής τροφίμων, η τεκμηρίωση ως προς τα κατάλοιπα παρουσιάζει:
- α) σε ποιον βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του παραμένουν στους εδώδιμους ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στο γάλα, στα αυγά και/ή στο μέλι (στο κερύ, κατά περίπτωση) που προέρχονται από αυτό·
 - β) ότι για την εξάλειψη κάθε κινδύνου για την υγεία του καταναλωτή τροφίμων, προερχομένων από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή, είναι δυνατόν να καθορισθούν ρεαλιστικοί χρόνοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στα πλαίσια των εφαρμοζόμενων στην πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων·
 - γ) ότι η/οι αναλυτική/-ές μέθοδος/-οι που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη απομάκρυνσης των καταλοίπων είναι επαρκώς έγκυρη/-ες ώστε να παρέχει/-ουν την αναγκαία εγγύηση ότι τα στοιχεία καταλοίπων που υποβάλλονται είναι κατάλληλα ως βάση για την περίοδο αναμονής.

II.3B1. Ταυτοποίηση του φαρμάκου

Το/τα κτηνιατρικό/-ά φάρμακο/-α που χρησιμοποιείται/-ούνται στη δοκιμή ταυτοποιείται/-ούνται με βάση:

- α) τη σύνθεση·
- β) τα φυσικά και χημικά (ισχύς και καθαρότητα) αποτελέσματα των δοκιμών για τη/τις σχετική/-ές παρτίδα/-ες·
- γ) την ταυτοποίηση παρτίδας.

II.3B2. Απομάκρυνση των καταλοίπων (μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων)

- 1) Σκοπός των μελετών αυτών, που μετρούν τον ρυθμό με τον οποίο τα κατάλοιπα απομακρύνονται από το ζώο προορισμού μετά την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου, είναι να καταστήσει δυνατό τον καθορισμό των χρόνων αναμονής για να εξασφαλιστεί ότι δεν παραμένουν κατάλοιπα τα οποία μπορεί να αποτελούν κίνδυνο για τους καταναλωτές στα τρόφιμα που προέρχονται από ζώα τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή.

(*) Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1907/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 18ης Δεκεμβρίου 2006, για την καταχώριση, την αξιολόγηση, την αδειοδότηση και τους περιορισμούς των χημικών προϊόντων (REACH) και για την ίδρυση του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Χημικών Προϊόντων καθώς και για την τροποποίηση της οδηγίας 1999/45/ΕΚ και για κατάργηση του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 793/93 του Συμβουλίου και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1488/94 της Επιτροπής καθώς και της οδηγίας 76/769/ΕΟΚ του Συμβουλίου και των οδηγιών της Επιτροπής 91/155/ΕΟΚ, 93/67/ΕΟΚ, 93/105/ΕΚ και 2000/21/ΕΚ (ΕΕ L 396 της 30.12.2006, σ. 1).

- 2) Αναφέρεται η τρέχουσα κατάσταση των ΑΟΚ για τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου στο οικείο ζωικό είδος προορισμού.
- 3) Τα επίπεδα των καταλοίπων που εντοπίζονται προσδιορίζονται σε επαρκές πλήθος χρονικών σημείων αφότου τα ζώα της μελέτης έλαβαν την τελική δόση του κτηνιατρικού φαρμάκου. Οι μελέτες σε θηλαστικά και πτηνά διενεργούνται σύμφωνα με τη VICH GL48 και άλλες σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Οι μελέτες καταλοίπων στο μέλι διενεργούνται σύμφωνα με τη VICH GL56 και οι μελέτες καταλοίπων στα υδρόβια ζώα σύμφωνα με τη VICH GL57.
- 4) Βάσει της αξιολόγησης εξετάζεται το σκεπτικό του προτεινόμενου χρόνου αναμονής.

II.3B3. Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων

Η/οι μελέτη/-ες απομάκρυνσης καταλοίπων, η/οι αναλυτική/-ές μέθοδος/-οι και η επικύρωσή της/τους πραγματοποιούνται σύμφωνα με τη VICH GL49.

Στην αναλυτική μέθοδο λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων κατά τη στιγμή υποβολής της αίτησης.

II.4. Μέρος 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές)

II.4A. Προκλινικές μελέτες

Στόχος των προκλινικών μελετών είναι να διερευνούν την ασφάλεια των ζώων προορισμού και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και απαιτούνται για τον προσδιορισμό της φαρμακολογικής δραστηριότητας, των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων, της δόσης και τα ενδιάμεσα των δόσεων χρονικά διαστήματα, της αντοχής (κατά περίπτωση) και της ανοχής του φαρμάκου από το ζώο προορισμού.

II.4A1. Φαρμακολογία

II.4A.1.1. Φαρμακοδυναμική

- 1) Προσδιορίζονται οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών που περιέχονται στο κτηνιατρικό φάρμακο.
- 2) Περιγράφονται επαρκώς ο τρόπος δράσης και οι φαρμακολογικές επιδράσεις στις οποίες βασίζεται στην πράξη η συνιστώμενη εφαρμογή, συμπεριλαμβανομένων των δευτερευουσών επιδράσεων (αν υπάρχουν). Γενικώς, ερευνώνται οι επιδράσεις στις κύριες λειτουργίες του σώματος. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοτική μορφή (χρησιμοποιώντας, για παράδειγμα, καμπύλες δόσης-επίδρασης και/ή καμπύλες χρόνου-επίδρασης) και, αν είναι δυνατόν, σε σύγκριση με κάποια ουσία της οποίας η δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή (αν προβάλλεται ο ισχυρισμός ότι η δραστηριότητα είναι υψηλότερη σε σύγκριση με την ουσία της οποίας η δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή, η διαφορά καταδεικνύεται και αποδεικνύεται ότι είναι στατιστικώς σημαντική).
- 3) Ερευνάται κάθε επίδραση των άλλων χαρακτηριστικών των προϊόντων (όπως ο τρόπος χορήγησης ή η σύνθεση) σχετικά με τη φαρμακολογική δραστηριότητα της δραστικής ουσίας.
- 4) Οι πειραματικές τεχνικές, εκτός και αν είναι τυποποιημένες διαδικασίες, περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται και να μπορεί να προσδιορίζεται η εγκυρότητά τους. Τα πειραματικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με σαφή τρόπο και παρουσιάζεται το αποτέλεσμα στατιστικών συγκρίσεων.
- 5) Εκτός αν υπάρχει επαρκής αιτιολόγηση, κάθε ποσοτική τροποποίηση αποκρίσεων που προκύπτουν από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της ουσίας διερευνάται επίσης.

II.4A.1.2. Φαρμακοκινητική

- 1) Απαιτούνται βασικά φαρμακοκινητικά στοιχεία σχετικά με τη δραστική ουσία στο πλαίσιο της εκτίμησης της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου στο είδος προορισμού, ειδικότερα αν πρόκειται για νέα ουσία ή σύνθεση.
- 2) Οι στόχοι των φαρμακοκινητικών μελετών στα ζωικά είδη προορισμού μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κύριους τομείς:

- α) περιγραφή των βασικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών (συγκεκριμένα της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης) της δραστικής ουσίας στη σύνθεση·
- β) χρήση αυτών των βασικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών για να διερευνηθούν οι σχέσεις μεταξύ δοσολογίας, συγκέντρωσης στο πλάσμα και στους ιστούς σε συνάρτηση με το χρόνο και φαρμακολογικών, θεραπευτικών ή τοξικών επιδράσεων·
- γ) αν χρειάζεται, σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταξύ διαφόρων ζωικών ειδών προορισμού και διερεύνηση πιθανών διαφορών μεταξύ των ζωικών ειδών που έχουν αντίκτυπο στην ασφάλεια του ζώου προορισμού και στην αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- δ) αν χρειάζεται, σύγκριση της βιοδιαθεσιμότητας για να υποστηριχθεί η σύνδεση πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για διαφορετικά προϊόντα, φαρμακοτεχνικές μορφές, περιεκτικότητες ή οδούς χορήγησης ή για να συγκριθεί ο αντίκτυπος των μεταβολών στην παρασκευή ή στη σύνθεση.
- 3) Στα ζωικά είδη προορισμού, οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι κατά κανόνα αναγκαίες ως συμπλήρωμα στις φαρμακοδυναμικές μελέτες για την υποστήριξη του καθορισμού ασφαλών και αποτελεσματικών δοσολογικών σχημάτων (οδό και σημείο χορήγησης, δόση, ενδιάμεσα των δόσεων χρονικά διαστήματα, αριθμό χορηγήσεων κ.λπ.). Επιπρόσθετες φαρμακοκινητικές μελέτες απαιτούνται ενδεχομένως για τη θέσπιση δοσολογικών σχημάτων ανάλογα με συγκεκριμένες μεταβλητές του πληθυσμού.
- 4) Εάν έχουν υποβληθεί φαρμακοκινητικές μελέτες στο μέρος 3 του φακέλου, μπορεί να γίνεται παραπομπή στις εν λόγω μελέτες. Για σταθερούς φαρμακευτικούς συνδυασμούς, βλέπε τμήμα IV.

II.4A2. Ανάπτυξη αντοχής και σχετικός κίνδυνος για τα ζώα

- 1) Για τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα (για παράδειγμα αντιμικροβιακά, αντιπαρασιτικά) παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την υφιστάμενη αντοχή (αν υπάρχει) και την πιθανή εμφάνιση αντοχής με κλινική σπουδαιότητα για την ισχυριζόμενη ένδειξη στο ζωικό είδος προορισμού. Αν είναι δυνατόν, παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τον/τους μηχανισμό/ούς αντοχής, τη μοριακή γενετική βάση της αντοχής και τον ρυθμό μεταφοράς καθοριστικών παραγόντων αντοχής. Όποτε κρίνεται σκόπιμο, παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τη συναντοχή και τη διασταυρούμενη αντοχή. Ο αιτών προτείνει μέτρα για τον περιορισμό της ανάπτυξης αντοχής από οργανισμούς με κλινική σπουδαιότητα για την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.
- 2) Η ανθεκτικότητα σε σχέση με κινδύνους για τους ανθρώπους εξετάζεται σύμφωνα με το μέρος II.3A4. σημείο 3. Κατά περίπτωση, παρατίθεται παραπομπή στα στοιχεία που ορίζονται στο μέρος II.3A4. σημείο 3.

II.4A3. Προσδιορισμός και επιβεβαίωση δόσης

Παρέχονται κατάλληλα στοιχεία που αιτιολογούν την προτεινόμενη δόση, τα ενδιάμεσα των δόσεων χρονικά διαστήματα, τη διάρκεια της θεραπείας και τυχόν διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την επανάληψη της θεραπείας.

Για μελέτες που διεξάγονται σε πραγματικές συνθήκες παρέχονται σχετικές πληροφορίες, όπως περιγράφεται στο μέρος II.4B, εκτός εάν αιτιολογείται δεόντως.

II.4A4. Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού

Η τοπική ανοχή και η ανοχή από τον οργανισμό του κτηνιατρικού φαρμάκου πρέπει να ερευνώνται στα ζωικά είδη προορισμού. Στόχος των μελετών ασφαλείας στα ζωικά είδη προορισμού είναι ο χαρακτηρισμός των ενδείξεων δυσανεξίας και ο καθορισμός επαρκούς περιθωρίου ασφαλείας κατά τη χρήση της/των συνιστώμενης/-ων οδού/-ών χορήγησης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση της θεραπευτικής δόσης και/ή της διάρκειας της θεραπείας. Η έκθεση ή οι εκθέσεις μελέτης περιέχει/-ουν λεπτομερή στοιχεία για όλες τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις και όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η διεξαγωγή των μελετών ασφαλείας σε ζώα προορισμού πραγματοποιείται σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές της Διεθνούς διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Έγκριση των Κτηνιατρικών Φαρμάκων (στο εξής: VICH) και τις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές που δημοσιεύονται από τον Οργανισμό.. Πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια στα ζωικά είδη προορισμού είναι δυνατόν να παρέχονται επίσης από άλλες προκλινικές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων των μελετών που παρατίθενται στο μέρος 3, και κλινικές δοκιμές, σε συνδυασμό με σχετικές πληροφορίες από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Οι μελέτες για την τοξικότητα στην ανάπτυξη που πραγματοποιούνται στο ζωικό είδος προορισμού περιλαμβάνονται στο σημείο αυτό, ενώ περίληψη παρέχεται στο μέρος 3 του φακέλου.

II.4B. Κλινική/-ές δοκιμή/-ές**II.4B1. Γενικές αρχές**

- 1) Για τον σχεδιασμό και τη διενέργεια των κλινικών δοκιμών, καθώς και την υποβολή των σχετικών εκθέσεων λαμβάνονται δεόντως υπόψη οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή κλινική πρακτική της VICH και σχετικές οδηγίες που δημοσιεύονται από τον Οργανισμό. Δεδομένα που προέρχονται από κλινικές δοκιμές που διενεργούνται εκτός της Ένωσης μπορεί να λαμβάνονται υπόψη για την αξιολόγηση μιας αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, μόνον εάν τα δεδομένα είναι επαρκώς αντιπροσωπευτικά της κατάστασης στην Ένωση.
- 2) Τα πειραματικά στοιχεία, όπως διερευνητικές/πilotικές δοκιμές ή αποτελέσματα από μη πειραματικές προσεγγίσεις, επαληθεύονται με κλινικές δοκιμές, εκτός αν αιτιολογούνται με άλλον τρόπο.
- 3) Σκοπός των κλινικών δοκιμών είναι να εξετάζουν, σε πραγματικές συνθήκες, την ασφάλεια των ζώων προορισμού και την αποτελεσματικότητα ενός κτηνιατρικού φαρμάκου υπό κανονικές συνθήκες ζωοτεχνίας και/ή ως μέρος της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής. Καταδεικνύουν την επίδραση του κτηνιατρικού φαρμάκου μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δοσολογίας στο ζωικό είδος προορισμού μέσω της προτεινόμενης οδού ή οδών χορήγησης. Σκοπός του σχεδιασμού των δοκιμών είναι να υποστηρίξει τις ενδείξεις και να λαμβάνει υπόψη τις αντενδείξεις ανάλογα με το είδος, την ηλικία, τη φυλή και το φύλο, τις κατευθύνσεις όσον αφορά τις χρήσεις του κτηνιατρικού φαρμάκου, καθώς και κάθε τυχόν ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί να έχει.
- 4) Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές διεξάγονται σύμφωνα με αναλυτικό πρωτόκολλο δοκιμών.
- 5) Για συνθέσεις που προορίζονται για χρήση σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές στην Ένωση, στην επισήμανση αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση “μόνο για χρήση σε κτηνιατρική κλινική δοκιμή”.
- 6) Εκτός αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση, οι κλινικές δοκιμές εκτελούνται σε ζώα-μάρτυρες (ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας που προκύπτουν με το νέο προϊόν συγκρίνονται με τα αποτελέσματα δοκιμών από ζωικά είδη προορισμού τα οποία έχουν λάβει κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση, με αποδεδειγμένο αποδεκτό επίπεδο αποτελεσματικότητας, το οποίο έχει εγκριθεί για την προτεινόμενη ένδειξη ή ενδείξεις προς χρήση στα ίδια ζωικά είδη προορισμού, ή εικονικό φάρμακο (placebo), ή δεν είχαν θεραπευτική αγωγή. Αναφέρονται όλα τα αποτελέσματα που προκύπτουν, θετικά ή αρνητικά.
- 7) Στον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, στην ανάλυση και στην αξιολόγηση των κλινικών δοκιμών, χρησιμοποιούνται εγκεκριμένες στατιστικές αρχές σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση.

II.4B2. Τεκμηρίωση**II.4AB2.1. Αποτελέσματα προκλινικών μελετών**

Εφόσον είναι δυνατόν, δίνονται στοιχεία για τα αποτελέσματα:

- α) των δοκιμών που καταδεικνύουν τη φαρμακολογική δραστικότητα, συμπεριλαμβανομένων δοκιμών που καταδεικνύουν τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα και δοκιμών που καταδεικνύουν τα κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά·
- β) των δοκιμών και ερευνών σχετικά με την αντοχή, κατά περίπτωση·
- γ) των δοκιμών που καταδεικνύουν την ασφάλεια των ζώων προορισμού·
- δ) των δοκιμών για τον προσδιορισμό και την επιβεβαίωση της δόσης (συμπεριλαμβανομένων του διαστήματος μεταξύ των δόσεων, της διάρκειας της θεραπείας και τυχόν διαστήματος που μεσολαβεί μέχρι την επανάληψη της θεραπείας).

Εάν κατά την πορεία των δοκιμών παρατηρούνται μη αναμενόμενα αποτελέσματα, τα αποτελέσματα αυτά περιγράφονται λεπτομερώς. Οποιαδήποτε παράλειψη αυτών των στοιχείων αιτιολογείται. Σε όλες τις εκθέσεις προκλινικών μελετών, παρέχονται τα ακόλουθα αναλυτικά στοιχεία:

- α) μια περίληψη·
- β) ένα πρωτόκολλο μελέτης·
- γ) αναλυτική περιγραφή των στόχων, του σχεδιασμού και της διεξαγωγής που περιλαμβάνει τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, τα όργανα και τα υλικά, τα λεπτομερή στοιχεία για το είδος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τον αριθμό, τη φυλή ή το γένος, την ταυτοποίηση των ζώων, τη δόση, την οδό χορήγησης και το δοσολογικό σχήμα·

- δ) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, κατά περίπτωση·
- ε) αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, που οδηγούν σε συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμάκου στο ζώο προορισμού.

II.4AB2.2. Αποτελέσματα κλινικών μελετών

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

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

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

- α) τον αριθμό των μαρτύρων και των ζώων της μελέτης που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή είτε ξεχωριστά είτε συλλογικά, κατανεμημένων ανάλογα με το είδος, τη φυλή ή το γένος, την ηλικία και το φύλο·
- β) τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις μελέτες και τους λόγους για την απόσυρση αυτή·
- γ) στην περίπτωση ζώων-μαρτύρων, αν:
 - i) δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή·
 - ii) έλαβαν εικονικό φάρμακο, ή·
 - iii) έλαβαν άλλο κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση, με αποδεδειγμένο αποδεκτό επίπεδο αποτελεσματικότητας, και έχει εγκριθεί για την προτεινόμενη ένδειξη ή ενδείξεις προς χρήση στα ίδια ζωικά είδη προορισμού, ή
 - iv) έλαβαν την ίδια δραστική ουσία που ευρίσκεται υπό έρευνα σε διαφορετική σύνθεση ή με διαφορετική οδό χορήγησης·
- α) τη συχνότητα των παρατηρηθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών·
- β) παρατηρήσεις όσον αφορά την επίδραση στην επίδοση του ζώου, εάν υπάρχουν·
- γ) στοιχεία σχετικά με ζώα της μελέτης 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·
- δ) στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

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

ΤΜΗΜΑ III

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Με την επιφύλαξη των ειδικών απαιτήσεων που καθορίζονται από την ενωσιακή νομοθεσία για τον έλεγχο και την εκρίζωση συγκεκριμένων λοιμωδών νοσημάτων των ζώων, ισχύουν για τα βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα οι ακόλουθες απαιτήσεις, εκτός και αν τα προϊόντα προορίζονται για χρήση σε ορισμένα ζωικά είδη ή για ειδικές ενδείξεις όπως ορίζεται στα τμήματα IV και V και στις σχετικές κατευθυντήριες γραμμές.

ΤΜΗΜΑ IIIα

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Οι ακόλουθες απαιτήσεις ισχύουν για τα βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα όπως ορίζονται στο άρθρο 4 παράγραφος 6, εξαιρουμένων των προϊόντων που ορίζονται στο άρθρο 4 παράγραφος 5 ή ορίζονται διαφορετικά στο τμήμα IV.

Επιτρέπεται η ευελιξία όσον αφορά τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόν τμήμα, όμως τυχόν αποκλίσεις από τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παρόν παράρτημα αιτιολογούνται επιστημονικά και με βάση τις συγκεκριμένες ιδιότητες του βιολογικού προϊόντος. Για συγκεκριμένες ουσίες, εκτός των απαιτήσεων που απαριθμούνται στο παρόν τμήμα ενδέχεται να απαιτούνται δεδομένα ασφάλειας ανάλογα με τη φύση του προϊόντος.

IIIα.1. Μέρος 1: Περίληψη του φακέλου

Βλέπε τμήμα I.

IIIα.2. Μέρος 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες)**IIIα.2Α. Περιγραφή προϊόντος****IIIα.2Α1. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

- 1) Δηλώνεται η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση του βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Το τμήμα αυτό περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με:
 - α) τη/τις δραστική/-ές ουσία/-ες·
 - β) το ή τα συστατικά των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των ανοσοενισχυτικών, των συντηρητικών, των σταθεροποιητών, των πυκνωτικών μέσων, των γαλακτωματοποιητών, των χρωστικών ουσιών, των βελτιωτικών γεύσεως και των αρωματικών ουσιών, των ιχνηθετών κ.λπ·
 - γ) τη σύνθεση, δηλαδή, τον κατάλογο όλων των συστατικών της μορφής δόσης και των ποσοτήτων τους σε μοναδιαία βάση (συμπεριλαμβανομένης της περιόσεως, εάν υπάρχει), τη λειτουργία των συστατικών και παραπομπή στα πρότυπα ποιότητάς τους (για παράδειγμα, συλλογές μονογραφιών ή προδιαγραφές του παρασκευαστή)·
 - δ) τον/τους συνοδευτικό/-ούς διαλύτη/-ες ανασύστασης·
 - ε) τον τύπο του περιέκτη και του κλεισίματός του που χρησιμοποιούνται για τη μορφή δόσης και για κάθε συνοδευτικό διαλύτη και συσκευή ανασύστασης, κατά περίπτωση. Εάν η συσκευή δεν παρέχεται μαζί με το βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο, παρέχονται σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τη συσκευή.
- 2) Για την παροχή της ποσοτικής σύνθεσης για όλες τις δραστικές ουσίες και τα έκδοχα των κτηνιατρικών φαρμάκων, είναι ανάγκη, ανάλογα με την εκάστοτε φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστική ουσία και έκδοχο η μάζα ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστικότητας, είτε ανά μονάδα δόσης είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.
- 3) Όποτε είναι δυνατόν, επισημαίνεται η βιολογική δραστικότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου. Όπου έχει οριστεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστικότητας, αυτή και χρησιμοποιείται, εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία. Όταν δεν έχει οριστεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστικότητας εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστικότητα των ουσιών με χρήση, αν ισχύουν, των μονάδων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.
- 4) Ως “συνήθης ορολογία” που πρέπει να χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των βιολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων νοείται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 8:
 - α) για τις ουσίες που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν δεν υπάρχουν σε αυτήν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος της σχετικής μονογραφίας, ο οποίος είναι υποχρεωτικός για όλες αυτές τις ουσίες, με παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία·

- β) για τις άλλες ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία (INN) που υποδεικνύεται από τον ΠΟΥ και η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εάν δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μία δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάστηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια·
- γ) για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό “E” που τους έχει δοθεί στην οδηγία 2009/35/EK.

IIIa.2A2. Ανάπτυξη προϊόντος

Παρέχονται εξηγήσεις, στις οποίες περιλαμβάνονται μεταξύ άλλων:

- α) η επιλογή σύνθεσης και συστατικών, ειδικότερα σε σχέση με την προβλεπόμενη λειτουργία και τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις τους·
- β) αιτιολογείται η συμπερίληψη συντηρητικού στη σύνθεση·
- γ) η στοιχειώδης συσκευασία και η καταλληλότητα του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματός του που χρησιμοποιούνται για τη φύλαξη και τη χρήση του τελικού προϊόντος. Εάν θεωρείται υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης μεταξύ τελικού προϊόντος και πρωτοβάθμιας συσκευασίας, υποβάλλεται μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση προϊόντος και πρωτοβάθμιας συσκευασίας, ιδιαίτερα αν πρόκειται για ενέσιμα σκευάσματα·
- δ) τα μικροβιολογικά χαρακτηριστικά (μικροβιολογική καθαρότητα και αντιμικροβιακή δράση) και των οδηγιών χρήσης·
- ε) ενδεχομένως η επιπλέον συσκευασία, η εξωτερική συσκευασία, εάν υπάρχει·
- στ) τα προτεινόμενα μεγέθη συσκευασίας σε σχέση με την προτεινόμενη οδό χορήγησης, τη δοσολογία και το ζωικό είδος προορισμού·
- ζ) τυχόν περίσσεια στη σύνθεση για τη διασφάλιση ελάχιστης ισχύος στη λήξη της διάρκειας ζωής με αιτιολόγηση·
- η) η επιλογή της διαδικασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος·
- θ) οι διαφορές μεταξύ της ή των διαδικασιών παρασκευής που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή παρτίδων σε κλινικές δοκιμές και της διαδικασίας που περιγράφεται στην αίτηση για άδεια κυκλοφορίας·
- ι) όταν με το τελικό προϊόν παρέχεται δοσομετρική συσκευή, καταδεικνύεται η ακρίβεια της/των δόσης/-ων·
- ια) όταν συνιστάται συνοδευτική δοκιμή για χρήση με το τελικό προϊόν (π.χ. διαγνωστική δοκιμή), παρέχονται σχετικές πληροφορίες για τη δοκιμή·
- ιβ) Οι εν λόγω εξηγήσεις υποστηρίζονται από επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη προϊόντων.

IIIa.2A3. Χαρακτηρισμός

IIIa.2A3.1. Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών

- 1) Απαιτείται χαρακτηρισμός μιας ουσίας βιοτεχνολογικής ή βιολογικής προέλευσης (ο οποίος περιλαμβάνει τον καθορισμό των φυσικοχημικών ιδιοτήτων, τη βιολογική δραστικότητα, τις ανοσοχημικές ιδιότητες, την καθαρότητα και τις προσμείξεις) με τις κατάλληλες τεχνικές, ώστε να οριστεί η κατάλληλη προδιαγραφή. Η παραπομπή μόνο σε δεδομένα της βιβλιογραφίας δεν είναι αποδεκτή, εκτός εάν αιτιολογείται από προηγούμενη γνώση παρόμοιων μορίων για τροποποιήσεις για τις οποίες δεν εγείρεται ανησυχία όσον αφορά την ασφάλεια. Πραγματοποιείται επαρκής χαρακτηρισμός στη φάση ανάπτυξης και, εάν απαιτείται, μετά από σημαντικές αλλαγές στη διαδικασία.
- 2) Παρέχονται όλες οι σχετικές διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την πρωτεύουσα, τη δευτερεύουσα δομή και τη δομή ανώτερης τάξης, συμπεριλαμβανομένων των μετα-μεταφραστικών (για παράδειγμα, γλυκομορφές) και άλλων τροποποιήσεων της δραστικής ουσίας.
- 3) Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη βιολογική δραστικότητα (δηλαδή την ιδιαίτερη ικανότητα ή δυνατότητα ενός προϊόντος να επιτύχει μια καθορισμένη βιολογική δράση). Η βιολογική δραστικότητα, συνήθως, καθορίζεται ή αξιολογείται με τη χρήση κατάλληλης, αξιόπιστης και αναγνωρισμένης μεθόδου. Αιτιολογείται η έλλειψη μιας τέτοιας μεθόδου. Αναγνωρίζεται ότι κατά την ανάπτυξη αυξάνεται η έκταση των δεδομένων χαρακτηρισμού.

- 4) Παρέχεται το σκεπτικό της επιλογής των μεθόδων που χρησιμοποιούνται για τον χαρακτηρισμό και αιτιολογείται η καταλληλότητά τους.

IIIa.2A3.2. Προσμείξεις

- 1) Εξετάζονται οι προσμείξεις που σχετίζονται με τη διαδικασία (για παράδειγμα, πρωτεΐνες κυττάρου ξενιστή, DNA κυττάρου ξενιστή, κατάλοιπα μέσων, εκχυλισμα στοιχεία στήλης) και προσμείξεις που σχετίζονται με το προϊόν (για παράδειγμα, πρόδρομες ουσίες, διασπασμένες μορφές, προϊόντα αποικοδόμησης, συσσωματώματα). Παρέχονται ποσοτικές πληροφορίες για τις προσμείξεις, συμπεριλαμβανομένης της μέγιστης ποσότητας για την υψηλότερη δόση. Για συγκεκριμένες σχετιζόμενες με τη διαδικασία προσμείξεις (για παράδειγμα, αντιαφριστικούς παράγοντες), μπορεί να αιτιολογηθεί μία εκτίμηση κάθαρσης.
- 2) Σε περίπτωση που για συγκεκριμένες προσμείξεις παρέχονται μόνο ποιοτικά δεδομένα, αυτό αιτιολογείται.

IIIa.2B. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής

- 1) Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 8, διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται ικανοποιητική εικόνα της φύσης των πραγματοποιούμενων εργασιών.
- 2) Επισημούνται η/οι επωνυμία/-ες και η/οι διεύθυνση/-εις και οι ευθύνες του εκάστοτε παρασκευαστή, περιλαμβανομένων των υπεργολάβων, και κάθε προτεινόμενου τόπου ή εγκατάστασης που εμπλέκεται στην παρασκευή, τις δοκιμές και την έγκριση παρτίδων.
- 3) Η περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής περιλαμβάνει τουλάχιστον:
- α) τα διάφορα στάδια παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης της παρασκευής της δραστικής ουσίας και της περιγραφής των σταδίων κάθαρσης·
 - β) παρέχεται διάγραμμα ροής διαδικασίας όλων των διαδοχικών σταδίων έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαραγωγιμότητα της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους δυσμενών επιδράσεων στα τελικά προϊόντα, όπως π.χ. κάποια μικροβιακή μόλυνση·
 - γ) στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρως λεπτομερή στοιχεία ως προς τα προφυλακτικά μέτρα που λαμβάνονται ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιογένεια και η σταθερότητα των διαφόρων παρτίδων του τελικού προϊόντος. Πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ορισμού μιας παρτίδας και το ή τα προτεινόμενα μεγέθη εμπορικών παρτίδων·
 - δ) απαρίθμηση όλων των ουσιών στα κατάλληλα στάδια στα οποία χρησιμοποιούνται, συμπεριλαμβανομένων αυτών των οποίων η ανάκτηση δεν είναι δυνατή στην πορεία της παρασκευής·
 - ε) στοιχεία για την ανάμειξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών, συμπεριλαμβανομένου δείγματος αντιπροσωπευτικής παρτίδας παραγωγής·
 - στ) απαρίθμηση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής, συμπεριλαμβανομένου του σταδίου της παρασκευής στο οποίο διενεργούνται και των κριτηρίων αποδοχής·
 - ζ) στην περίπτωση αποστειρωμένων προϊόντων, όταν δεν χρησιμοποιούνται συνθήκες αποστείρωσης της φαρμακοποιίας, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστείρωσης και/ή άσηπτες διαδικασίες.
- 4) Παρέχεται η περιγραφή, η τεκμηρίωση και τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης και/ή αξιολόγησης κρίσιμων βαθμίδων ή κρίσιμων ποσοτικών προσδιορισμών που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής (για παράδειγμα, επικύρωση της μεθόδου αποστείρωσης ή των άσηπτων διαδικασιών ή της πλήρωσης) και αποδεικνύεται η εγκυρότητα της συνολικής διαδικασίας παρασκευής με την παροχή των αποτελεσμάτων από τρεις διαδοχικές παρτίδες που παρασκευάστηκαν με χρήση της περιγραφόμενης μεθόδου.

IIIa.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών

- 1) Για τους σκοπούς του παρόντος σημείου, ως "αρχικά υλικά" νοούνται όλα τα συστατικά, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ουσιών, που χρησιμοποιούνται στην παρασκευή του βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Τα μέσα καλλιέργειας που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των δραστικών ουσιών θεωρούνται ως ένα αρχικό υλικό.
- 2) Η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση παρουσιάζεται στον βαθμό που οι αρχές θεωρούν την πληροφορία αυτή σημαντική για την ποιότητα του τελικού προϊόντος και για τυχόν κινδύνους που μπορεί να ενέχει.

- 3) Εάν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής προέλευσης για την παρασκευή αυτών των μέσων καλλιέργειας, πρέπει να συμπεριλαμβάνεται το είδος του ζώου και ο ιστός και πρέπει να αποδεικνύεται η συμμόρφωση με τις αντίστοιχες μονογραφίες συμπεριλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.
- 4) Ο αιτών παρέχει τεκμηρίωση για να επιδείξει ότι τα αρχικά υλικά, συμπεριλαμβανομένων υλικών ενοφθαλμισμού, κυτταρικών υλικών ενοφθαλμισμού, παρτίδων ορού και άλλων υλικών που προέρχονται από ζωικά είδη που έχουν σχέση με τη μετάδοση των μεταδοτικών σπογγώδους εγκεφαλοπαθειών (ΜΣΕ), καθώς και η παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμάκου πληρούν τις απαιτήσεις που περιέχει το “Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση”, καθώς και τις απαιτήσεις της αντίστοιχης μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.
- 5) Τα πιστοποιητικά καταλληλότητας που εκδίδονται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και την Υγειονομική Περιθαλψη, με παραπομπή στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, μπορούν να χρησιμοποιούνται για να καταδεικνύεται η συμμόρφωση.
- 6) Ο φάκελος περιλαμβάνει τις προδιαγραφές, πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές που πραγματοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας όλων των παρτίδων αρχικών υλικών και τα αποτελέσματα από μια παρτίδα όλων των συστατικών που χρησιμοποιήθηκαν και υποβάλλεται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.
- 7) Πιστοποιητικά ανάλυσης υποβάλλονται για τα αρχικά υλικά έτσι ώστε να καταδεικνύεται η συμμόρφωση με τις καθορισμένες προδιαγραφές.
- 8) Οι χρωστικές ουσίες πληρούν σε κάθε περίπτωση τις απαιτήσεις της οδηγίας 2009/35/ΕΚ.
- 9) Η χρήση αντιβιοτικών κατά την παραγωγή και συντηρητικών συμμορφώνεται με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.
- 10) Για νέα έκδοχα —έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στην Ένωση σε κτηνιατρικό φάρμακο ή με νέα οδό χορήγησης— παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες για την παρασκευή, τον χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές σε σχετικά δεδομένα ασφάλειας, τόσο κλινικά όσο και μη κλινικά. Όσον αφορά τις χρωστικές ύλες, θεωρούνται επαρκείς οι δηλώσεις συμμόρφωσης που αναφέρονται στο μέρος II.2Γ2. σημεία 3 και 4.

IIIa.2Γ1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες

- 1) Σε όλα τα αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, εφαρμόζονται οι μονογραφίες της εν λόγω φαρμακοποιίας, εκτός αν παρέχεται επαρκής αιτιολόγηση.
- 2) Όσον αφορά άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος δύναται να απαιτήσει για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην επικράτειά του την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας.
- 3) Η περιγραφή των μεθόδων ανάλυσης δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.
- 4) Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα αρχικών υλικών. Εάν γίνονται άλλες δοκιμές εκτός από αυτές που αναφέρονται στη φαρμακοποιία, παρέχεται η απόδειξη ότι τα αρχικά υλικά ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.
- 5) Εάν κάποια προδιαγραφή ή άλλες διατάξεις που περιέχονται σε μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή στη φαρμακοποιία κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν καταλληλότερες προδιαγραφές από τον αιτούντα για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος. Η εικαζόμενη ανεπάρκεια αναφέρεται στις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία.

IIIa.2Γ2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

IIIa.2Γ2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης

- 1) Εάν, για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται υλικά όπως μικροοργανισμοί, ιστοί φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, κύτταρα ή υγρά (συμπεριλαμβανομένου του αίματος) ανθρώπινης ή ζωικής προελεύσεως ή βιοτεχνολογικά κυτταρικά σκευάσματα, περιγράφεται και τεκμηριώνεται η προέλευση, συμπεριλαμβανομένης της γεωγραφικής περιοχής, και το ιστορικό των αρχικών υλικών. Επισημαίνονται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των ζώων από τα οποία λαμβάνονται οι οροί και χρησιμοποιούνται καθορισμένες μεικτές πηγές υλικών.

- 2) Αποδεικνύεται η απαλλαγή από εξωγενείς παράγοντες (βακτήρια, μυκόπλασμα, μύκητες και ιούς) σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία για τα υλικά ενοφθαλμισμού, συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών υλικών ενοφθαλμισμού και των δεξαμενών ορού και, όπου είναι δυνατόν, τα αρχικά υλικά από τα οποία προέρχονται.
- 3) Παρέχονται πληροφορίες για κάθε ουσία βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιείται σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Οι πληροφορίες περιλαμβάνουν τη στρατηγική της παρασκευής, τις διαδικασίες καθαρισμού και αδρανοποίησης με την επικύρωσή τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής οι οποίες αποβλέπουν στην εξασφάλιση της ποιότητας, της ασφάλειας και της ομοιογένειας μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος, καθώς και λεπτομέρειες για τυχόν ελέγχους επιμόλυνσης που πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα της ουσίας. Αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη συντήρηση του αρχικού υλικού και, αν χρειάζεται, ο χρόνος συντήρησης.
- 4) Όταν χρησιμοποιούνται αρχικά υλικά ζωικής ή ανθρώπινης προέλευσης περιγράφονται τα μέτρα που χρησιμοποιήθηκαν για να εξασφαλιστεί η απαλλαγή τους από εξωγενείς παράγοντες. Εάν ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία εξωγενών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό απορρίπτεται ή υποβάλλεται σε επικυρωμένη επεξεργασία για τη μείωση του κινδύνου παρουσίας. Αν μετά την επεξεργασία ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία εξωγενών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό χρησιμοποιείται μόνον όταν η περαιτέρω επεξεργασία του προϊόντος διασφαλίζει την εξάλειψη και/ή την αδρανοποίηση τους· επιδεικνύεται η εξάλειψη και/ή αδρανοποίηση αυτών των εξωγενών παραγόντων.
- 5) Όταν χρησιμοποιούνται κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισμού, καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αμετάβλητα έως το ανώτατο όριο διόδων που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.
- 6) Στην περίπτωση αρχικών υλικών που είναι προϊόντα γενετικής μηχανικής οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερή στοιχεία, όπως η περιγραφή των αρχικών κυττάρων ή στελεχών, η κατασκευή του φορέα έκφρασης (ονομασία, προέλευση, λειτουργία του ρεπλικονίου, υποκινητής, ενισχυτής και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία), ο έλεγχος της ακολουθίας του αποτελεσματικώς εισαχθέντος DNA ή RNA, των ολιγονουκλεοτιδικών ακολουθιών του πλασμιδιακού φορέα στα κύτταρα, το πλασμίδιο που χρησιμοποιήθηκε για τον μετασχηματισμό, τα γονίδια που προστέθηκαν ή απαλείφθηκαν, οι βιολογικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος και τα εκφραζόμενα γονίδια, ο αριθμός αντιτύπων και η γενετική σταθερότητα.
- 7) Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ), το σκέλος ποιότητας της αίτησης συνοδεύεται επίσης από τα έγγραφα που απαιτούνται σύμφωνα με την οδηγία 2001/18/ΕΚ.
- 8) Εφόσον απαιτείται, παρέχονται δείγματα του βιολογικού αρχικού υλικού ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες δοκιμής ώστε να μπορούν οι αρμόδιες αρχές να εκτελούν δοκιμές ελέγχου.

IIIa.2Γ2.2. Αρχικά υλικά μη βιολογικής προέλευσης

- 1) Η περιγραφή δίνεται με τη μορφή μονογραφίας που ανταποκρίνεται στα ακόλουθα στοιχεία:
 - α) η ονομασία του αρχικού υλικού, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του σημείου IIIa.2A1. παράγραφος 4 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα·
 - β) η περιγραφή του αρχικού υλικού καταρτίζεται με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμμα της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας·
 - γ) η δράση του αρχικού υλικού·
 - δ) οι μέθοδοι ταυτοποίησης·
 - ε) αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη συντήρηση του αρχικού υλικού και, αν χρειάζεται, ο χρόνος συντήρησης.

IIIa.2Δ. Δοκιμές ελέγχου κατά τη διαδικασία παρασκευής

- 1) Ο φάκελος περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, οι οποίες πραγματοποιούνται σε ενδιάμεσα στάδια παρασκευής για την επαλήθευση της σταθερότητας της διαδικασίας παρασκευής και του τελικού προϊόντος. Ορίζονται προδιαγραφές για κάθε δοκιμή ελέγχου και περιγράφονται οι αναλυτικές μέθοδοι. Παρέχεται επικύρωση των δοκιμών ελέγχου, εκτός αντίθετης αιτιολόγησης.

- 2) Η προδιαγραφή για την/τις παρτίδα/-ες της δραστικής ουσίας ορίζει τα κριτήρια αποδοχής σε συνδυασμό με τις δοκιμές που χρησιμοποιούνται για τον επαρκή έλεγχο της ποιότητας της δραστικής ουσίας. Περιλαμβάνεται δοκιμή για τη βιολογική δραστηριότητα, εκτός αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση. Ορίζονται τα ανώτερα όρια για τις προσμειξεις λαμβανομένων υπόψη ζητημάτων σχετικά με την ασφάλεια. Προσδιορίζεται η μικροβιολογική ποιότητα της δραστικής ουσίας. Αποδεικνύεται η απαλλαγή από εξωγενείς παράγοντες (βακτήρια, μυκόπλασμα, μύκητες και ιούς) σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.
- 3) Σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ και την Ευρωπαϊκή σύμβαση για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς, οι δοκιμές εκτελούνται με τη χρήση του ελάχιστου δυνατού αριθμού ζώων και προκαλώντας τους τον ελάχιστο δυνατό πόνο, ταλαιπωρία, αγωνία ή μόνιμη βλάβη. Αν διατίθεται, χρησιμοποιείται εναλλακτική δοκιμή in vitro, εφόσον κάτι τέτοιο έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση ή τη μείωση της χρήσης ζώων ή τη μείωση της ταλαιπωρίας.

IIIa.2E. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος

IIIa.2E1. Προδιαγραφή τελικού προϊόντος

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

Όταν υπάρχουν οι κατάλληλες μονογραφίες, αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχου και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ή ελλείψει αυτής, στη φαρμακοποιία κράτους μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι αν το τελικό προϊόν εξετάζοταν σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής για την εν λόγω φαρμακοτεχνική μορφή. Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνει τις δοκιμές εκείνες που εκτελούνται σε αντιπροσωπευτικά δείγματα κάθε παρτίδας του τελικού προϊόντος. Αναφέρεται η συχνότητα των δοκιμών που πραγματοποιούνται στο τελικό χύδην προϊόν και όχι στην ή στις παρτίδες που παρασκευάζονται από αυτό. Για τις δοκιμές που δεν διεξάγονται συστηματικά αιτιολογείται η συχνότητά τους. Παρέχονται και αιτιολογούνται τα κριτήρια αποδοχής για την έγκριση κυκλοφορίας. Παρέχεται επικύρωση των δοκιμών ελέγχου που πραγματοποιούνται στο τελικό προϊόν.

Ορίζονται τα ανώτερα όρια για τις προσμειξεις λαμβανομένων υπόψη ζητημάτων σχετικά με την ασφάλεια.

IIIa.2E2. Περιγραφές των μεθόδων και επικύρωση των δοκιμών για την έγκριση κυκλοφορίας

1) Γενικά χαρακτηριστικά

Οι δοκιμές των γενικών χαρακτηριστικών, όπου ισχύουν, αφορούν την εμφάνιση του τελικού προϊόντος και τις φυσικές ή χημικές δοκιμές, όπως το pH, η ωσμωμοριακότητα κ.λπ. Για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, καθορίζονται από τον αιτούντα προδιαγραφές, με τα κατάλληλα όρια εμπιστοσύνης.

2) Ταυτοποίηση και δοκιμή ισχύος

Όταν χρειάζεται, διενεργείται ειδική δοκιμή για την ταυτοποίηση της δραστικής ουσίας. Κατά περίπτωση, η δοκιμή ταυτοποίησης μπορεί να συνδυάζεται με τη δοκιμή ισχύος.

Πραγματοποιείται δοκιμή δραστηριότητας ή δοκιμή για τον προσδιορισμό της ποσότητας της δραστικής ουσίας ή δοκιμή για τον υπολογισμό της ποιότητας της λειτουργικότητας (βιολογική δραστηριότητα/λειτουργικό αποτέλεσμα) που συνδέεται με συναφείς βιολογικές ιδιότητες, ώστε να καταδειχθεί ότι κάθε παρτίδα θα εμπεριέχει την απαιτούμενη ισχύ για τη διασφάλιση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς της.

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

Εάν προκύπτει αποικοδόμηση κατά τη διάρκεια της παρασκευής του τελικού προϊόντος, επισημαίνονται τα μέγιστα αποδεκτά επίπεδα των επιμέρους και των συνολικών προϊόντων αποικοδόμησης αμέσως μετά την παρασκευή.

- 3) Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου
- Εφόσον είναι αναγκαίο, το/τα έκδοχο/-α αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητάς τους. Για τα συντηρητικά είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή ως προς το ανώτερο και κατώτερο όριο. Για κάθε άλλο συστατικό εκδόχου που μπορεί να προκαλέσει κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή για το ανώτερο όριο. Κατά περίπτωση, επιβεβαιώνονται η ποσότητα και η φύση του ανοσοεπιπορευτικού και των συστατικών του στο τελικό προϊόν, εκτός αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση.
- 4) Δοκιμές αποστείρωσης και καθαρότητας
- Αποδεικνύεται η απαλλαγή από εξωγενείς παράγοντες (βακτήρια, μυκόπλασμα, μύκητες, βακτηριακές ενδοτοξίνες κατά περίπτωση) σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Ανάλογα με τη φύση του βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, τη μέθοδο και τις συνθήκες παρασκευής, εκτελούνται κατάλληλες δοκιμές για να ελέγχεται η απουσία μόλυνσης από άλλες ουσίες. Εάν χρησιμοποιούνται συνήθως για κάθε παρτίδα λιγότερες δοκιμές από αυτές που απαιτούνται από την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, οι δοκιμές που πραγματοποιούνται είναι αυστηρές όσον αφορά τη συμμόρφωση με τη μονογραφία. Παρέχονται αποδείξεις ότι το βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις, εάν δοκιμαστεί πλήρως σύμφωνα με τη μονογραφία.
- 5) Υπολειμματική υγρασία
- Κάθε παρτίδα λυόφιλου προϊόντος ή δισκίου ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.
- 6) Όγκος πλήρωσης
- Διενεργούνται κατάλληλες δοκιμές για να καταδείξουν τον ορθό όγκο πλήρωσης.

IIIa.2E3. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία παρασκευής που χρησιμοποιείται για να καθοριστεί το υλικό αναφοράς. Αν έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερα από ένα πρότυπα αναφοράς για κάποια συγκεκριμένη δοκιμή κατά την ανάπτυξη του προϊόντος, παρέχεται ιστορικό διακριβώσεων το οποίο περιγράφει πώς διατηρήθηκε η σχέση μεταξύ των διαφόρων προτύπων.

Αν χρησιμοποιούνται άλλα παρασκευάσματα και πρότυπα αναφοράς από εκείνα της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, επισημαίνονται και περιγράφονται λεπτομερώς.

IIIa.2ΣΤ. Ομοιογένεια των παρτίδων

IIIa.2ΣΤ1. Δραστική ουσία

Για να εξασφαλιστεί ότι η ποιότητα της δραστικής ουσίας είναι ομοιογενής από παρτίδα σε παρτίδα και να αποδειχθεί η συμμόρφωση με τις προδιαγραφές παρέχονται στοιχεία από αντιπροσωπευτικές παρτίδες.

IIIa.2ΣΤ2. Τελικό προϊόν

Για να εξασφαλιστεί ότι η ποιότητα του προϊόντος είναι ομοιογενής από παρτίδα σε παρτίδα και να αποδειχθεί η συμμόρφωση με τις προδιαγραφές παρέχεται πλήρες πρωτόκολλο τριών διαδοχικών παρτίδων αντιπροσωπευτικών της συνήθους παραγωγής.

IIIa.2Z. Δοκιμές σταθερότητας

- 1) Οι δοκιμές σταθερότητας καλύπτουν τη σταθερότητα της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του ή των διαλυτών, αν υπάρχουν. Αν φυλάσσονται δραστικές ουσίες, οι προβλεπόμενες συνθήκες και η διάρκεια φύλαξης καθορίζονται βάσει των στοιχείων σταθερότητας· τα στοιχεία αυτά είναι δυνατόν να λαμβάνονται είτε με δοκιμές των δραστικών ουσιών είτε με κατάλληλες δοκιμές του τελικού προϊόντος.
- 2) Υποβάλλεται περιγραφή των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν για την υποστήριξη της διάρκειας ζωής, των συνιστώμενων συνθηκών φύλαξης και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ζωής που προτείνονται από τον αιτούντα. Οι δοκιμές αυτές είναι πάντα μελέτες πραγματικού χρόνου· πραγματοποιούνται σε τουλάχιστον τρεις αντιπροσωπευτικές παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία και σε προϊόντα τοποθετημένα στον/τους τελικό/-ούς περιέκτη/-ες· στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας που πραγματοποιούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα για το τελικό προϊόν έως το διεκδικούμενο τέλος της διάρκειας ζωής.

- 3) Τα συμπεράσματα περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ζωής κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες φύλαξης. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται κατά τη μελέτη σταθερότητας λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό της κατάλληλης σύνθεσης και των προδιαγραφών έγκρισης κυκλοφορίας, ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση του προϊόντος με τη διεκδικούμενη διάρκεια ζωής.
- 4) Στην περίπτωση προϊόντων που χορηγούνται στις ζωοτροφές, παρέχονται επίσης οι αναγκαίες πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια ζωής του προϊόντος, σε διάφορα στάδια ανάμειξης, όταν αναμειγνύεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες.
- 5) Όταν ένα τελικό προϊόν απαιτεί ανασύσταση πριν από τη χορήγησή του ή χορηγείται σε πόσιμο νερό, απαιτούνται στοιχεία για την προτεινόμενη διάρκεια ζωής του προϊόντος που υποβάλλεται σε ανασύσταση, όπως συνιστάται. Υποβάλλονται στοιχεία προς υποστήριξη της προτεινόμενης διάρκειας ζωής για το προϊόν που υπέστη ανασύσταση.
- 6) Στην περίπτωση περιεκτών πολλαπλών δόσεων, αν χρειάζεται, υποβάλλονται στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που δικαιολογούν τον χρόνο ζωής του προϊόντος μετά το άνοιγμα για πρώτη φορά και ορίζεται προδιαγραφή για τη διάρκεια της χρήσης.
- 7) Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποικοδόμησης, ο αιτών δηλώνει τα εν λόγω προϊόντα και υποδεικνύει μεθόδους ταυτοποίησης και διαδικασίες ελέγχου.
- 8) Τα στοιχεία σταθερότητας που προκύπτουν από συνδυασμένα προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιούνται, εφόσον αιτιολογούνται επαρκώς, για παράγωγα προϊόντα που περιέχουν ένα ή περισσότερα από τα ίδια συστατικά.
- 9) Αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα τυχόν συντηρητικού. Οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των συντηρητικών σε άλλα παρόμοια βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα από τον ίδιο κατασκευαστή ενδέχεται να επαρκούν.

IIIa.2H. Άλλες πληροφορίες

Στον φάκελο είναι δυνατόν να συμπεριλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν καλύπτονται στα μέρη IIIa.2. έως IIIa.2Z.

IIIa.3. Μέρος 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων)

- 1) Κάθε έκθεση μελέτης περιλαμβάνει:
 - α) αντίγραφο του σχεδίου μελέτης (πρωτόκολλο)·
 - β) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική, κατά περίπτωση·
 - γ) περιγραφή των μεθόδων, εργαλείων και υλικών που χρησιμοποιήθηκαν·
 - δ) περιγραφή και αιτιολόγηση του συστήματος δοκιμής·
 - ε) περιγραφή των αποτελεσμάτων που προέκυψαν, με επαρκείς λεπτομέρειες έτσι ώστε να καταστεί δυνατή η κριτική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα·
 - στ) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου απαιτείται·
 - ζ) συζήτηση των αποτελεσμάτων με σχόλια σχετικά με τα επίπεδα των παρατηρηθεισών και μη παρατηρηθεισών επιδράσεων και σχετικά με τυχόν ασυνήθη ευρήματα·
 - η) την επωνυμία του εργαστηρίου·
 - θ) το όνομα του διευθυντή της μελέτης·
 - ι) υπογραφή και ημερομηνία·
 - ια) τον τόπο και το χρονικό διάστημα κατά το οποίο διενεργήθηκε η μελέτη·
 - ιβ) επεξήγηση συντμήσεων και κωδικών, ανεξαρτήτως του αν είναι διεθνώς αποδεκτά ή όχι·
 - ιγ) περιγραφή μαθηματικών και στατιστικών διαδικασιών.

- 2) Είναι δυνατόν να γίνονται αποδεκτές δημοσιευμένες μελέτες, εφόσον περιέχουν επαρκή όγκο στοιχείων και επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να είναι δυνατή η διενέργεια ανεξάρτητης αξιολόγησης. Οι πειραματικές τεχνικές περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες, ώστε να είναι δυνατή η αναπαραγωγή τους, και ο ερευνητής αποδεικνύει την εγκυρότητά τους. Οι περιλήψεις μελετών για τις οποίες δεν διατίθενται λεπτομερείς εκθέσεις δεν γίνονται αποδεκτές ως έγκυρη τεκμηρίωση. Για την κάλυψη ορισμένων απαιτήσεων σχετικά με την ασφάλεια μπορεί να γίνεται παραπομπή στην EPMAR, όταν η ουσία έχει προηγουμένως αξιολογηθεί για τον καθορισμό ΑΟΚ. Όταν γίνεται παραπομπή σε EPMAR δεν είναι αναγκαίο να υποβάλλονται μελέτες που έχουν ήδη αξιολογηθεί στο πλαίσιο της αξιολόγησης των ΑΟΚ· υποβάλλονται μόνο νέες μελέτες οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες για την αξιολόγηση των ΑΟΚ. Αν η οδός έκθεσης (για παράδειγμα, του χρήστη) δεν είναι πανομοιότυπη με την οδό έκθεσης που χρησιμοποιείται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2018/78, ενδέχεται να απαιτούνται νέες μελέτες.

IIIa.3A. Δοκιμές ασφάλειας

- 1) Η τεκμηρίωση ασφάλειας είναι επαρκής για την εκτίμηση:
- α) της πιθανής τοξικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου και κάθε επικίνδυνης ή ανεπιθύμητης επίδρασης που μπορεί να επέλθει υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης στο ζωικό είδος προορισμού·
 - β) των πιθανών κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο κτηνιατρικό φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στο ζώο·
 - γ) των πιθανών κινδύνων για το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.
- 2) Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να απαιτείται να διεξαχθούν μελέτες με τους μεταβολίτες της μητρικής ουσίας εφόσον αυτοί παρουσιάζουν σημασία ως κατάλοιπα.
- 3) Όταν κάποιο έκδοχο χρησιμοποιείται για πρώτη φορά σε κτηνιατρικό φάρμακο ή με νέο μέσο χορήγησης, αυτό θεωρείται ως δραστική ουσία.
- 4) Καλύπτονται όλα τα τμήματα που παρατίθενται στο μέρος IIIa.3A. Ανάλογα με τη φύση του προϊόντος, ορισμένα τμήματα μπορεί να μην είναι σχετικά και οι μελέτες μπορούν να παραλείπονται, όταν αυτό δικαιολογείται.

IIIa.3A1. Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών του:

- α) διεθνής κοινή ονομασία (INN)·
- β) ονοματολογία της Διεθνούς Ένωσης Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας (IUPAC — International Union of Pure and Applied Chemistry)·
- γ) αριθμός κατά CAS — Chemical Abstract Service (Ευρετήριο Χημικών Ουσιών)·
- δ) θεραπευτική, φαρμακολογική και χημική ταξινόμηση·
- ε) συνώνυμα και συντμήσεις·
- στ) συντακτικός τύπος·
- ζ) μοριακός τύπος·
- η) μοριακό βάρος·
- θ) βαθμός καθαρότητας·
- ι) ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμείξεων·
- ια) περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων·
- ιβ) διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας·
- ιγ) διάθλαση του φωτός, οπτική περιστροφή κ.λπ.·
- ιδ) τυποποίηση του προϊόντος.

IIIa.3A2. Φαρμακολογία

- 1) Οι φαρμακολογικές μελέτες είναι θεμελιώδους σημασίας για τη διαλεύκανση των μηχανισμών στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα του κτηνιατρικού φαρμάκου. Γι' αυτόν τον λόγο, περιλαμβάνονται φαρμακολογικές μελέτες που πραγματοποιούνται στα ζωικά είδη προορισμού και, κατά περίπτωση, σε ζωικά είδη εκτός των ειδών προορισμού. Είναι δυνατόν να γίνεται παραπομπή, κατά περίπτωση, στις μελέτες που υποβάλλονται στο μέρος 4 του φακέλου.

- 2) Οι φαρμακολογικές μελέτες μπορούν επίσης να βοηθήσουν στην κατανόηση τοξικολογικών φαινομένων. Αν ένα κτηνιατρικό φάρμακο έχει φαρμακολογικές επιδράσεις που εμφανίζονται απουσία τοξικής αντίδρασης ή σε δόσεις μικρότερες από την τοξική δόση, αυτές οι φαρμακολογικές επιδράσεις λαμβάνονται υπόψη κατά την εκτίμηση της ασφάλειας του κτηνιατρικού φαρμάκου.
- 3) Η τεκμηρίωση ασφάλειας συνοδεύεται πάντοτε από λεπτομερή στοιχεία των φαρμακολογικών μελετών που διεξήχθησαν σε πειραματόζωα και από όλες τις σχετικές πληροφορίες που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών στο ζώο προορισμού.

IIIa.3A2.1. Φαρμακοδυναμική

Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς της δράσης της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών, μαζί με πληροφορίες σχετικά με τις πρωτεύουσες και δευτερεύουσες φαρμακοδυναμικές επιδράσεις που θα βοηθούσαν στην κατανόηση τυχόν δυσμενών επιπτώσεων στις μελέτες επί των ζώων. Αναλυτική αναφορά των φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων που σχετίζονται με το θεραπευτικό αποτέλεσμα παρατίθεται στο μέρος 4A του φακέλου.

IIIa.3A2.2. Φαρμακοκινητική

Υποβάλλονται στοιχεία σχετικά με την τύχη της δραστικής ουσίας και των μεταβολιτών της σε πειραματόζωα, που να καλύπτουν την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση (ΑΚΜΑ). Τα στοιχεία σχετίζονται με τα ευρήματα δόσης/επίδρασης των φαρμακολογικών και τοξικολογικών μελετών, για να καθορίζεται η σωστή έκθεση.

IIIa.3A3. Τοξικολογία

- 1) Η τεκμηρίωση για την τοξικολογία ακολουθεί τις οδηγίες που δημοσιεύτηκαν από τον Οργανισμό σχετικά με τη γενική προσέγγιση για τις δοκιμές και τις οδηγίες για ειδικές μελέτες. Οι οδηγίες αυτές περιλαμβάνουν τοξικολογικά δεδομένα τα οποία απαιτούνται ώστε να καταδειχθεί η ασφάλεια του χρήστη, καθώς και την αξιολόγηση των δυσμενών επιδράσεων στα ζώα προορισμού και στο περιβάλλον.
- 2) Οι μελέτες τοξικότητας διεξάγονται με την/τις δραστική/-ές ουσία/-ες, και όχι με το τυποποιημένο προϊόν, εκτός αν απαιτείται ειδικά κάτι διαφορετικό.
- 3) Οι μελέτες σε ζώα διεξάγονται σε αναγνωρισμένα στελέχη πειραματόζωων για τα οποία υπάρχουν διαθέσιμα (κατά προτίμηση) ιστορικά δεδομένα.

IIIa.3A3.1. Τοξικότητα εφάπαξ δόσης

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

- α) οι πιθανές επιδράσεις από οξεία υπερδοσολόγηση στο είδος προορισμού,
- β) οι πιθανές επιδράσεις εκ λάθους χορήγησης στον άνθρωπο·
- γ) οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων.

Οι μελέτες τοξικότητας εφάπαξ δόσης καταδεικνύουν τα αποτελέσματα οξείας τοξικότητας της ουσίας και τη χρονική πορεία εμφάνισης και υποχώρησής τους.

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

IIIa.3A3.2. Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

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

Κανονικά είναι αρκετή μία μελέτη τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων σε ένα είδος πειραματόζωου. Η μελέτη αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με μελέτη πραγματοποιούμενη στο ζώο για το οποίο προορίζεται η ουσία. Η συχνότητα και η οδός χορήγησης όπως και η διάρκεια της μελέτης επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσης και/ή την έκθεση του χρήστη. Ο αιτών δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των μελετών και των επιλεγόμενων δοσολογιών.

IIIa.3A3.3. Ανοχή στο ζωικό είδος προορισμού

Παρέχεται σύνοψη τυχόν ενδείξεων δυσανεξίας που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια μελετών που πραγματοποιήθηκαν, συνήθως με την τελική τυποποίηση, στα ζωικά είδη προορισμού σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του μέρους IIIa.4A4. (Ασφάλεια των ζώων προορισμού). Επισημαίνονται οι εν λόγω μελέτες, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα ζωικά είδη καθώς και οι φυλές των ζώων. Επίσης περιγράφονται λεπτομερώς τυχόν μη αναμενόμενες φυσιολογικές αλλαγές. Οι πλήρεις εκθέσεις αυτών των μελετών περιλαμβάνονται στο μέρος 4 του φακέλου.

IIIa.3A3.4. Τοξικότητα κατά την αναπαραγωγή συμπεριλαμβανομένης της τοξικότητας κατά την ανάπτυξη

1) Μελέτη των επιδράσεων στην αναπαραγωγή

Για προϊόντα που προορίζονται για χρήση σε ζώα αναπαραγωγής, υποβάλλονται μελέτες ασφάλειας για την αναπαραγωγή σύμφωνα με τη VICH GL43. Δεν αναμένονται μελέτες τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή σε πειραματόζωα για την εκτίμηση των επιδράσεων στον χρήστη.

2) Μελέτη τοξικότητας για την ανάπτυξη

Για την εκτίμηση των επιδράσεων στα ζωικά είδη προορισμού, δεν απαιτούνται μελέτες τοξικότητας για προϊόντα που προορίζονται αποκλειστικά για χρήση σε ζώα εκτός των ζώων αναπαραγωγής. Για άλλα προϊόντα, πραγματοποιείται μελέτη της τοξικότητας κατά την ανάπτυξη σε τουλάχιστον ένα ζωικό είδος το οποίο μπορεί να είναι το είδος προορισμού.

Για την αξιολόγηση της ασφάλειας του χρήστη, πραγματοποιούνται οι συνήθεις δοκιμές τοξικότητας κατά την ανάπτυξη σύμφωνα με τις συνήθεις δοκιμές βάσει των καθορισμένων οδηγιών [μεταξύ των οποίων η VICH GL32 και οι κατευθυντήριες γραμμές δοκιμών του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ)] σε όλες τις περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να αναμένεται σημαντική έκθεση του χρήστη.

IIIa.3A3.5. Γονιδιοτοξικότητα

Πραγματοποιούνται δοκιμές για γονιδιοτοξικό δυναμικό, εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία, με στόχο να αποκαλυφθούν αλλαγές τις οποίες μπορεί να προκαλέσει μια ουσία στο γενετικό υλικό των κυττάρων. Κάθε ουσία που προορίζεται να συμπεριληφθεί για πρώτη φορά σε κτηνιατρικό φάρμακο εκτιμάται όσον αφορά τις γονιδιοτοξικές ιδιότητες.

Συνήθως στη/στις δραστική/-ές ουσία/-ες πραγματοποιείται μια κανονική σειρά δοκιμών γονιδιοτοξικότητας σύμφωνα με τις συνήθεις δοκιμές βάσει των καθορισμένων οδηγιών (μεταξύ των οποίων η VICH GL23 και οι κατευθυντήριες γραμμές δοκιμών του ΟΟΣΑ).

IIIa.3A3.6. Καρκινογένεση

Στην απόφαση σχετικά με το αν απαιτείται δοκιμή καρκινογένεσης λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα των δοκιμών γονιδιοτοξικότητας, οι σχέσεις δομής-δραστηκότητας και τα ευρήματα των δοκιμών τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων που μπορεί να καταδεικνύουν την πιθανότητα υπερπλαστικών/νεοπλασματικών αλλοιώσεων.

Εξετάζεται κάθε γνωστή εξειδίκευση του μηχανισμού τοξικότητας σε σχέση με τα ζωικά είδη, καθώς και κάθε διαφορά στον μεταβολισμό μεταξύ των ειδών δοκιμής, των ζωικών ειδών προορισμού και του ανθρώπου.

Δοκιμές καρκινογένεσης πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις συνήθεις δοκιμές βάσει των καθορισμένων οδηγιών (μεταξύ των οποίων η VICH GL28 και οι κατευθυντήριες γραμμές δοκιμών του ΟΟΣΑ).

IIIa.3A3.7. Εξαιρέσεις

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

- α) με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης, αναμένεται κατάποση του κτηνιατρικού φαρμάκου από το ζώο, ή
- β) με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης, αναμένεται έκθεση του χρήστη του κτηνιατρικού φαρμάκου από το στόμα.

IIIa.3A4. Άλλες απαιτήσεις

IIIa.3A4.1. Ειδικές μελέτες

Για ειδικές ομάδες ουσιών ή εάν οι επιδράσεις που παρατηρούνται κατά τη διεξαγωγή μελετών επανειλημμένων δόσεων σε ζώα περιλαμβάνουν αλλαγές ενδεικτικές, για παράδειγμα, ανοσογονικότητας, ανοσοτοξικότητας, νευροτοξικότητας ή ενδοκρινικής δυσλειτουργίας, απαιτούνται περαιτέρω δοκιμές, για παράδειγμα μελέτες ευαισθητοποίησης ή δοκιμές καθυστερημένης νευροτοξικότητας. Ανάλογα με τη φύση του προϊόντος, μπορεί να χρειάζεται η διεξαγωγή επιπρόσθετων μελετών για την αξιολόγηση του βασικού μηχανισμού της τοξικής επίδρασης ή της ερεθιστικής ικανότητας.

Για προϊόντα στα οποία ενδέχεται να υπάρχει έκθεση μέσω του δέρματος και των ματιών, υποβάλλονται μελέτες ερεθισμού και ευαισθητοποίησης. Αυτές οι μελέτες διεξάγονται συνήθως με την τελική τυποποίηση.

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

IIIa.3A4.2. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους

Παρέχονται πληροφορίες ως προς το εάν οι φαρμακολογικές δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμάκου χρησιμοποιούνται ως φάρμακα στη θεραπεία ανθρώπων· σε αυτήν την περίπτωση, συγκεντρώνονται από δημοσιευμένες μελέτες-όλες οι επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί (συμπεριλαμβανομένων και των ανεπιθύμητων ενεργειών) στους ανθρώπους και οι αιτίες τους, στον βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικές για την αξιολόγηση της ασφάλειας του κτηνιατρικού φαρμάκου· τα συστατικά των κτηνιατρικών φαρμάκων που δεν χρησιμοποιούνται τα ίδια ή δεν χρησιμοποιούνται πλέον ως φάρμακα για θεραπεία ανθρώπων για λόγους ασφάλειας αναφέρονται αν διατίθενται στο κοινό.

IIIa.3A4.3. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τους ανθρώπους

Οι απαιτήσεις υποβολής στοιχείων που αναφέρονται σε αυτό το σημείο σχετίζονται με αντιμικροβιακές ουσίες και ενδέχεται να μην εφαρμόζονται σε άλλους τύπους αντιμικροβιακών (συγκεκριμένα σε αντιικά, αντιμυκητιασικά και αντιπρωτοζωικά)· για ουσίες εκτός των αντιβακτηριακών για τις οποίες είναι αποδεδειγμένη η ύπαρξη μικροβιακής ανοχής, είναι δυνατόν να τηρούνται οι ίδιες απαιτήσεις, κατά περίπτωση.

Είναι αναγκαίο να υποβάλλονται στοιχεία σχετικά με τη δυναμική εμφάνιση ανθεκτικών βακτηριδίων ή καθοριστικών παραγόντων ανοχής που έχουν σημασία για την ανθρώπινη υγεία και σχετίζονται με τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων. Ο μηχανισμός ανάπτυξης και επιλογής τέτοιου είδους ανοχής είναι ιδιαίτερα σημαντικός από την άποψη αυτή. Εάν χρειάζεται, προτείνονται μέτρα για τον περιορισμό της ανάπτυξης ανοχής που μπορεί να προκύψει από την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Τα στοιχεία που αφορούν την ανοχή και σχετίζονται με την κλινική χρήση του προϊόντος στα ζώα προορισμού εξετάζονται σύμφωνα με το μέρος IIIa.4A2. Εάν χρειάζεται, παρατίθεται παραπομπή στα στοιχεία που ορίζονται στο μέρος IIIa.4A2.

- 1) Όσον αφορά τα ζώα παραγωγής τροφίμων, η αξιολόγηση κινδύνου εξετάζει:
 - α) τον προσδιορισμό των ανθεκτικών βακτηρίων ή των καθοριστικών παραγόντων ανοχής που θα μπορούσαν να σχετίζονται με ανθρώπινη νόσο (ζωονοσογόνα βακτήρια και συμβιωτικά βακτήρια) και επιλέγονται μέσω της χρήσης του αντιμικροβιακού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα προορισμού (προσδιορισμός επικινδυνότητας)·
 - β) την πιθανότητα ελευθέρωσης του ή των προσδιορισθέντων κινδύνων από το ζωικό είδος προορισμού ως αποτέλεσμα της χρήσης του υπό εξέταση κτηνιατρικού φαρμάκου·
 - γ) την πιθανότητα επακόλουθης έκθεσης του ανθρώπου στον ή στους προσδιορισθέντες κινδύνους μέσω της τροφικής οδού ή με άμεση επαφή και τις συνεπακόλουθες συνέπειες (δυσμενείς επιδράσεις) για την ανθρώπινη υγεία. Διατίθενται οδηγίες στη VICH GL27 και στις κατευθυντήριες γραμμές της ΕΕ.
- 2) Όσον αφορά τα ζώα συντροφιάς, η εκτίμηση του κινδύνου για την ανθρώπινη ή τη δημόσια υγεία εξετάζει:
 - α) τον προσδιορισμό των ανθεκτικών βακτηρίων ή των καθοριστικών παραγόντων ανοχής που θα μπορούσαν να σχετίζονται με ανθρώπινη νόσο και επιλέγονται μέσω της χρήσης του αντιμικροβιακού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα προορισμού·
 - β) εκτίμηση της έκθεσης των ζωικών ειδών προορισμού σε ζωονοσογόνα βακτήρια και συμβιωτικά βακτήρια βάσει των συνθηκών χρήσης του υπό εξέταση κτηνιατρικού φαρμάκου·

γ) την επακόλουθη έκθεση του ανθρώπου στη μικροβιακή αντοχή και τις συνεπακόλουθες συνέπειες για την ανθρώπινη υγεία.

3) Εξετάζεται η μικροβιακή αντοχή στο περιβάλλον.

IIIa.3A5. Ασφάλεια του χρήστη

Το τμήμα σχετικά με την ασφάλεια του χρήστη περιλαμβάνει αξιολόγηση των επιδράσεων που διαπιστώθηκαν στα μέρη IIIa.3A. έως IIIa.3A4. και τις συσχετίζει με το είδος και τον βαθμό έκθεσης των ανθρώπων στο προϊόν με στόχο τη διατύπωση των κατάλληλων προειδοποιήσεων για τον χρήστη και άλλων μέτρων διαχείρισης του κινδύνου.

Η ασφάλεια του χρήστη εξετάζεται σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της CVMP.

IIIa.3A6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

IIIa.3A6.1. Αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία δεν περιέχουν ή δεν αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς

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

2) Αυτή η αξιολόγηση αποτελείται από δύο φάσεις: Η πρώτη φάση της αξιολόγησης πραγματοποιείται πάντα. Τα αναλυτικά στοιχεία της αξιολόγησης παρέχονται σύμφωνα με οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός. Επισημαίνονται η δυνητική έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν και το επίπεδο κινδύνου που συνδέεται με τυχόν έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη ιδίως τα ακόλουθα θέματα:

α) τα ζωικά είδη προορισμού και το προτεινόμενο σχήμα χρήσης·

β) τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στα περιβαλλοντικά συστήματα·

γ) την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών ουσιών ή των σχετικών μεταβολιτών του στο περιβάλλον από τα υποβλήθοντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα· την ανθεκτικότητα στις απεκκρίσεις αυτές·

δ) τη διάθεση μη χρησιμοποιηθέντων κτηνιατρικών φαρμάκων ή άλλων αποβλήτων.

3) Στη δεύτερη φάση, πραγματοποιείται περαιτέρω ειδική διερεύνηση της τύχης και των επιδράσεων του προϊόντος σε ειδικά οικοσυστήματα, σύμφωνα με οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός. Λαμβάνεται υπόψη ο βαθμός έκθεσης του προϊόντος στο περιβάλλον και οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές και/ή τοξικολογικές ιδιότητες της/των εν λόγω ουσίας/-ών, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών σε περίπτωση εμφανούς κινδύνου, που προέκυψαν κατά τη διεξαγωγή άλλων δοκιμών και αναλύσεων που απαιτούνται από τον παρόντα κανονισμό.

Για προϊόντα που προορίζονται για ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, οι ανθεκτικές, βιοσυσσωρευόμενες και τοξικές (ABT) ή οι άκρως ανθεκτικές και άκρως βιοσυσσωρευόμενες (αΑαB) ουσίες ταξινομούνται σύμφωνα με τα κριτήρια στο παράρτημα XIII του κανονισμού REACH και αξιολογούνται σύμφωνα με τις οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός για την αξιολόγηση ουσιών ABT και αΑαB σε κτηνιατρικά φάρμακα.

IIIa.3A6.2. Αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων από κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς

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

2) Οι πιθανές δυσμενείς επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον, οι οποίες μπορεί να προκαλούνται άμεσα ή έμμεσα μέσω μεταφοράς γενετικού υλικού από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ) σε άλλους οργανισμούς ή προκύπτουν από γενετικές τροποποιήσεις, αξιολογούνται με ακρίβεια για κάθε μεμονωμένη περίπτωση. Σκοπός αυτής της αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου είναι ο προσδιορισμός και η αξιολόγηση πιθανών άμεσων και έμμεσων, ταχυφανών ή οψιφανών δυσμενών επιδράσεων των ΓΤΟ στην ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον (συμπεριλαμβανομένων φυτών και ζώων) και διεξάγεται σύμφωνα με τις αρχές του παραρτήματος II της οδηγίας 2001/18/ΕΚ.

IIIa.3B. Μελέτες καταλοίπων

- 1) Για τους σκοπούς του παρόντος σημείου, ισχύουν οι ορισμοί του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009.
- 2) Ο σκοπός της μελέτης της απομάκρυνσης των καταλοίπων από εδώδιμους ιστούς ή τα αυγά, το γάλα και το μέλι (το κερύ, ανάλογα με την περίπτωση) που προέρχονται από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή είναι να προσδιορισθεί υπό ποιες συνθήκες και σε ποιον βαθμό παραμένουν κατάλοιπα στα τρόφιμα που παράγονται από αυτά τα ζώα. Επιπλέον, οι μελέτες καθιστούν δυνατό τον καθορισμό του χρόνου αναμονής.
- 3) Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε ζώα παραγωγής τροφίμων, η τεκμηρίωση ως προς τα κατάλοιπα παρουσιάζει:
 - α) σε ποιον βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του παραμένουν στους βρώσιμους ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στο γάλα, στα αυγά και/ή στο μέλι (στο κερύ, ανάλογα με την περίπτωση) που προέρχονται από αυτό·
 - β) ότι για την εξάλειψη κάθε κινδύνου για την υγεία του καταναλωτή τροφίμων, προερχομένων από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή, είναι δυνατόν να καθορισθούν ρεαλιστικοί χρόνοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στο πλαίσιο των εφαρμοζόμενων στην πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων·
 - γ) ότι η/οι αναλυτική/-ές μέθοδος/-οι που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη απομάκρυνσης των καταλοίπων είναι επαρκώς επικυρωμένη/-ες ώστε να παρέχει/-ουν την αναγκαία εγγύηση ότι τα στοιχεία καταλοίπων που υποβάλλονται είναι κατάλληλα ως βάση για την τεκμηρίωση του χρόνου αναμονής.

IIIa.3B1. Ταυτοποίηση του φαρμάκου

Το/τα κτηνιατρικό/-ά φάρμακο/-α που χρησιμοποιείται/-ούνται στη δοκιμή ταυτοποιείται/-ούνται με βάση:

- α) τη σύνθεση·
- β) τα φυσικά και χημικά (ισχύς και καθαρότητα) αποτελέσματα των δοκιμών για τη/τις σχετική/-ές παρτίδα/-ες·
- γ) την ταυτοποίηση παρτίδας.

IIIa.3B2. Απομάκρυνση των καταλοίπων

- 1) Σκοπός των μελετών αυτών, που μετρούν τον ρυθμό με τον οποίο τα κατάλοιπα απομακρύνονται από το ζώο προορισμού μετά την τελευταία χορήγηση του φαρμάκου, είναι να καταστήσει δυνατό τον καθορισμό των χρόνων αναμονής, ώστε να εξασφαλίζεται ότι δεν παραμένουν κατάλοιπα τα οποία μπορεί να αποτελούν κίνδυνο για τους καταναλωτές στα τρόφιμα που προέρχονται από ζώα τα οποία υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή.
- 2) Αναφέρεται η εκάστοτε κατάσταση των ανώτατων ορίων καταλοίπων για τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου στο σχετικό ζωικό είδος προορισμού.
- 3) Τα επίπεδα των καταλοίπων που παραμένουν προσδιορίζονται σε επαρκές πλήθος χρονικών σημείων αφότου τα ζώα της μελέτης έλαβαν την τελική δόση του κτηνιατρικού φαρμάκου. Οι μελέτες σε θηλαστικά και πτηνά διενεργούνται σύμφωνα με τη VICH GL48 και άλλες σχετικές κατευθυντήριες γραμμές. Οι μελέτες καταλοίπων στο μέλι διενεργούνται σύμφωνα με τη VICH GL56 και οι μελέτες καταλοίπων στα υδρόβια ζώα σύμφωνα με τη VICH GL57.
- 4) Βάσει της αξιολόγησης εξετάζεται το σκεπτικό του προτεινόμενου χρόνου αναμονής.

IIIa.3B3. Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων

- 1) Η/οι μελέτη/-ες απομάκρυνσης καταλοίπων, η/οι αναλυτική/-ές μέθοδος/-οι και η επικύρωσή της/τους πραγματοποιούνται σύμφωνα με τη VICH GL49.
- 2) Η καταλληλότητα της προτεινόμενης αναλυτικής μεθόδου εκτιμάται σε σχέση με το επίπεδο των επιστημονικών και τεχνικών γνώσεων κατά τη στιγμή υποβολής της αίτησης.

IIIa.4. Μέρος 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές)**IIIa.4A. Προκλινικές μελέτες**

Στόχος των προκλινικών μελετών είναι να διερευνούν την ασφάλεια των ζώων προορισμού και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος και απαιτούνται για να προσδιορισθούν η φαρμακολογική δραστηριότητα, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες, η δόση και τα ενδιάμεσα των δόσεων χρονικά διαστήματα, η αντοχή (κατά περίπτωση) και η ανοχή του φαρμάκου από το ζώο προορισμού.

IIIa.4A1. Φαρμακολογία**IIIa.4A1.1. Φαρμακοδυναμική**

- 1) Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών που περιέχονται στο κτηνιατρικό φάρμακο προσδιορίζονται.
- 2) Περιγράφονται επαρκώς ο τρόπος δράσης και οι φαρμακολογικές ενέργειες στις οποίες βασίζεται στην πράξη η συνιστώμενη εφαρμογή, συμπεριλαμβανομένων των δευτερευουσών επιδράσεων (αν υπάρχουν). Γενικώς, ερευνώνται οι επιδράσεις στις κύριες λειτουργίες του σώματος. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοτική μορφή (με χρήση, για παράδειγμα, καμπυλών δόσης-επίδρασης, καμπυλών χρόνου-επίδρασης κ.λπ.) και, αν είναι δυνατόν, σε σύγκριση με κάποια ουσία της οποίας η δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή. Εάν μια δραστική ουσία παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη δραστηριότητα, η διαφορά καταδεικνύεται και αποδεικνύεται ότι είναι στατιστικώς σημαντική.
- 3) Ερευνάται κάθε επίδραση των άλλων χαρακτηριστικών των προϊόντων (όπως ο τρόπος χορήγησης ή η σύνθεση) σχετικά με τη φαρμακολογική δραστηριότητα της δραστικής ουσίας.
- 4) Οι πειραματικές τεχνικές, εκτός και αν είναι τυποποιημένες διαδικασίες, περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται και η εγκυρότητά τους πρέπει να προσδιορίζεται. Τα πειραματικά αποτελέσματα παρατίθενται με σαφή τρόπο και παρουσιάζεται το αποτέλεσμα τυχόν στατιστικών συγκρίσεων.
- 5) Εκτός αν υπάρχει επαρκής αιτιολόγηση, διερευνάται επίσης κάθε ποσοτική τροποποίηση αποκρίσεων που προκύπτουν από επαναλαμβανόμενη χορήγηση της ουσίας.

IIIa.4A1.2. Φαρμακοκινητική

- 1) Απαιτούνται βασικά φαρμακοκινητικά στοιχεία σχετικά με τη δραστική ουσία στο πλαίσιο της εκτίμησης της ασφάλειας των ζώων προορισμού και αποτελεσματικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου στο ζώο προορισμού, ειδικότερα αν πρόκειται για νέα ουσία ή σύνθεση.
- 2) Οι στόχοι των φαρμακοκινητικών μελετών στα ζωικά είδη προορισμού μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κύριους τομείς:
 - α) περιγραφή των βασικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών (συγκεκριμένα της απορρόφησης, της κατανομής, του μεταβολισμού και της απέκκρισης) της δραστικής ουσίας στη σύνθεση·
 - β) διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ δοσολογίας, συγκέντρωσης στο πλάσμα και στους ιστούς σε συνάρτηση με τον χρόνο και φαρμακολογικών, θεραπευτικών ή τοξικών επιδράσεων·
 - γ) αν χρειάζεται, σύγκριση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων μεταξύ διαφόρων ζωικών ειδών προορισμού και διερεύνηση πιθανών διαφορών μεταξύ των ζωικών ειδών που έχουν αντίκτυπο στην ασφάλεια του ζώου προορισμού και στην αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου·
 - δ) αν χρειάζεται, σύγκριση της βιοδιαθεσιμότητας για να υποστηριχθεί η σύνδεση πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για διαφορετικά προϊόντα, φαρμακοτεχνικές μορφές, περιεκτικότητες ή οδούς χορήγησης ή για να συγκριθεί ο αντίκτυπος των μεταβολών στην παρασκευή ή στη σύνθεση, περιλαμβανομένων τυποποιήσεων πιλοτικής κλίμακας και τελικών τυποποιήσεων.
- 3) Στα ζωικά είδη προορισμού, οι φαρμακοκινητικές μελέτες είναι κατά κανόνα αναγκαίες ως συμπλήρωμα στις φαρμακοδυναμικές μελέτες για την υποστήριξη του καθορισμού ασφαλών και αποτελεσματικών δοσολογικών σχημάτων (οδός και σημείο χορήγησης, δόση, ενδιάμεσα των δόσεων χρονικά διαστήματα, αριθμός χορηγήσεων κ.λπ.). Επιπρόσθετες φαρμακοκινητικές μελέτες απαιτούνται ενδεχομένως για τη θέσπιση δοσολογικών σχημάτων ανάλογα με συγκεκριμένες μεταβλητές του πληθυσμού.

- 4) Εάν έχουν υποβληθεί φαρμακοκινητικές μελέτες στο μέρος 3 του φακέλου, μπορεί να γίνεται παραπομπή στις εν λόγω μελέτες.
- 5) Για σταθερούς συνδυασμούς, βλέπε τμήμα IV.

IIIa.4A2. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τα ζώα

- 1) Για τα σχετικά βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα (για παράδειγμα ουσίες με αντιμικροβιακή και αντιπαρασιτική δράση) παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την υφιστάμενη ανοχή (αν υπάρχει) και την πιθανή εμφάνιση ανοχής με κλινική σπουδαιότητα για τη διεκδικούμενη ένδειξη στο ζωικό είδος προορισμού. Αν είναι δυνατόν, παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς ανοχής, τη μοριακή γενετική βάση ανοχής και τον ρυθμό μεταφοράς καθοριστικών παραγόντων ανοχής. Όποτε κρίνεται σκόπιμο παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τη συνανοχή και τη διασταυρούμενη ανοχή. Ο αιτών προτείνει μέτρα για τον περιορισμό της ανάπτυξης ανοχής από οργανισμούς με κλινική σπουδαιότητα για την προβλεπόμενη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.
- 2) Η ανθεκτικότητα σε σχέση με κινδύνους για τους ανθρώπους εξετάζεται στο μέρος 3 του φακέλου. Κατά περίπτωση, παρατίθεται παραπομπή στα στοιχεία που ορίζονται στο μέρος 3 του φακέλου.

IIIa.4A3. Προσδιορισμός και επιβεβαίωση δόσης

- 1) Παρέχονται κατάλληλα στοιχεία που αιτιολογούν την προτεινόμενη δόση, τα ενδιάμεσα των δόσεων χρονικά διαστήματα, τη διάρκεια της θεραπείας και τυχόν διάστημα που μεσολαβεί μέχρι την επανάληψη της θεραπείας.
- 2) Για μελέτες που διεξάγονται σε πραγματικές συνθήκες παρέχονται σχετικές πληροφορίες όπως περιγράφεται στο μέρος σχετικά με τις κλινικές δοκιμές.

IIIa.4A4. Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού

- 1) Η τοπική ανοχή και η ανοχή από τον οργανισμό του κτηνιατρικού φαρμάκου ερευνώνται στα ζωικά είδη προορισμού. Στόχος των μελετών ασφάλειας στα ζώα προορισμού είναι ο χαρακτηρισμός των ενδείξεων δυσανεξίας και ο καθορισμός επαρκούς περιθωρίου ασφάλειας κατά τη χρήση της/των συνιστώμενης/-ων οδού/-ών χορήγησης. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την αύξηση της θεραπευτικής δόσης και/ή της διάρκειας της θεραπείας.
- 2) Η έκθεση ή οι εκθέσεις μελέτης περιέχουν λεπτομερή στοιχεία για όλες τις αναμενόμενες φαρμακολογικές επιδράσεις και όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι μελέτες ασφάλειας στα ζώα προορισμού διενεργούνται σύμφωνα με τις οδηγίες της VICH και σχετικές οδηγίες που δημοσιεύονται από τον Οργανισμό. Πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια στα ζωικά είδη προορισμού είναι δυνατόν να παρέχονται επίσης από άλλες προκλινικές και κλινικές μελέτες, σε συνδυασμό με σχετικές πληροφορίες από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία.

IIIa.4B. Κλινικές δοκιμές

IIIa.4B1. Γενικές αρχές

- 1) Για τον σχεδιασμό και τη διενέργεια των κλινικών δοκιμών, καθώς και την υποβολή των σχετικών εκθέσεων λαμβάνονται υπόψη οι οδηγίες της VICH και σχετικές οδηγίες που δημοσιεύονται από τον Οργανισμό. Στοιχεία που προέρχονται από κλινικές δοκιμές που διενεργούνται εκτός της Ένωσης μπορούν να λαμβάνονται υπόψη για την αξιολόγηση μιας αίτησης για άδεια κυκλοφορίας, μόνον εάν τα δεδομένα είναι επαρκώς αντιπροσωπευτικά της κατάστασης της Ένωσης.
- 2) Τα πειραματικά στοιχεία, όπως διερευνητικές/πilotικές δοκιμές ή αποτελέσματα από μη πειραματικές προσεγγίσεις, επαληθεύονται με δεδομένα που λαμβάνονται κάτω από φυσικές συνθήκες, εκτός αν αιτιολογούνται με άλλον τρόπο.
- 3) Σκοπός των κλινικών δοκιμών είναι να εξετάζουν, σε πραγματικές συνθήκες, την ασφάλεια των ζώων προορισμού και την αποτελεσματικότητα ενός κτηνιατρικού φαρμάκου υπό κανονικές συνθήκες ζωοτεχνίας και/ή ως μέρος της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής. Καταδεικνύουν την επίδραση του κτηνιατρικού φαρμάκου μετά τη χορήγηση της συνιστώμενης δοσολογίας στο ζωικό είδος προορισμού μέσω της προτεινόμενης οδού ή οδών χορήγησης. Σκοπός του σχεδιασμού των δοκιμών είναι να υποστηρίξει τις ενδείξεις και να λαμβάνει υπόψη τις αντενδείξεις ανάλογα με το είδος, την ηλικία, τη φυλή και το φύλο, τις κατευθύνσεις όσον αφορά τις χρήσεις του κτηνιατρικού φαρμάκου, καθώς και κάθε τυχόν ανεπιθύμητη ενέργεια που μπορεί αυτό να έχει.
- 4) Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές διεξάγονται σύμφωνα με αναλυτικό πρωτόκολλο δοκιμών. Για συνθέσεις που προορίζονται για χρήση σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές στην Ένωση, στην επισήμανση αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση “μόνο για χρήση σε κτηνιατρική κλινική δοκιμή”.

- 5) Εκτός αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση, οι κλινικές δοκιμές εκτελούνται σε ζώα-μάρτυρες (ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές). Τα αποτελέσματα αποτελεσματικότητας που προκύπτουν με το νέο προϊόν συγκρίνονται με τα αποτελέσματα δοκιμών από ζωικά είδη προορισμού τα οποία έχουν λάβει κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση, με αποδεδειγμένο αποδεκτό επίπεδο αποτελεσματικότητας, το οποίο έχει εγκριθεί για την προτεινόμενη ένδειξη ή ενδείξεις προς χρήση στα ίδια ζωικά είδη προορισμού, ή εικονικό φάρμακο (placebo), ή δεν είχαν θεραπευτική αγωγή. Όλα τα αποτελέσματα που προκύπτουν, θετικά ή αρνητικά, αναφέρονται.
- 6) Στον σχεδιασμό του πρωτοκόλλου, στην ανάλυση και στην αξιολόγηση των κλινικών δοκιμών, χρησιμοποιούνται εγκεκριμένες στατιστικές αρχές σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση.

IIIa.4B2. Τεκμηρίωση

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

IIIa.4B2.1. Αποτελέσματα προκλινικών μελετών

Εφόσον είναι δυνατόν, δίνονται στοιχεία για τα αποτελέσματα:

- α) των δοκιμών που καταδεικνύουν τη φαρμακολογική δραστηριότητα·
- β) των δοκιμών που καταδεικνύουν τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα·
- γ) των δοκιμών που καταδεικνύουν τα κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά·
- δ) των δοκιμών που καταδεικνύουν την ασφάλεια των ζώων προορισμού·
- ε) των δοκιμών για τον προσδιορισμό και την επιβεβαίωση της δόσης (συμπεριλαμβανομένων του διαστήματος μεταξύ των δόσεων, της διάρκειας της θεραπείας και τυχόν διαστήματος που μεσολαβεί μέχρι την επανάληψη της θεραπείας)·
- στ) των δοκιμών και διερευνήσεων σχετικά με ανθεκτικότητα, κατά περίπτωση.

Σε περίπτωση που κατά την πορεία των δοκιμασιών σημειωθούν μη αναμενόμενα αποτελέσματα, τα αποτελέσματα αυτά εξηγούνται επαρκώς. Επιπλέον, σε όλες τις εκθέσεις προκλινικών μελετών, παρέχονται τα ακόλουθα αναλυτικά στοιχεία:

- α) μια περίληψη·
- β) ένα πρωτόκολλο μελέτης·
- γ) αναλυτική περιγραφή των στόχων, του σχεδιασμού και της διεξαγωγής που περιλαμβάνει τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους, τα όργανα και τα υλικά, τα λεπτομερή στοιχεία για το είδος, την ηλικία, το βάρος, το φύλο, τον αριθμό, τη φυλή ή το γένος, την ταυτοποίηση των ζώων, τη δόση, την οδό χορήγησης και το δοσολογικό σχήμα·
- δ) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων·
- ε) αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, που οδηγούν σε συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμάκου στο ζώο προορισμού.

Οποιαδήποτε παράλειψη αυτών των στοιχείων αιτιολογείται.

IIIa.4B2.2. Αποτελέσματα κλινικών μελετών

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

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

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

- α) τον αριθμό των μαρτύρων και των ζώων της μελέτης που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή είτε ξεχωριστά είτε συλλογικά, κατανεμημένων ανάλογα με το είδος, τη φυλή ή το γένος, την ηλικία και το φύλο·
- β) τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις μελέτες και τους λόγους για την απόσυρση αυτή·

- γ) στην περίπτωση ζώνων-μαρτύρων, αν:
- δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή·
 - έλαβαν εικονικό φάρμακο·
 - έλαβαν άλλο κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση, με αποδεδειγμένο αποδεκτό επίπεδο αποτελεσματικότητας, και έχει εγκριθεί για την προτεινόμενη ένδειξη ή ενδείξεις προς χρήση στα ίδια ζωικά είδη προορισμού· ή
 - έλαβαν την ίδια δραστική ουσία που ευρίσκεται υπό έρευνα σε διαφορετική σύνθεση ή με διαφορετική οδό χορήγησης·
- δ) τη συχνότητα των παρατηρηθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών·
- ε) παρατηρήσεις όσον αφορά την επίδραση στην επίδοση του ζώου, εάν υπάρχουν·
- στ) στοιχεία σχετικά με ζώα της μελέτης 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) στατιστική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων.

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

ΤΜΗΜΑ ΙΙΙβ

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Οι ακόλουθες απαιτήσεις ισχύουν για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα όπως ορίζονται στο άρθρο 4 παράγραφος 5, εξαιρουμένων αυτών που ορίζονται διαφορετικά στο τμήμα IV.

ΙΙΙβ.1. **Μέρος 1: Περίληψη του φακέλου**

Βλέπε τμήμα I.

ΙΙΙβ.2. **Μέρος 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες)**

ΙΙΙβ.2.Α. **Περιγραφή προϊόντος**

ΙΙΙβ.2Α1. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**

- Ως ποιοτική σύνθεση όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου νοούνται ο καθορισμός ή η περιγραφή:
 - της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών·
 - των συστατικών των ανοσοενισχυτικών·
 - του ή των συστατικών άλλων εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών, των σταθεροποιητών, των χρωστικών ουσιών, των βελτιωτικών γεύσεως, των αρωματικών ουσιών, των ιχνηθετών κ.λπ.·
 - των συνοδευτικών διαλυτών ανασύστασης.
- Τα στοιχεία στο σημείο 1 συνοδεύονται από κάθε σχετικό στοιχείο όσον αφορά τη στοιχειώδη συσκευασία και, εάν υπάρχει, όσον αφορά την εξωτερική συσκευασία και, κατά περίπτωση, τον τρόπο κλεισίματός της καθώς και από λεπτομέρειες για τις συσκευές με τις οποίες θα χρησιμοποιείται ή θα χορηγείται το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο και οι οποίες συσκευές θα παρέχονται με το φάρμακο. Εάν οι συσκευές δεν παρέχονται μαζί με το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο, παρέχονται σχετικές πληροφορίες όσον αφορά τη συσκευή, εάν χρειάζεται για την αξιολόγηση του προϊόντος.
- Ως συνήθης ορολογία που πρέπει να χρησιμοποιείται για την περιγραφή των συστατικών των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, με την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 8, νοείται:

- α) για τις ουσίες που εμφανίζονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή, αν δεν υπάρχουν σε αυτήν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο κύριος τίτλος της σχετικής μονογραφίας, ο οποίος είναι υποχρεωτικός για όλες αυτές τις ουσίες, με παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία·
- β) για τις άλλες ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία που υποδεικνύεται από τον ΠΟΥ και η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εάν δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μία δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάστηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια·
- γ) για τις χρωστικές ουσίες, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό “Ε” που τους έχει αποδοθεί σύμφωνα με την οδηγία 2009/35/ΕΚ.
- 4) Για την παροχή της ποσοτικής σύνθεσης για τις δραστικές ουσίες των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται, όταν είναι δυνατόν, ο αριθμός των μικροοργανισμών, η περιεκτικότητα σε ειδική πρωτεΐνη, η μάζα, ο αριθμός των διεθνών μονάδων (IU) ή των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας είτε ανά μονάδα δόσης είτε κατ’ όγκο και όσον αφορά τα ανοσοενισχυτικά και τα συστατικά των εκδόχων, η μάζα ή ο όγκος για καθένα από αυτά, λαμβανομένων υπόψη των λεπτομερειών που αναφέρονται στο μέρος ΙΙβ.2B.B.
- 5) Όπου έχει οριστεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή και χρησιμοποιείται.
- 6) Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας για τις οποίες δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία εκφράζονται έτσι ώστε να μην μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως προς τη δραστηριότητα των συστατικών, για παράδειγμα με δήλωση της ποσότητας όπως προσδιορίζεται με δοκιμή τιτλοδότησης ή ισχύος του τελικού προϊόντος.
- 7) Η σύνθεση παρέχεται με όρους ελάχιστης ποσότητας και, κατά περίπτωση, μέγιστης ποσότητας.

ΙΙβ.2Α2. Ανάπτυξη προϊόντος

- 1) Παρέχονται εξηγήσεις όσον αφορά, μεταξύ άλλων:
- α) την επιλογή σύνθεσης και συστατικών, ειδικότερα σε σχέση με την προβλεπόμενη λειτουργία και τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις τους·
- β) τη συμπερίληψη συντηρητικού στη σύνθεση·
- γ) τη στοιχειώδη συσκευασία και την καταλληλότητα του περιέκτη και του συστήματος κλεισίματός του που χρησιμοποιούνται για τη φύλαξη και τη χρήση του τελικού προϊόντος. Εάν θεωρείται υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπίδρασης μεταξύ τελικού προϊόντος και πρωτοβάθμιας συσκευασίας, υποβάλλεται μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση προϊόντος και περιέκτη, ιδιαίτερα αν πρόκειται για ενέσιμα σκευάσματα·
- δ) ενδεχομένως την επιπλέον συσκευασία, την εξωτερική συσκευασία, εάν υπάρχει·
- ε) τα προτεινόμενα μεγέθη συσκευασίας σε σχέση με την προτεινόμενη οδό χορήγησης, τη δοσολογία και το ζωικό είδος προορισμού·
- στ) τυχόν περίσσεια στη σύνθεση για τη διασφάλιση ελάχιστης ισχύος/ποσότητας αντιγόνου στη λήξη της διάρκειας ζωής με αιτιολόγηση·
- ζ) την επιλογή της διαδικασίας παρασκευής της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος·
- η) οι διαφορές μεταξύ της ή των διαδικασιών παρασκευής που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή παρτίδων σε κλινικές δοκιμές και της διαδικασίας που περιγράφεται στην αίτηση για άδεια κυκλοφορίας·
- θ) όταν συνιστάται συνοδευτική δοκιμή για χρήση με το τελικό προϊόν (π.χ. διαγνωστική δοκιμή), παρέχονται σχετικές πληροφορίες για τη δοκιμή.
- 2) Οι εν λόγω εξηγήσεις υποστηρίζονται από επιστημονικά στοιχεία σχετικά με την ανάπτυξη προϊόντων.

IIIβ.2B. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής

- 1) Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 8, διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται ικανοποιητική περιγραφή της φύσης των πραγματοποιούμενων εργασιών, συμπεριλαμβανομένου του προσδιορισμού των θεμελιωδών σταδίων της διαδικασίας παρασκευής.
- 2) Η περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής περιλαμβάνει τουλάχιστον:
 - α) τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών παραγωγής του αντιγόνου και κάθαρσης) συνοδευόμενα από ένα διάγραμμα ροής διαδικασιών, έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαραγωγιμότητα της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους δυσμενών επιδράσεων στα τελικά προϊόντα, όπως π.χ. κάποια μικροβιακή μόλυνση·
 - β) στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρη στοιχεία για τα μέτρα που λαμβάνονται ώστε να εξασφαλίζεται η ομοιογένεια και η σταθερότητα των διαφόρων παρτίδων του τελικού προϊόντος· Πληροφορίες σχετικά με τον τρόπο ορισμού μιας παρτίδας και το ή τα προτεινόμενα μεγέθη εμπορικών παρτίδων·
 - γ) απαρίθμηση όλων των ουσιών στα κατάλληλα στάδια στα οποία χρησιμοποιούνται, συμπεριλαμβανομένων αυτών των οποίων η ανάκτηση δεν είναι δυνατή στην πορεία της παρασκευής·
 - δ) στοιχεία για την ανάμειξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών, συμπεριλαμβανομένου δείγματος αντιπροσωπευτικής παρτίδας παραγωγής·
 - ε) απαρίθμηση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής, συμπεριλαμβανομένου του σταδίου της παρασκευής στο οποίο διενεργούνται·
 - στ) στην περίπτωση αποστειρωμένων προϊόντων, όταν δεν χρησιμοποιούνται συνθήκες αποστείρωσης της φαρμακοποιίας, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστείρωσης και/ή άσηπτες διαδικασίες.
- 3) Περιγράφεται και τεκμηριώνεται η επικύρωση όλων των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται στη διαδικασία παρασκευής και παρέχονται τα αποτελέσματα, εκτός αντίθετης αιτιολόγησης. Η εγκυρότητα των θεμελιωδών σταδίων της διαδικασίας παρασκευής, καθώς και η εγκυρότητα της συνολικής διαδικασίας παρασκευής αποδεικνύονται με την παροχή των αποτελεσμάτων από τρεις διαδοχικές παρτίδες που παρασκευάστηκαν με την περιγραφόμενη μέθοδο.

IIIβ.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών

- 1) Για τους σκοπούς του παρόντος μέρους, ως “αρχικά υλικά” νοούνται όλα τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου.
- 2) Ως αρχικό υλικό θεωρούνται έτοιμα για χρήση συστήματα ανοσοενισχυτικών που διατίθενται στο εμπόριο και τα οποία προσδιορίζονται από εμπορική ονομασία, καθώς και μέσα καλλιέργειας που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της δραστικής ουσίας, τα οποία αποτελούνται από διάφορα συστατικά. Ωστόσο, η ποιοτική και ποσοτική σύνθεση παρουσιάζεται στον βαθμό που οι αρχές θεωρούν την πληροφορία αυτή σημαντική για την ποιότητα του τελικού προϊόντος και για τυχόν κινδύνους που μπορεί να ενέχει.
- 3) Εάν χρησιμοποιούνται υλικά ζωικής προέλευσης για την παρασκευή αυτών των μέσων καλλιέργειας ή των συστημάτων ανοσοενισχυτικών, πρέπει να συμπεριλαμβάνονται το είδος του ζώου και ο ιστός και αποδεικνύεται η συμμόρφωση με τις αντίστοιχες μονογραφίες, συμπεριλαμβανομένων των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.
- 4) Ο αιτών παρέχει τεκμηρίωση για να επιδείξει ότι τα αρχικά υλικά, συμπεριλαμβανομένων υλικών ενοφθαλμισμού, κυτταρικών υλικών ενοφθαλμισμού, παρτίδων ορού και άλλων υλικών που προέρχονται από ζωικά είδη που έχουν σχέση με τη μετάδοση των μεταδοτικών σπογγώδων εγκεφαλοπαθειών (ΜΣΕ), καθώς και η παρασκευή του κτηνιατρικού φαρμάκου πληρούν τις απαιτήσεις που περιέχει το “Επεξηγηματικό σημείωμα για την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης ζωικών παραγόντων της σπογγώδους εγκεφαλοπάθειας μέσω φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση”, καθώς και τις απαιτήσεις της αντίστοιχης μονογραφίας της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Τα πιστοποιητικά καταλληλότητας που εκδίδονται από την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα Φαρμάκων και την Υγειονομική Περίθαλψη, με παραπομπή στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, μπορούν να χρησιμοποιούνται για να καταδεικνύεται η συμμόρφωση.
- 5) Ο φάκελος περιλαμβάνει τις προδιαγραφές, πληροφορίες σχετικά με τις δοκιμές που πραγματοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας όλων των παρτίδων αρχικών υλικών και τα αποτελέσματα για μια παρτίδα και για όλα τα συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν και υποβάλλεται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος μέρους.

- 6) Πιστοποιητικά ανάλυσης υποβάλλονται για τα αρχικά υλικά έτσι ώστε να καταδεικνύεται η συμμόρφωση με τις καθορισμένες προδιαγραφές.
- 7) Οι χρωστικές ουσίες πληρούν, σε κάθε περίπτωση, τις απαιτήσεις της οδηγίας 2009/35/ΕΚ.
- 8) Η χρήση αντιβιοτικών κατά την παραγωγή και η συμπερίληψη συντηρητικών στη σύνθεση του τελικού προϊόντος αιτιολογείται και συνάδει με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.
- 9) Για νέα έκδοχα, δηλαδή έκδοχα που χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά στην Ένωση σε κτηνιατρικό φάρμακο ή με νέα οδό χορήγησης, παρέχονται αναλυτικές πληροφορίες για την παρασκευή, τον χαρακτηρισμό και τους ελέγχους, με παραπομπές σε σχετικά δεδομένα ασφάλειας, τόσο κλινικά όσο και μη κλινικά. Όσον αφορά τις χρωστικές ύλες, θεωρούνται επαρκείς οι δηλώσεις συμμόρφωσης που αναφέρονται στο μέρος II.2Γ2. σημεία 3 και 4.

IIIβ.2Γ1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες

- 1) Σε όλα τα αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία, εφαρμόζονται οι μονογραφίες της εν λόγω φαρμακοποιίας, εκτός αν παρέχεται κατάλληλη αιτιολόγηση.
- 2) Όσον αφορά άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος δύναται να απαιτήσει για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην επικράτειά του την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας.
- 3) Η περιγραφή των μεθόδων ανάλυσης δύναται να αντικαθίσταται από τη λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.
- 4) Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, δηλώνονται οι δοκιμές ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα αρχικών υλικών. Εάν γίνονται άλλες δοκιμές εκτός από αυτές που αναφέρονται στη φαρμακοποιία, παρέχεται η απόδειξη ότι τα αρχικά υλικά ανταποκρίνονται στις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής.
- 5) Στις περιπτώσεις όπου κάποια προδιαγραφή ή άλλες διατάξεις που περιέχονται σε μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή στην εθνική φαρμακοποιία κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκείς για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν καταλληλότερες προδιαγραφές από τον αιτούντα για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος. Η εικαζόμενη ανεπάρκεια αναφέρεται στις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία.

IIIβ.2Γ2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

IIIβ.2Γ2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης

- 1) Η περιγραφή δίνεται με τη μορφή μονογραφίας.
- 2) Η παρασκευή εμβολίων βασίζεται σε σύστημα παρτίδας υλικού ενοφθαλμισμού και σε καθιερωμένα κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισμού, εφόσον είναι δυνατόν. Για την παρασκευή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αποτελούνται από ορό, επισημαίνονται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των ζώων από τα οποία λαμβάνονται οι οροί και χρησιμοποιούνται καθορισμένες μεικτές πηγές υλικών.
- 3) Περιγράφεται και τεκμηριώνεται η προέλευση, συμπεριλαμβανομένης και της γεωγραφικής περιοχής, καθώς και το ιστορικό των αρχικών υλικών.
- 4) Στην περίπτωση αρχικών υλικών που είναι προϊόντα γενετικής μηχανικής οι πληροφορίες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερή στοιχεία, όπως η περιγραφή των αρχικών κυττάρων ή στελεχών, η κατασκευή του φορέα έκφρασης (ονομασία, προέλευση, λειτουργία του ρεπλικονίου, υποκινητής, ενισχυτής και άλλα ρυθμιστικά στοιχεία), ο έλεγχος της ακολουθίας του αποτελεσματικού εισαχθέντος DNA ή RNA, των ολιγονουκλεοτιδικών ακολουθιών του πλασμιδιακού φορέα στα κύτταρα, το πλασμιδίο που χρησιμοποιήθηκε για τον μετασχηματισμό, τα γονίδια που προστέθηκαν ή απαλείφθηκαν, οι βιολογικές ιδιότητες του τελικού προϊόντος και τα εκφραζόμενα γονίδια, ο αριθμός αντιτύπων και η γενετική σταθερότητα.
- 5) Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ), το σκέλος ποιότητας της αίτησης συνοδεύεται επίσης από τα έγγραφα που απαιτούνται σύμφωνα με την οδηγία 2001/18/ΕΚ.

- 6) Τα υλικά ενοφθαλμισιού, συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών υλικών ενοφθαλμισιού και του ακατέργαστου ορού για παραγωγή αντιορού, ελέγχονται από πλευράς ταυτότητας και η απουσία εξωγενών παραγόντων αποδεικνύεται σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.
- 7) Παρέχονται πληροφορίες για κάθε ουσία βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιείται σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Οι πληροφορίες περιλαμβάνουν:
 - α) λεπτομέρειες για την πηγή των υλικών·
 - β) λεπτομέρειες για οποιαδήποτε επεξεργασία, καθαρισμό και αδρανοποίηση που εφαρμόζεται, με στοιχεία για την εγκυρότητα των διαδικασιών και των ελέγχων αυτών κατά την παραγωγή·
 - γ) λεπτομέρειες για τυχόν ελέγχους επιμόλυνσης που πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα της ουσίας.
- 8) Εάν ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία εξωγενών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό απορρίπτεται ή υποβάλλεται σε επικυρωμένη επεξεργασία για τη μείωση του κινδύνου παρουσίας. Αν μετά την επεξεργασία ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία εξωγενών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό χρησιμοποιείται μόνον όταν η περαιτέρω επεξεργασία του προϊόντος διασφαλίζει την εξάλειψη και/ή την αδρανοποίηση τους· επιδεικνύεται η εξάλειψη και/ή αδρανοποίηση αυτών των εξωγενών παραγόντων.
- 9) Όταν χρησιμοποιούνται κυτταρικά υλικά ενοφθαλμισιού, καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αμετάβλητα έως το ανώτατο όριο διόδων που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.
- 10) Για ζώντα εξασθνημένα εμβόλια παρέχεται επιβεβαίωση της σταθερότητας των χαρακτηριστικών εξασθνήσεως του υλικού ενοφθαλμισιού. Εκτός εάν ένα ειδικό χαρακτηριστικό συνδέεται με την εξασθνήση (π.χ. γενετικός δείκτης, θερμική σταθερότητα), αυτό επιτυγχάνεται συνήθως με την απουσία ανάκτησης της λοιμογόνου δύναμης στο ζωικό είδος προορισμού.
- 11) Εφόσον απαιτείται, παρέχονται δείγματα του βιολογικού αρχικού υλικού ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες δοκιμής ώστε να μπορούν οι αρμόδιες αρχές να εκτελούν δοκιμές ελέγχου.

IIIβ.2Γ2.2. Αρχικά υλικά μη βιολογικής προέλευσης

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

- α) η ονομασία του αρχικού υλικού, σύμφωνα με τις απαιτήσεις του μέρους IIIβ.2Α1. σημείο 3, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα·
- β) η περιγραφή του αρχικού υλικού καταρτίζεται με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμμα της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας·
- γ) η δράση του αρχικού υλικού·
- δ) οι μέθοδοι ταυτοποίησης·
- ε) αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη συντήρηση του αρχικού υλικού και, αν χρειάζεται, ο χρόνος συντήρησης.

IIIβ.2Δ. Δοκιμές ελέγχου κατά τη διαδικασία παρασκευής

- 1) Ο φάκελος περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου, οι οποίες πραγματοποιούνται σε ενδιάμεσα στάδια παρασκευής για την επαλήθευση της σταθερότητας της διαδικασίας παρασκευής και του τελικού προϊόντος. Ορίζονται προδιαγραφές για κάθε δοκιμή ελέγχου και περιγράφονται οι αναλυτικές μέθοδοι. Παρέχεται επικύρωση των δοκιμών ελέγχου για παραμέτρους που θεωρούνται κρίσιμες για τη διαδικασία παρασκευής, εκτός αντίθετης αιτιολόγησης.
- 2) Για αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια ανατοξινών, η αδρανοποίηση ή η αποτοξίνωση ελέγχονται κατά τη διάρκεια κάθε γύρου παρασκευής το συντομότερο δυνατόν μετά τη λήξη της διαδικασίας αδρανοποίησης ή αποτοξίνωσης και μετά την εξουδετέρωση, εάν συμβαίνει αυτό, αλλά πριν από το επόμενο στάδιο παρασκευής.
- 3) Σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2010/63/ΕΕ και την ευρωπαϊκή σύμβαση για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς, οι δοκιμές εκτελούνται με τη χρήση του ελάχιστου δυνατού αριθμού ζώων και προκαλώντας τους τον ελάχιστο δυνατό πόνο, ταλαιπωρία, αγωνία ή μόνημη βλάβη. Αν διατίθεται, χρησιμοποιείται εναλλακτική δοκιμή in vitro, εφόσον κάτι τέτοιο έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση ή τον περιορισμό της χρήσης ζώων ή τη μείωση της ταλαιπωρίας.

IIIβ.2Ε. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος

- 1) Για όλες τις δοκιμές, η περιγραφή των τεχνικών ανάλυσης του τελικού προϊόντος παρατίθεται με επαρκείς λεπτομέρειες για την αξιολόγηση της ποιότητας.
- 2) Όταν υπάρχουν οι κατάλληλες μονογραφίες, αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχου και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις μονογραφίες της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ή ελλείψει αυτής, στη φαρμακοποιία κράτους μέλους, παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι αν το τελικό προϊόν εξετάζοταν σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής για την εν λόγω φαρμακοτεχνική μορφή. Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας περιλαμβάνει τις δοκιμές εκείνες που εκτελούνται σε αντιπροσωπευτικά δείγματα κάθε παρτίδας του τελικού προϊόντος. Αναφέρεται η συχνότητα των δοκιμών που πραγματοποιούνται στο τελικό χύμα εμφύλιο και όχι στην ή στις παρτίδες που παρασκευάζονται από αυτό. Παρέχονται και αιτιολογούνται τα όρια για την απελευθέρωση του προϊόντος. Παρέχεται επικύρωση των δοκιμών ελέγχου που πραγματοποιούνται στο τελικό προϊόν.
- 3) Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον καθορισμό και την αντικατάσταση του υλικού αναφοράς. Αν έχουν χρησιμοποιηθεί περισσότερα από ένα πρότυπα αναφοράς, παρέχεται ιστορικό διακριβώσεων το οποίο περιγράφει πώς διατηρήθηκε η σχέση μεταξύ των διαφόρων προτύπων.
- 4) Αν διατίθεται, χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Αν χρησιμοποιούνται άλλα παρασκευάσματα και πρότυπα αναφοράς, επισημαίνονται και περιγράφονται λεπτομερώς.
- 5) Σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2010/63/ΕΕ και την ευρωπαϊκή σύμβαση για την προστασία των σπονδυλωτών ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς, οι δοκιμές εκτελούνται με τη χρήση του ελάχιστου δυνατού αριθμού ζώων και προκαλώντας τους τον ελάχιστο δυνατό πόνο, ταλαιπωρία, αγωνία ή μόνιμη βλάβη. Αν διατίθεται, χρησιμοποιείται εναλλακτική δοκιμή *in vitro*, εφόσον κάτι τέτοιο έχει ως αποτέλεσμα την αντικατάσταση ή τη μείωση της χρήσης ζώων ή τη μείωση της ταλαιπωρίας.
- 6) Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος
Οι δοκιμές των γενικών χαρακτηριστικών, όπου ισχύουν, αφορούν την εμφάνιση και τα φυσικά ή χημικά χαρακτηριστικά, όπως την αγωγιμότητα, το pH, το ιξώδες κ.λπ. Για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, καθορίζονται από τον αιτούντα προδιαγραφές, με τα κατάλληλα όρια αποδοχής.
- 7) Ταυτοποίηση της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών
Όταν χρειάζεται, διενεργείται επίσης και ειδική δοκιμή για ταυτοποίηση. Κατά περίπτωση, η δοκιμή ταυτοποίησης μπορεί να συνδυάζεται με τη δοκιμή τίτλου παρτίδας ή ισχύος.
- 8) Τίτλος παρτίδας ή ισχύς
Σε κάθε παρτίδα καθορίζεται η ποσότητα της δραστικής ουσίας για να διαπιστωθεί ότι κάθε παρτίδα θα περιέχει τη δέουσα ισχύ ή τίτλο για τη διασφάλιση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειάς της.
- 9) Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοενισχυτικών
Η ποσότητα και η φύση του ανοσοενισχυτικού και των συστατικών του επιβεβαιώνονται στο τελικό προϊόν, εκτός εάν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση.
- 10) Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου
Εφόσον είναι αναγκαίο, το/τα έκδοχο/-α αποτελούν αντικείμενο προσδιορισμού τουλάχιστον της ταυτότητάς τους.
Για τα συντηρητικά είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή ως προς το ανώτερο και κατώτερο όριο. Για κάθε άλλο συστατικό εκδόχου που μπορεί να προκαλέσει κάποια ανεπιθύμητη αντίδραση είναι υποχρεωτικό να υπάρχει δοκιμή για το ανώτερο όριο.
- 11) Δοκιμή αποστείρωσης και καθαρότητας
Αποδεικνύεται η απαλλαγή από εξωγενείς παράγοντες (βακτήρια, μυκόπλασμα, μύκητες, βακτηριακές ενδοτοξίνες κατά περίπτωση) για προϊόντα παρεντερικής χορήγησης, σύμφωνα με την Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία. Για μη υγρά, μη παρεντερικά προϊόντα, είναι δυνατόν να γίνεται αποδεκτή, αντί της δοκιμής αποστείρωσης, η συμμόρφωση προς ένα ανώτατο όριο μικροβιακού φορτίου, εφόσον υπάρχει επαρκής αιτιολόγηση.

Ανάλογα με τη φύση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, τη μέθοδο και τις συνθήκες παρασκευής, εκτελούνται κατάλληλες δοκιμές για να ελέγχεται η απουσία μόλυνσης από συνοδούς εξωγενείς παράγοντες ή άλλες ουσίες. Χρησιμοποιείται προσέγγιση βάσει κινδύνου για να αποδεικνύεται η απουσία εξωγενών παραγόντων, όπως περιγράφεται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία.

12) Υπολειμματική υγρασία

Κάθε παρτίδα λυόφιλου προϊόντος ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.

13) Όγκος πλήρωσης

Διενεργούνται κατάλληλες δοκιμές για να καταδείξουν τον ορθό όγκο πλήρωσης.

IIIβ.2ΣΤ. **Ομοιογένεια των παρτίδων**

Για να εξασφαλιστεί ότι η ποιότητα του προϊόντος είναι ομοιογενής από παρτίδα σε παρτίδα και να αποδειχθεί η συμμόρφωση με τις προδιαγραφές παρέχεται πλήρης πρωτόκολλο τριών διαδοχικών παρτίδων αντιπροσωπευτικών της συνήθους παραγωγής με τα αποτελέσματα όλων των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν κατά την παρασκευή και στο τελικό προϊόν. Τα στοιχεία ομοιογένειας που προκύπτουν από συνδυασμένα προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιούνται για παράγωγα προϊόντα που περιέχουν ένα ή περισσότερα από τα ίδια συστατικά.

IIIβ.2Ζ. **Δοκιμές σταθερότητας**

- 1) Οι δοκιμές σταθερότητας καλύπτουν τη σταθερότητα της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος, συμπεριλαμβανομένου του ή των διαλυτών, αν υπάρχουν.
- 2) Υποβάλλεται περιγραφή των δοκιμών που πραγματοποιήθηκαν για την υποστήριξη της διάρκειας ζωής, των συνιστώμενων συνθηκών φύλαξης και των προδιαγραφών στο τέλος της διάρκειας ζωής που προτείνονται για τη δραστική ουσία και το τελικό προϊόν. Οι δοκιμές αυτές είναι πάντα μελέτες πραγματικού χρόνου.

Αν φυλάσσονται ενδιάμεσα προϊόντα που λαμβάνονται στα διάφορα στάδια της διαδικασίας παρασκευής, οι προβλεπόμενες συνθήκες και η διάρκεια φύλαξης αιτιολογούνται επαρκώς βάσει των διαθέσιμων στοιχείων σταθερότητας.
- 3) Οι δοκιμές σταθερότητας για το τελικό προϊόν πραγματοποιούνται σε τουλάχιστον τρεις αντιπροσωπευτικές παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία και σε προϊόντα τοποθετημένα στον/στους τελικό/-ούς περιέκτη/-ες· στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας που πραγματοποιούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα για το τελικό προϊόν έως και 3 μήνες μετά το διεκδικούμενο τέλος της διάρκειας ζωής.
- 4) Τα συμπεράσματα περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν την προτεινόμενη διάρκεια ζωής κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες φύλαξης. Τα αποτελέσματα που λαμβάνονται κατά τη μελέτη σταθερότητας λαμβάνονται υπόψη κατά τον καθορισμό της κατάλληλης σύνθεσης και των προδιαγραφών έγκρισης κυκλοφορίας, ώστε να διασφαλίζεται η συμμόρφωση του προϊόντος με τη διεκδικούμενη διάρκεια ζωής.
- 5) Στην περίπτωση προϊόντων που χορηγούνται στις ζωοτροφές, παρέχονται επίσης οι αναγκαίες πληροφορίες σχετικά με τη διάρκεια ζωής του προϊόντος, σε διάφορα στάδια ανάμειξης, όταν αναμειγνύεται σύμφωνα με τις συνιστώμενες οδηγίες.
- 6) Όταν ένα τελικό προϊόν απαιτεί ανασύσταση πριν από τη χορήγησή του ή χορηγείται σε πόσιμο νερό, απαιτούνται στοιχεία για την προτεινόμενη διάρκεια ζωής του προϊόντος που υποβάλλεται σε ανασύσταση, όπως συνιστάται. Υποβάλλονται στοιχεία προς υποστήριξη της προτεινόμενης διάρκειας ζωής για το προϊόν που υπέστη ανασύσταση.
- 7) Τα στοιχεία σταθερότητας που προκύπτουν από συνδυασμένα προϊόντα μπορούν να χρησιμοποιούνται, εφόσον αιτιολογούνται επαρκώς, για παράγωγα προϊόντα που περιέχουν ένα ή περισσότερα από τα ίδια συστατικά.
- 8) Στην περίπτωση περιεκτών πολλαπλών δόσεων, αν χρειάζεται, υποβάλλονται στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που δικαιολογούν τον χρόνο ζωής του προϊόντος μετά το άνοιγμα για πρώτη φορά και ορίζεται προδιαγραφή για τη διάρκεια της χρήσης.
- 9) Αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητα τυχόν συντηρητικού.
- 10) Οι πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα των συντηρητικών σε άλλα παρόμοια ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα από τον ίδιο κατασκευαστή ενδέχεται να επαρκούν.

11) Αν φυλάσσονται δραστικές ουσίες, οι προβλεπόμενες συνθήκες και η διάρκεια φύλαξης καθορίζονται βάσει των στοιχείων σταθερότητας. Τα στοιχεία αυτά είναι δυνατόν να λαμβάνονται είτε με δοκιμές των δραστικών ουσιών είτε με κατάλληλες δοκιμές του τελικού προϊόντος.

IIIβ.2Η. Άλλες πληροφορίες

Στον φάκελο είναι δυνατόν να συμπεριλαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν καλύπτονται στο παρόν τμήμα.

IIIβ.3. Μέρος 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων)

IIIβ.3Α. Γενικές απαιτήσεις

1) Η τεκμηρίωση ασφάλειας είναι επαρκής για την εκτίμηση:

α) της ασφάλειας του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου κατά τη χορήγηση στο ζωικό είδος προορισμού και κάθε ανεπιθύμητης επίδρασης που μπορεί να επέλθει υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης· οι εν λόγω ανεπιθύμητες ενέργειες αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά οφέλη του προϊόντος·

β) των πιθανών επιβλαβών επιδράσεων στον άνθρωπο από κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή ουσίας σε τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή·

γ) των πιθανών κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο κτηνιατρικό φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στο ζώο·

δ) των πιθανών κινδύνων για το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

2) Διεξάγονται προκλινικές μελέτες σύμφωνα με τις απαιτήσεις της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (GLP).

Είναι δυνατόν να γίνονται αποδεκτές μελέτες που δεν εφαρμόζουν την ορθή εργαστηριακή πρακτική για μελέτες σε είδη εκτός των ειδών προορισμού και μελέτες που αξιολογούν ανοσολογικές, βιολογικές ή γενετικές ιδιότητες στελεχών εμβολίων, υπό επαρκώς ελεγχόμενες συνθήκες. Άλλες παρεκκλίσεις αιτιολογούνται.

3) Όλα τα πειράματα ασφάλειας εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο, το οποίο καταχωρίζεται γραπτώς πριν από την έναρξη του πειράματος. Η ορθή μεταχείριση των πειραματόζωων υπόκειται σε κτηνιατρική επίβλεψη και λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση κάθε πρωτοκόλλου πειράματος και κατά τη διενέργειά του.

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

5) Οι κλινικές δοκιμές (δοκιμές υπό φυσικές συνθήκες) πραγματοποιούνται σύμφωνα με εγκεκριμένες αρχές ορθής κλινικής πρακτικής (GCP). Οι παρεκκλίσεις αιτιολογούνται.

6) Οι μελέτες ασφάλειας συμμορφώνονται με τις σχετικές απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Οι παρεκκλίσεις αιτιολογούνται.

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

8) Όσον αφορά τις εργαστηριακές δοκιμές που περιγράφονται στα τμήματα Β.1, Β.2 και Β.3, η δόση του κτηνιατρικού φαρμάκου περιέχει τον μέγιστο τίτλο, τη μέγιστη ποσότητα αντιγόνου ή τη μέγιστη ισχύ. Εάν χρειάζεται μπορεί να αναπροσαρμοστεί η συγκέντρωση του αντιγόνου για να επιτευχθεί η απαιτούμενη δόση.

9) Η ασφάλεια ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου καταδεικνύεται για κάθε κατηγορία των ζωικών ειδών προορισμού για την οποία συνιστάται η χρήση του, από κάθε συνιστώμενη οδό και με κάθε συνιστώμενη μέθοδο χορήγησης και με το προτεινόμενο πρόγραμμα χορήγησης. Είναι δυνατόν να χρησιμοποιείται σενάριο δυσμενέστερης περίπτωσης για την οδό και τη μέθοδο χορήγησης, αν υπάρχει επιστημονική αιτιολόγηση.

10) Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αποτελούνται από ζώντες μικροοργανισμούς, περιλαμβάνονται ειδικές απαιτήσεις στο μέρος Β.6.

11) Τα στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις για τις προκλινικές μελέτες και τις κλινικές δοκιμές που περιγράφονται στο μέρος ΙΙΙβ.4Β. σημείο 4 και στο μέρος ΙΙΙβ.4Γ. σημείο 3..

ΙΙΙβ.3Β. Προκλινικές μελέτες

1) Ασφάλεια χορήγησης μίας δόσης

Το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο χορηγείται στη συνιστώμενη δόση και από κάθε συνιστώμενη οδό και με κάθε συνιστώμενη μέθοδο χορήγησης σε ζώα κάθε είδους και σχετικής κατηγορίας (π.χ. ελάχιστη ηλικία, κυοφορούντα ζώα, κατά περίπτωση) για τα οποία προορίζεται να χρησιμοποιηθεί.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται καθημερινά ως προς την παρουσία γενικών και τοπικών αντιδράσεων, μέχρις ότου δεν αναμένονται πλέον αντιδράσεις, σε όλες όμως τις περιπτώσεις, για τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη χορήγηση. Όταν χρειάζεται, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερείς μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου ένεσης. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία σώματος και μετρήσεις αποδόσεων.

Η μελέτη αυτή μπορεί να αποτελεί μέρος της μελέτης σχετικά με την επαναλαμβανόμενη δόση που απαιτείται στο σημείο 3 ή παραλείπεται εάν στα αποτελέσματα της μελέτης σχετικά με την υπερδοσολογία που απαιτείται στο σημείο 2 δεν υπάρχουν ενδείξεις οργανικών ή τοπικών αντιδράσεων. Αν παραλειφθεί, οι γενικές ή τοπικές αντιδράσεις που περιλαμβάνονται στη μελέτη σχετικά με την υπερδοσολογία εκλαμβάνονται ως η βάση για την περιγραφή της ασφάλειας του προϊόντος στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

2) Ασφάλεια χορήγησης μίας υπερβολικής δόσης

Μόνον τα ζώα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα απαιτούν δοκιμή υπερδοσολογίας.

Χορηγείται μία υπερβολική δόση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, συνήθως ισοδύναμη με δέκα δόσεις, μέσω της/των συνιστώμενης/-ων οδού/-ών και μεθόδου/-ων σε ζώα των πλέον ευαίσθητων κατηγοριών του είδους προορισμού, εκτός και αν είναι αιτιολογημένη η επιλογή των πλέον ευαίσθητων από διάφορες παρόμοιες οδούς χορήγησης. Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που χορηγούνται με ένεση, οι δόσεις και η/οι οδός/-οι και η/οι μέθοδος/-οι χορήγησης επιλέγεται/-ονται λαμβανομένου υπόψη του μέγιστου όγκου, ο οποίος μπορεί να χορηγηθεί σε οποιοδήποτε συγκεκριμένο σημείο έγχυσης.

Τα ζώα παρακολουθούνται και εξετάζονται καθημερινά για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά την τελευταία χορήγηση για τυχόν ενδείξεις γενικών ή τοπικών αντιδράσεων. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία σώματος και μετρήσεις αποδόσεων.

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

3) Ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης μίας δόσης

Στην περίπτωση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που χορηγούνται περισσότερες από μία φορές, στο πλαίσιο βασικού συστήματος χορήγησης, απαιτείται μελέτη επαναλαμβανόμενης χορήγησης μίας δόσης για τη διαπίστωση τυχόν δυσμενών επιδράσεων που οφείλονται στην εν λόγω χορήγηση.

Η δοκιμή εκτελείται στις πιο ευαίσθητες κατηγορίες του ζωικού είδους προορισμού, (όπως ορισμένες φυλές, ομάδες ηλικίας), με χρήση κάθε συνιστώμενης οδού και μεθόδου χορήγησης.

Ο αριθμός χορηγήσεων δεν είναι μικρότερος από τον μέγιστο συνιστώμενο αριθμό: όσον αφορά τα εμβόλια, λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός χορηγήσεων για τον αρχικό εμβολιασμό και για τον πρώτο επανεμβολιασμό.

Το χρονικό διάστημα μεταξύ χορηγήσεων είναι δυνατόν να είναι βραχύτερο από το διεκδικούμενο χρονικό διάστημα στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Το χρονικό διάστημα που επιλέγεται αιτιολογείται σε σχέση με τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης.

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

4) Εξέταση αναπαραγωγικής επίδοσης

Η εξέταση της αναπαραγωγικής επίδοσης προβλέπεται όταν το ανοσολογικό κτηνιατρικό προϊόν προορίζεται για χρήση ή ενδέχεται να χρησιμοποιηθεί σε κυοφορούντα ζώα ή σε πτηνά σε περίοδο ωοτοκίας και όταν υπάρχουν στοιχεία που αφήνουν υποψίες ότι το αρχικό υλικό από το οποίο προέρχεται το προϊόν μπορεί να αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου.

Η αναπαραγωγική επίδοση των αρρένων και των κυοφορούντων και μη κυοφορούντων θηλέων διερευνάται με τη συνιστώμενη δόση και με χρήση της πιο ευαίσθητης οδού και μεθόδου χορήγησης.

Όσον αφορά τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που συνιστώνται για χρήση σε κυοφορούντα ζώα, η εξέταση της αναπαραγωγικής επίδοσης καλύπτει την ασφάλεια της χορήγησης καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης ή για συγκεκριμένη περίοδο της κύησης λαμβάνοντας υπόψη την προβλεπόμενη χρήση του προϊόντος.

Η περίοδος παρατήρησης εκτείνεται έως τον τοκετό ώστε να διερευνώνται οι πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους, περιλαμβανομένων τερατογονικών επιδράσεων και αποβολών εμβρύων.

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

5) Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών

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

6) Ειδικές απαιτήσεις για ζώντα εμβόλια

1) Διάδοση του εμβολιακού στελέχους

Ερευνάται η διάδοση του εμβολιακού στελέχους από εμβολιασμένα σε μη εμβολιασμένα ζώα προορισμού, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορήγησης, η οποία παρουσιάζει και τις περισσότερες πιθανότητες να συμβεί κάτι τέτοιο. Επιπλέον, μπορεί να είναι αναγκαίο να ερευνηθεί η διάδοση σε ζωικά είδη εκτός των ειδών προορισμού που μπορεί να παρουσιάζουν μεγάλη ευαισθησία σε ζωντανό εμβολιακό στέλεχος. Παρέχεται εκτίμηση του αριθμού ενδεχόμενων διόδων από ζώο σε ζώο υπό κανονικές συνθήκες χρήσης και των δυνητικών συνεπειών.

2) Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο

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

3) Αύξηση της λοιμογόνου δύναμης

Η αύξηση ή η ανάκτηση της λοιμογόνου δύναμης διερευνάται στην κύρια καλλιέργεια. Εάν δεν διατίθεται επαρκής ποσότητα κύριας καλλιέργειας εξετάζεται υλικό της χαμηλότερης διόδου που χρησιμοποιείται για την παρασκευή. Η επιλογή χρήσης άλλης διόδου αιτιολογείται. Ο αρχικός εμβολιασμός διενεργείται με χρήση της οδού και της μεθόδου χορήγησης που είναι πιθανότερο να οδηγήσουν σε αύξηση της λοιμογόνου ισχύος ενδεικτική της ανάκτησης της λοιμογόνου δύναμης. Στα ζώα προορισμού πραγματοποιούνται διαδοχικές δίοδοι σε πέντε ομάδες ζώων, εκτός και αν υπάρχει αιτιολογία για περισσότερες δίοδους ή ο μικροοργανισμός εξαφανίζεται πιο γρήγορα από τα πειραματόζωα. Εάν ο οργανισμός δεν κατορθώσει να αναπαραχθεί δεόντως, διεξάγονται όσο το δυνατόν περισσότερες δίοδοι στα ζωικά είδη προορισμού.

4) Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους

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

Όσον αφορά τα εμβόλια που περιέχουν ζώντες γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς, όπου το προϊόν ξένου γονιδίου ενσωματώνεται στο στέλεχος ως δομική πρωτεΐνη, εξετάζεται ο κίνδυνος μεταβολής του τροπισμού ή της λοιμογόνου ισχύος και, όταν είναι αναγκαίο, διενεργούνται ειδικές δοκιμές.

5) Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών

Εκτιμάται η πιθανότητα ανασυνδυασμού ή γενομικής ανακατάταξης με το φυσικό ή με άλλα στελέχη και εξετάζονται οι συνέπειες αυτών των συμβάντων.

7) Ασφάλεια του χρήστη

Το τμήμα αυτό περιλαμβάνει συζήτηση των επιδράσεων που διαπιστώθηκαν στα μέρη IIβ.3Α. έως IIIβ.3Β. και συσχετίζει αυτές τις επιδράσεις με τον τύπο και τον βαθμό έκθεσης των ανθρώπων στο προϊόν με στόχο τη διατύπωση των δεουσών προειδοποιήσεων για τον χρήστη και άλλων μέτρων διαχείρισης του κινδύνου.

Η ασφάλεια του χρήστη εξετάζεται σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός.

8) Αλληλεπιδράσεις

Εάν υπάρχει δήλωση συμβατότητας με άλλα κτηνιατρικά φάρμακα στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, ερευνάται η ασφάλεια του συνδυασμού τους. Αναφέρονται τυχόν άλλες γνωστές αλληλεπιδράσεις με κτηνιατρικά φάρμακα.

IIIβ.3Γ. Κλινικές δοκιμές

Εκτός αντίθετης αιτιολόγησης, τα αποτελέσματα των προκλινικών μελετών συμπληρώνονται με στοιχεία από κλινικές δοκιμές, με τη χρήση παρτίδων αντιπροσωπευτικών της διαδικασίας παρασκευής που περιγράφεται στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στις ίδιες κλινικές δοκιμές μπορούν να ερευνώνται τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητα.

IIIβ.3Δ. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

- 1) Πραγματοποιείται αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων για την εκτίμηση των δυνητικών επιβλαβών επιδράσεων που μπορεί να προκαλέσει στο περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου και τον εντοπισμό του κινδύνου αυτών των επιδράσεων. Η αξιολόγηση εντοπίζει επίσης τυχόν προληπτικά μέτρα που ενδεχομένως χρειάζονται για τη μείωση αυτού του κινδύνου.
- 2) Αυτή η αξιολόγηση αποτελείται από δύο φάσεις: Η πρώτη φάση της αξιολόγησης πραγματοποιείται πάντα. Τα αναλυτικά στοιχεία της αξιολόγησης παρέχονται σύμφωνα με οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός. Επισημαίνονται η δυνητική έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν και το επίπεδο κινδύνου που συνδέεται με τυχόν έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη ιδίως τα ακόλουθα θέματα:
 - α) τα ζωικά είδη προορισμού και το προτεινόμενο σχήμα χρήσης·
 - β) την οδό και τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο περιβαλλοντικό σύστημα·
 - γ) την πιθανή απέκκριση ή έκκριση του προϊόντος, των δραστικών ουσιών του στο περιβάλλον από τα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή, την ανθεκτικότητα στις απεκκρίσεις ή εκκρίσεις αυτές·
 - δ) τη διάθεση των μη χρησιμοποιηθέντων προϊόντων ή των απορριμμάτων·
- 3) Στην περίπτωση των ζώντων στελεχών εμβολίων τα οποία μπορεί να είναι ζωονοσογόνα, εκτιμάται ο κίνδυνος για τους ανθρώπους.
- 4) Εάν από τα συμπεράσματα της πρώτης φάσης προκύπτει σχετικός πιθανός κίνδυνος του προϊόντος για το περιβάλλον, ο αιτών προχωρεί στη δεύτερη φάση και αξιολογεί τους πιθανούς κινδύνους που το κτηνιατρικό φάρμακο ενδεχομένως ενέχει για το περιβάλλον. Αν είναι αναγκαίο, διενεργούνται και περαιτέρω έρευνες για τις επιπτώσεις του φαρμάκου (έδαφος, νερό, αέρας, υδάτινα συστήματα, οργανισμοί για τους οποίους δεν προορίζεται το προϊόν).
- 5) Όσον αφορά τα εμβόλια DNA, ένα ειδικό θέμα ασφάλειας είναι ο πιθανός κίνδυνος μετανάστευσης του DNA στους γοναδικούς ιστούς και η πιθανή μεταφορά DNA στα γεννητικά κύτταρα των εμβολιασμένων αρσενικών και θηλυκών ζώων και, κατ' επέκταση, η πιθανή μετάδοση στους απογόνους. Ο αιτών εκτιμά και εξετάζει τον ή τους πιθανούς κινδύνους των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων για την ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον (περιλαμβανομένων φυτών και ζώων). Αν εντοπιστεί πιθανός κίνδυνος ή κίνδυνοι, διενεργούνται έρευνες των επιπτώσεων του εμβολίου ανάλογα με τη χρήση του σε ζώα συντροφιάς ή σε ζώα παραγωγής τροφίμων ώστε να παρασχεθούν σχετικές πληροφορίες.

III.3.E. Αξιολόγηση που απαιτείται για κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς

- 1) Στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που περιέχει ή αποτελείται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ) η αίτηση συνοδεύεται επίσης από τα έγγραφα που απαιτούνται σύμφωνα με το άρθρο 2 και το μέρος Γ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ και την ειδική καθοδήγηση για τους ΓΤΟ.
- 2) Οι πιθανές δυσμενείς επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον, οι οποίες μπορεί να προκαλούνται άμεσα ή έμμεσα μέσω μεταφοράς γενετικού υλικού από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ) σε άλλους οργανισμούς ή προκύπτουν από γενετικές τροποποιήσεις, αξιολογούνται με ακρίβεια για κάθε μεμονωμένη περίπτωση. Σκοπός αυτής της αξιολόγησης περιβαλλοντικού κινδύνου είναι ο προσδιορισμός και η αξιολόγηση πιθανών άμεσων και έμμεσων, ταχυφανών ή σιμφανών δυσμενών επιδράσεων των ΓΤΟ στην ανθρώπινη υγεία και το περιβάλλον (συμπεριλαμβανομένων φυτών και ζώων) και διεξάγεται σύμφωνα με τις αρχές του παραρτήματος II της οδηγίας 2001/18/ΕΚ.

III.3.ΣΤ. Δοκιμές καταλοίπων που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις προκλινικές μελέτες

- 1) Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, δεν είναι κανονικά αναγκαίο να γίνεται μελέτη καταλοίπων.
- 2) Όταν αντιβιοτικά, ανοσοενισχυτικά, συντηρητικά ή τυχόν άλλα έκδοχα χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ανοσοενισχυτικών κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για ζώα παραγωγής τροφίμων και/ή περιέχονται στην τελική τυποποίηση, εξετάζεται η πιθανότητα έκθεσης των καταναλωτών σε κατάλοιπα σε τρόφιμα που προέρχονται από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή και η συμμόρφωση με τη νομοθεσία για τα ανώτατα όρια καταλοίπων. Εξετάζονται οι επιπτώσεις στην ασφάλεια των καταναλωτών που προκύπτουν από την πιθανή παρουσία τους στο τελικό προϊόν.
- 3) Στην περίπτωση ζώντων εμβολίων για ιδιαίτερα διαδεδομένες ζωνοδόσους, επιπροσθέτως των μελετών διασποράς, ενδέχεται να απαιτείται προσδιορισμός των υπολειμματικών οργανισμών του εμβολίου στο σημείο της ένεσης. Εάν χρειάζεται, ερευνώνται οι επιδράσεις των καταλοίπων αυτών.
- 4) Υποβάλλεται πρόταση για χρόνο αναμονής και εξετάζεται η επάρκειά του σε σχέση με τυχόν διενεργηθείσες μελέτες καταλοίπων.

III.4. Μέρος 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές)**III.4.A. Γενικές απαιτήσεις**

- 1) Τηρούνται οι ακόλουθες γενικές απαιτήσεις:
 - α) οι μελέτες αποτελεσματικότητας συμμορφώνονται με τις γενικές απαιτήσεις της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Οι παρεκκλίσεις αιτιολογούνται.
 - β) η πρωτεύουσα παράμετρος στην οποία βασίζεται ο προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας πρέπει να καθορίζεται από τον ερευνητή κατά τον χρόνο του σχεδιασμού της μελέτης και δεν αλλάζει μετά την ολοκλήρωση της μελέτης·
 - γ) η προγραμματισμένη στατιστική ανάλυση περιγράφεται λεπτομερώς στα πρωτόκολλα μελέτης·
 - δ) η επιλογή αντιγόνων ή στελεχών εμβολίων αιτιολογείται βάσει επιζωοτιολογικών στοιχείων·
 - ε) τα πειράματα αποτελεσματικότητας που πραγματοποιούνται στο εργαστήριο είναι ελεγχόμενα πειράματα, συμπεριλαμβανομένων των μη υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων-μαρτύρων, εκτός και αν υπάρχει αιτιολογία για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων και η αποτελεσματικότητα μπορεί να αποδειχθεί διαφορετικά.
- 2) Γενικά, οι προκλινικές μελέτες υποστηρίζονται από πειράματα που εκτελούνται υπό φυσικές συνθήκες.

Όταν οι προκλινικές μελέτες υποστηρίζουν πλήρως τους ισχυρισμούς που διατυπώνονται στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, δεν απαιτείται η διενέργεια πειραμάτων υπό φυσικές συνθήκες.

Εκτός και αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση, τα αποτελέσματα των προκλινικών μελετών συμπληρώνονται με στοιχεία από κλινικές δοκιμές, με τη χρήση παρτίδων αντιπροσωπευτικών της διαδικασίας παρασκευής που περιγράφεται στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στις ίδιες κλινικές δοκιμές μπορούν να ερευνώνται τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητα.

- 3) Όλα τα πειράματα περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να αξιολογούνται δεόντως από τις αρμόδιες αρχές. Καταδεικνύεται η εγκυρότητα όλων των τεχνικών που χρησιμοποιούνται στο πείραμα.
- 4) Αναφέρονται όλα τα αποτελέσματα, ανεξάρτητα αν είναι ευνοϊκά ή δυσμενή.
 - α) Η αποτελεσματικότητα ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου καταδεικνύεται για κάθε κατηγορία των ζωικών ειδών προορισμού για την οποία συνιστάται η χρήση του, από κάθε συνιστώμενη οδό και με κάθε συνιστώμενη μέθοδο χορήγησης και με το προτεινόμενο πρόγραμμα χορήγησης. Εκτός και αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση, η έναρξη και η διάρκεια της ανοσίας προσδιορίζονται και υποστηρίζονται με πειραματικά στοιχεία.
 - β) Αξιολογείται δεόντως η επίδραση των παθητικά αποκτηθέντων και προερχόμενων από τη μητέρα αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα των εμβολίων όταν χορηγούνται σε ζώα σε ηλικία στην οποία εξακολουθεί να υφίσταται η αποκτηθείσα από τη μητέρα ανοσία, εάν ενδείκνυται.
 - γ) Καταδεικνύεται η αποτελεσματικότητα καθενός από τα συστατικά των πολυδύναμων και συνδυασμένων ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων. Εάν το προϊόν συνιστάται για χορήγηση σε συνδυασμό ή ταυτόχρονα με κάποιο άλλο κτηνιατρικό φάρμακο, αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητά του συνδυασμού με κατάλληλες μελέτες. Αναφέρονται τυχόν γνωστές αλληλεπιδράσεις με τυχόν άλλα κτηνιατρικά φάρμακα.
 - δ) Όταν ένα προϊόν αποτελεί μέρος εμβολιακού σχήματος που συνιστάται από τον αιτούντα, καταδεικνύεται η επίδραση από τον αρχικό εμβολιασμό ή τον αναμνηστικό εμβολιασμό ή η συμβολή του κτηνιατρικού φαρμάκου στην αποτελεσματικότητά του εμβολιακού σχήματος ως συνόλου.
 - ε) Η δόση που πρέπει να χρησιμοποιείται είναι η ποσότητα του προϊόντος που συνιστάται προς χρήση και η παρτίδα που χρησιμοποιείται για τη δοκιμή αποτελεσματικότητας λαμβάνεται από την παρτίδα ή τις παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με τη διαδικασία παρασκευής που περιγράφεται στο μέρος 2 της αίτησης.
 - στ) Για διαγνωστικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται σε ζώα, ο αιτών υποδεικνύει πώς πρέπει να ερμηνεύονται οι αντιδράσεις στο προϊόν.
 - ζ) Για εμβόλια που έχουν ως στόχο να καταστεί δυνατή η διάκριση μεταξύ εμβολιασμένων και προσβεβλημένων ζώων (ιχνηθετικά εμβόλια), εάν ο ισχυρισμός αποτελεσματικότητας βασίζεται σε *in vitro* διαγνωστικές δοκιμές, παρέχονται επαρκή στοιχεία σχετικά με τις διαγνωστικές δοκιμές για να καταστεί δυνατή η κατάλληλη αξιολόγηση των ισχυρισμών που έχουν σχέση με τις ιδιότητες του ιχνηθέτη.

IIIβ.4B. Προκλινικές μελέτες

- 1) Καταρχήν, η επίδειξη αποτελεσματικότητας πραγματοποιείται κάτω από σωστά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με τεχνητή μόλυνση μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στο ζώο προορισμού, κάτω από τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσης. Στο μέτρο του δυνατού, οι συνθήκες κάτω από τις οποίες πραγματοποιείται η τεχνητή μόλυνση αντανακλούν τις φυσικές συνθήκες μόλυνσης. Παρέχονται αναλυτικά στοιχεία σχετικά με το στέλεχος τεχνητής μόλυνσης και τη συνάφειά του.
- 2) Για ζώντα εμβόλια, το προϊόν που χρησιμοποιείται για τη δοκιμή αποτελεσματικότητας λαμβάνεται από την παρτίδα ή τις παρτίδες που περιέχουν τον ελάχιστο τίτλο ή ισχύ. Για άλλα προϊόντα, χρησιμοποιείται προϊόν από παρτίδες με το ελάχιστο δραστικό περιεχόμενο ή ισχύ που αναμένεται στο τέλος της περιόδου ισχύος, εκτός αντίθετης αιτιολόγησης.
- 3) Εάν είναι δυνατόν, προσδιορίζεται και τεκμηριώνεται ο μηχανισμός της ανοσίας (κυτταρική/χυμική, τοπική/γενική, τάξεις ανοσοσφαιρίνης) η οποία ενεργοποιείται μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα προορισμού μέσω της συνιστώμενης οδού χορήγησης.
- 4) Σε όλες τις προκλινικές μελέτες παρέχονται τα ακόλουθα:
 - α) μια περίληψη·
 - β) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική για προκλινικές μελέτες, κατά περίπτωση·
 - γ) η ονομασία του φορέα που διενήργησε τις μελέτες·

- δ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο το οποίο να περιλαμβάνει περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία ως προς τα είδη ή τις φυλές των ζώων, τις κατηγορίες ζώων, του τόπου από όπου αυτά ελήφθησαν, την ταυτοποίηση και τον αριθμό των ζώων, τις συνθήκες κάτω από τις οποίες στεγάστηκαν και διατράφηκαν (με αναφορά μεταξύ άλλων του αν ήταν απαλλαγμένα από συγκεκριμένους παθογόνους παράγοντες και/ή συγκεκριμένα αντισώματα, της φύσης και της ποσότητας τυχόν προσθέτων που περιείχαν οι ζωοτροφές), τη δόση, την οδό, το χρονοδιάγραμμα και τις ημερομηνίες χορήγησης και την περιγραφή και αιτιολόγηση των χρησιμοποιηθεισών στατιστικών μεθόδων·
- ε) στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo) ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε αγωγή·
- στ) στην περίπτωση ζώων που υποβλήθηκαν σε αγωγή και, αν ενδείκνυται, εάν έλαβαν το προϊόν δοκιμής ή άλλο εγκεκριμένο στην Ένωση προϊόν·
- ζ) κάθε γενική ή επιμέρους παρατήρηση και τα επιτευχθέντα αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις), ευνοϊκά ή δυσμενή. Τα δεδομένα περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να αξιολογηθούν επισταμένως, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συντάκτη. Τα επιμέρους δεδομένα παρουσιάζονται σε μορφή πινάκων. Τα αποτελέσματα, εν είδει επεξηγήσεως και απεικονίσεως, μπορούν να συνοδεύονται από αναπαραγωγές στοιχείων καταγραφής, μικροφωτογραφίες κ.λπ·
- η) η φύση, η συχνότητα και η διάρκεια παρατηρηθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών·
- θ) ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρώιμα από τις μελέτες και οι λόγοι για την απόσυρση αυτή·
- ι) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις διακυμάνσεις των δεδομένων·
- ια) η εμφάνιση και η πορεία τυχόν παρεπιπτώσας ασθένειας·
- ιβ) κάθε λεπτομέρεια σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν), η χορήγηση των οποίων ήταν αναγκαία κατά την πορεία της μελέτης·
- ιγ) τυχόν άλλες παρατηρήσεις και παρεκκλίσεις από το πρωτόκολλο και οι πιθανές επιπτώσεις στα αποτελέσματα·
- ιδ) αντικειμενική εξέταση των αποκτηθέντων αποτελεσμάτων, που καταλήγει σε συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

IIIβ.4Γ. Κλινικές δοκιμές

- 1) Εκτός αντίθετης αιτιολόγησης, τα αποτελέσματα των προκλινικών μελετών συμπληρώνονται με στοιχεία από δοκιμές υπό φυσικές συνθήκες, με τη χρήση παρτίδων αντιπροσωπευτικών της διαδικασίας παρασκευής που περιγράφεται στην αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Στην ίδια δοκιμή υπό φυσικές συνθήκες μπορούν να ερευνώνται τόσο η ασφάλεια όσο και η αποτελεσματικότητα.
- 2) Αν προκλινικές μελέτες δεν μπορούν να στηρίξουν την αποτελεσματικότητα, μόνο η εκτέλεση δοκιμών υπό φυσικές συνθήκες μπορεί να γίνει αποδεκτή.
- 3) Τα στοιχεία που αφορούν τα πειράματα υπό φυσικές συνθήκες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή για να μπορεί να γίνει αντικειμενική κρίση επ' αυτών. Περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:
 - α) μια περίληψη·
 - β) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή κλινική πρακτική·
 - γ) το όνομα, τη διεύθυνση, την ειδικότητα και τα προσόντα του αρμόδιου ερευνητή·
 - δ) τον τόπο και την ημερομηνία χορήγησης, τον κωδικό ταυτότητας που ενδέχεται να συνδέεται με το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου του/των ζώου/-ων·
 - ε) λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου δοκιμής με περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία για την οδό και τη μέθοδο χορήγησης, το πρόγραμμα χορήγησης, τη δόση, τις κατηγορίες των ζώων, τη διάρκεια της παρακολούθησης, την ορολογική ανταπόκριση και άλλες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν στα ζώα μετά τη χορήγηση·
 - στ) στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε εικονικό φάρμακο (placebo), ανταγωνιστικό προϊόν ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε αγωγή·
 - ζ) ταυτοποίηση των υποβληθέντων σε αγωγή ζώων και των ζώων-μαρτύρων (συλλογική ή ατομική, κατά περίπτωση), όπως είδος, φυλή ή γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση·

- η) σύντομη περιγραφή της μεθόδου εκτροφής και διατροφής, με αναφορά της φύσης και της ποσότητας τυχόν προσθέτων που περιείχαν οι ζωοτροφές·
- θ) όλα τα στοιχεία για παρατηρήσεις, αποδόσεις και αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπική απόκλιση)· παρέχονται ατομικά στοιχεία, όταν οι δοκιμές και οι μετρήσεις διεξάγονται σε άτομα·
- ι) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις διακυμάνσεις των δεδομένων·
- ια) όλες τις παρατηρήσεις και αποτελέσματα των πειραμάτων, ευνοϊκά ή δυσμενή, με πλήρη αναφορά των παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστηριότητας που απαιτούνται για την αξιολόγηση του προϊόντος· οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές προσδιορίζονται και επεξηγείται η σημαντικότητα τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα·
- ιβ) επιδράσεις στις επιδόσεις των ζώων·
- ιγ) τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις μελέτες και τους λόγους για την απόσυρση αυτή·
- ιδ) τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια παρατηρηθεισών ανεπιθύμητων ενεργειών·
- ιε) την εμφάνιση και την πορεία τυχόν παρεμπόδισης ασθένειας·
- ιστ) κάθε λεπτομέρεια σχετική με κτηνιατρικά φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν) που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης· λεπτομέρειες για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις·
- ιζ) τυχόν άλλες παρατηρήσεις και παρεκκλίσεις από το πρωτόκολλο και τις πιθανές επιπτώσεις στα αποτελέσματα·
- ιη) αντικειμενική εξέταση των αποκτηθέντων αποτελεσμάτων, που καταλήγει σε συμπεράσματα σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

ΤΜΗΜΑ IV

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

IV.1. Αιτήσεις για γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα

- IV.1.1. Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 18 (γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα) περιέχουν τα στοιχεία που αναφέρονται στα μέρη 1 και 2 του τμήματος II του παρόντος παραρτήματος. Αν απαιτείται, συμπεριλαμβάνεται αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου σύμφωνα με το άρθρο 18 παράγραφος 7. Επιπλέον, ο φάκελος περιέχει στοιχεία που καταδεικνύουν ότι το προϊόν έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστική/-ές ουσία/-ες και την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή, όπως το φάρμακο αναφοράς, καθώς και τα στοιχεία που καταδεικνύουν τη βιοϊσοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς ή αιτιολόγηση του γεγονότος ότι αυτές οι μελέτες δεν πραγματοποιήθηκαν με παραπομπή στις καθιερωμένες οδηγίες. Όλες οι φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης απελευθέρωσης θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή.

Για τα βιολογικά (συμπεριλαμβανομένων των ανοσολογικών) κτηνιατρικά φάρμακα, δεν θεωρείται καταρχήν κατάλληλη η τυπική προσέγγιση που ακολουθείται για τα γενόσημα και ακολουθείται η προσέγγιση για τα υβριδικά φάρμακα (βλέπε μέρος IV.2.).

- IV.1.2. Για τα γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα, οι κριτικές εκθέσεις εμπειρογνομόνων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα επικεντρώνονται ειδικότερα στα ακόλουθα στοιχεία:
- α) στους λόγους για τον ισχυρισμό της βιοϊσοδυναμίας·
 - β) σε σύνοψη των προσμείξεων που περιέχονται σε παρτίδες της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών καθώς και του τελικού φαρμάκου (και, όπου χρειάζεται, στα προϊόντα αποικοδόμησης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της φύλαξης) μαζί με μια αξιολόγηση αυτών των προσμείξεων·
 - γ) σε αξιολόγηση των μελετών βιοϊσοδυναμίας ή σε άλλες πληροφορίες που μπορούν να υποστηρίξουν τον ισχυρισμό βιοϊσοδυναμίας σύμφωνα με τις σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός·
 - δ) σε τυχόν συμπληρωματικά στοιχεία που αποδεικνύουν την ισοδυναμία των ιδιοτήτων ασφάλειας και αποτελεσματικότητας των διαφόρων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της αντίστοιχης εγκεκριμένης δραστικής ουσίας·

- ε) σε επανεξέταση της αξιολόγησης κινδύνου για την ασφάλεια του χρήστη με έμφαση στις διαφορές μεταξύ των γενόσημων και των κτηνιατρικών φαρμάκων αναφοράς (όπως η σύνθεση των εκδόχων).
- στ) σε επανεξέταση της αξιολόγησης του περιβαλλοντικού κινδύνου, κατά περίπτωση.

IV.1.3. Για την αίτηση για γενόσημο κτηνιατρικό φάρμακο που περιέχει αντιμικροβιακή ουσία παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το επίπεδο αντοχής, όπως είναι γνωστό από τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

IV.1.4. Για γενόσημο κτηνιατρικό φάρμακο που περιέχει αντιπαρασιτική ουσία παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το επίπεδο αντοχής, όπως είναι γνωστό από τα βιβλιογραφικά δεδομένα.

IV.1.5. Για γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για χορήγηση μέσω ενδομυϊκής, υποδερμικής ή διαδερμικής οδού, παρέχονται τα ακόλουθα συμπληρωματικά στοιχεία:

απόδειξη ισοδύναμης ή διαφορετικής απομάκρυνσης καταλοίπων από το σημείο ένεσης, η οποία μπορεί να αιτιολογηθεί με τις κατάλληλες μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων·

- α) απόδειξη της ανοχής του ζώου προορισμού στο σημείο ένεσης, που μπορεί να αιτιολογηθεί με τις κατάλληλες μελέτες σχετικά με την ανοχή του ζώου προορισμού.

IV.2. Αιτήσεις για υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα

IV.2.1. Οι αιτήσεις βάσει του άρθρου 19 (υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα) αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα που είναι παρεμφερή με κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς, αλλά δεν πληρούν τους όρους που αναφέρονται στον ορισμό για τα γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα.

IV.2.2. Για τις αιτήσεις αυτές παρέχονται οι ακόλουθες πληροφορίες:

- α) όλα τα στοιχεία που αναφέρονται στα μέρη 1 και 2 των τμημάτων II ή III, κατά περίπτωση, του παρόντος παραρτήματος·
- β) για τα μέρη 3 και 4 του φακέλου, οι αιτήσεις για υβριδικά φάρμακα μπορούν να βασίζονται εν μέρει στα αποτελέσματα των κατάλληλων μελετών ασφαλείας, μελετών καταλοίπων και προκλινικών μελετών καθώς και των κατάλληλων κλινικών δοκιμών για ήδη εγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς, και εν μέρει σε νέα στοιχεία. Στα νέα στοιχεία περιλαμβάνονται αξιολόγηση του κινδύνου για την ασφάλεια του χρήστη και αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου σύμφωνα με το άρθρο 18 παράγραφος 7, κατά περίπτωση. Επιπλέον, για σχετικά προϊόντα (για παράδειγμα, αντιμικροβιακά, αντιπαρασιτικά), εξετάζεται ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής κατά περίπτωση.

IV.2.3. Στην περίπτωση βιολογικών (συμπεριλαμβανομένων των ανοσολογικών) κτηνιατρικών φαρμάκων, παρέχεται ολοκληρωμένη ανασκόπηση των ελέγχων συγκρισιμότητας, μεταξύ άλλων ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

IV.2.4. Όταν γίνεται παραπομπή σε στοιχεία που προέρχονται από άλλο εγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο, παρέχεται αιτιολόγηση της χρήσης και της σημασίας των στοιχείων αυτών για το νέο προϊόν.

IV.2.5. Η έκταση των νέων στοιχείων που απαιτούνται για την υποστήριξη της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας εξαρτάται από τα ειδικά χαρακτηριστικά του εκάστοτε νέου προϊόντος και τις διαφορές του σε σχέση με το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς και καθορίζεται κατά περίπτωση. Παρέχονται νέα προκλινικά και κλινικά δεδομένα σχετικά με το νέο προϊόν για κάθε πτυχή για την οποία δεν παρέχει σχετική υποστήριξη το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς.

IV.2.6. Αν διενεργούνται νέες μελέτες με παρτίδες κτηνιατρικού φαρμάκου αναφοράς που είναι εγκεκριμένο σε τρίτη χώρα, ο αιτών καταδεικνύει ότι το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς έχει εγκριθεί βάσει απαιτήσεων ισοδύναμων με αυτές που έχουν θεσπιστεί στην Ένωση και ότι είναι σε τέτοιο βαθμό παρόμοιες ώστε να μπορούν να υποκαθιστούν οι μεν τις δε στις προκλινικές μελέτες ή τις κλινικές δοκιμές.

IV.3. Αιτήσεις για κτηνιατρικά φάρμακα σταθερού συνδυασμού

IV.3.1. Υποβάλλεται αίτηση για προϊόν σταθερού συνδυασμού με επιμέρους δραστικές ουσίες οι οποίες αποτελούν ήδη αντικείμενο άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου στον ΕΟΧ, σύμφωνα με το άρθρο 20.

Ένα προϊόν σταθερού συνδυασμού που περιέχει τουλάχιστον μία νέα δραστική ουσία η οποία δεν έχει ακόμη εγκριθεί για κτηνιατρικό φάρμακο στον ΕΟΧ υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 8.

IV.3.2. Για αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 20, υποβάλλεται πλήρης φάκελος που περιέχει τα μέρη 1, 2, 3 και 4.

IV.3.3. Παρέχεται βάσιμη επιστημονική αιτιολόγηση βάσει έγκυρων θεραπευτικών αρχών για τον συνδυασμό δραστικών ουσιών, συμπεριλαμβανομένων κλινικών δεδομένων, η οποία καταδεικνύει την ανάγκη για όλες τις δραστικές ουσίες και τη συμβολή τους τη στιγμή της θεραπείας.

IV.3.4. Γενικά, για το προϊόν σταθερού συνδυασμού παρέχονται όλα τα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα και δεν απαιτούνται στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για κάθε δραστική ουσία χωριστά, εκτός αν πρέπει να διευκρινιστούν οι επιμέρους φαρμακολογικές τους ιδιότητες.

IV.3.5. Αν ο αιτών έχει στη διάθεσή του επαρκώς λεπτομερή στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα μιας επιμέρους γνωστής δραστικής ουσίας, τα στοιχεία αυτά θα μπορούσαν να παρασχεθούν, προκειμένου να παραλειφθούν κάποιες μελέτες με τον σταθερό συνδυασμό ή για να προσθέσουν σχετικές πληροφορίες. Σε αυτήν την περίπτωση, διερευνάται η πιθανή αλληλεπίδραση μεταξύ δραστικών ουσιών.

IV.3.6. Διενεργούνται αξιολόγηση της ασφάλειας του χρήστη, αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου, μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων και κλινικές μελέτες με το προϊόν σταθερού συνδυασμού.

IV.3.7. Παρέχεται μελέτη ασφάλειας των ζώων προορισμού με την τελική τυποποίηση, εκτός αν αιτιολογείται η παράλειψή της,

IV.4. Αιτήσεις με συγκατάθεση

IV.4.1. Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 21 αφορούν προϊόντα με πανομοιότυπη σύνθεση, φαρμακοτεχνική μορφή και διαδικασία παρασκευής (περιλαμβανομένων των πρώτων υλών και των αρχικών υλικών, των παραμέτρων διεργασίας και των μονάδων παρασκευής) με τα ήδη εγκεκριμένα κτηνιατρικά προϊόντα.

IV.4.2. Ο φάκελος για τις αιτήσεις αυτές περιλαμβάνει μόνο στοιχεία για τα μέρη 1Α και 1Β, όπως περιγράφεται στο παράρτημα 1 (σημεία 1 έως 6.4), με την προϋπόθεση ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας για το ήδη εγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο έχει δώσει τη γραπτή συγκατάθεσή του στον αιτούντα να αναφέρεται στο περιεχόμενο των μερών 1Γ, 2, 3 και 4 του φακέλου του εν λόγω προϊόντος. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να υποβληθούν κριτικές εκθέσεις εμπειρογνομόνων σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα. Ο αιτών παρέχει στην αίτησή του αποδεικτικά στοιχεία της γραπτής συγκατάθεσης.

IV.5. Αιτήσεις βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων

IV.5.1. Για κτηνιατρικά φάρμακα των οποίων η δραστική ουσία ή ουσίες έχουν καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση όπως αναφέρεται στο άρθρο 22, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας, ισχύουν οι ακόλουθοι ειδικοί κανόνες.

IV.5.2. Υποβάλλεται πλήρης φάκελος (ο οποίος περιέχει τα μέρη 1, 2, 3 και 4). Ο αιτών υποβάλλει τα μέρη 1 και 2 όπως περιγράφεται στο παρόν παράρτημα. Όσον αφορά τα μέρη 3 και 4, για την εξέταση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας υποβάλλεται αναλυτική επιστημονική βιβλιογραφία σε συνδυασμό με πληροφορίες που καταδεικνύουν την κατάλληλη σύνδεση μεταξύ των βιβλιογραφικών παραπομπών και του κτηνιατρικού φαρμάκου. Ενδέχεται να απαιτείται συμπλήρωση των βιβλιογραφικών δεδομένων με τεκμηρίωση ειδικά για το προϊόν, για παράδειγμα, αξιολόγηση της ασφάλειας του χρήστη και αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου ή δεδομένα μελετών καταλοίπων ώστε να δικαιολογείται/-ούνται τυχόν προτεινόμενος/-οι χρόνος/-οι αναμονής.

IV.5.3. Οι ειδικοί κανόνες που ορίζονται στα μέρη IV.5.3.1. έως IV.5.3.12. ισχύουν για την τεκμηρίωση της καθιερωμένης κτηνιατρικής χρήσης.

- IV.5.3.1. Για να τεκμηριωθεί η καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμάκων, λαμβάνονται υπόψη οι ακόλουθοι παράγοντες:
- ο χρόνος κατά τον οποίο μια δραστική ουσία έχει χρησιμοποιηθεί τακτικά στα ζωικά είδη προορισμού μέσω της προτεινόμενης οδού χορήγησης και με την προτεινόμενη δοσολογία·
 - ποσοτικές πτυχές της χρήσης της δραστικής ουσίας ή των δραστικών ουσιών, λαμβανομένου υπόψη του εύρους χρήσης της ουσίας ή των ουσιών στην πράξη, καθώς και του εύρους χρήσης σε γεωγραφική βάση·
 - ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος για τη χρήση της δραστικής ουσίας ή των δραστικών ουσιών (που αντικατοπτρίζεται στη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και
 - η συνεκτικότητα των επιστημονικών αξιολογήσεων.
- IV.5.3.2. Μπορεί να χρειάζονται διαφορετικές χρονικές περιόδους για τη βεβαίωση της καθιερωμένης χρήσης διαφορετικών δραστικών ουσιών. Σε κάθε περίπτωση, η χρονική περίοδος που απαιτείται για τη βεβαίωση της καθιερωμένης κτηνιατρικής χρήσης ενός συστατικού ενός φαρμάκου δεν μπορεί να είναι μικρότερη από μια δεκαετία από την πρώτη συστηματική και τεκμηριωμένη χρήση της ουσίας αυτής ως κτηνιατρικού φαρμάκου στην Ένωση.
- IV.5.3.3. Κτηνιατρική χρήση δεν σημαίνει αποκλειστικά χρήση του φαρμάκου ως εγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου. Η καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση αναφέρεται στη χρήση για συγκεκριμένο θεραπευτικό σκοπό στο ζωικό είδος προορισμού.
- IV.5.3.4. Αν μια ουσία με καθιερωμένη χρήση προτείνεται για εντελώς νέες θεραπευτικές ενδείξεις, δεν είναι δυνατόν αντικείμενο της αίτησης να είναι αποκλειστικά και μόνο η καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση. Παρέχονται συμπληρωματικά στοιχεία σχετικά με τη νέα θεραπευτική ένδειξη, σε συνδυασμό με κατάλληλες δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων και προκλινικά και κλινικά δεδομένα και, σε αυτήν την περίπτωση, δεν είναι η δυνατή η αίτηση βάσει του άρθρου 21.
- IV.5.3.5. Ο αιτών υποβάλλει δημοσιευμένη τεκμηρίωση η οποία διατίθεται δωρεάν στο κοινό και έχει δημοσιευθεί από αξιόπιστη πηγή, η οποία, κατά προτίμηση, έχει υποβληθεί σε αξιολόγηση από ομότιμους κριτές.
- IV.5.3.6. Η τεκμηρίωση περιέχει επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να καταστεί δυνατή η πραγματοποίηση ανεξάρτητης αξιολόγησης.
- IV.5.3.7. Η τεκμηρίωση καλύπτει όλες τις πτυχές της αξιολόγησης της ασφάλειας και/ή της αποτελεσματικότητας του προϊόντος για την προτεινόμενη ένδειξη των ειδών προορισμού με τη χρήση της προτεινόμενης οδού χορήγησης και δοσολογίας. Περιλαμβάνει ή αναφέρεται σε μια ανασκόπηση της σχετικής βιβλιογραφίας, λαμβανομένων υπόψη μελετών πριν και μετά την κυκλοφορία και δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία που θα αφορά την εμπειρία με τη μορφή επιδημιολογικών μελετών και, ιδιαίτερα, συγκριτικών επιδημιολογικών μελετών.
- IV.5.3.8. Κοινοποιούνται όλα τα έγγραφα τεκμηρίωσης, τόσο ευνοϊκά όσο και δυσμενή. Όσον αφορά τις διατάξεις για την καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση είναι ιδιαίτερα σημαντικό να καταστεί σαφές ότι οι βιβλιογραφικές παραπομπές σε άλλες πηγές στοιχείων (μελέτες μετά την κυκλοφορία στην αγορά, επιδημιολογικές μελέτες κ.λπ.), και όχι απλώς τα στοιχεία σχετικά με δοκιμές και μελέτες, μπορούν να χρησιμεύσουν ως έγκυρα αποδεικτικά στοιχεία της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας ενός προϊόντος εάν ο αιτών εξηγήσει και αιτιολογήσει ικανοποιητικά τη χρήση αυτών των πηγών στοιχείων.
- IV.5.3.9. Δεν είναι δυνατόν να θεωρηθεί ότι δημόσιες εκθέσεις αξιολόγησης και διαθέσιμες στο κοινό περιλήψεις πληροφοριών παρέχουν επαρκείς πληροφορίες, με εξαίρεση την έκθεση αξιολόγησης που δημοσιεύει ο Οργανισμός κατόπιν της αξιολόγησης μιας αίτησης για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων, η οποία μπορεί να χρησιμοποιείται με τον δέοντα τρόπο ως βιβλιογραφία, ιδίως για τις δοκιμές ασφάλειας.
- IV.5.3.10. Δίνεται ιδιαίτερη προσοχή σε τυχόν ελλείψεις πληροφοριών και παρέχεται αιτιολόγηση για την ενδεχόμενη απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφάλειας και/ή αποτελεσματικότητας ακόμη και αν λείπουν ορισμένες πληροφορίες.
- IV.5.3.11. Οι κριτικές εκθέσεις εμπειρογνομόνων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα εξηγούν την καταλληλότητα των στοιχείων που υποβάλλονται και τα οποία αφορούν ένα προϊόν διαφορετικό από το προϊόν που προορίζεται για κυκλοφορία στην αγορά. Διατυπώνεται κρίση σχετικά με το εάν το προϊόν που εξετάζεται στη βιβλιογραφία μπορεί να συνδεθεί ικανοποιητικά ή επιστημονικά με το προϊόν για το οποίο έχει υποβληθεί αίτηση άδειας κυκλοφορίας, ανεξάρτητα από τις υπάρχουσες διαφορές.
- IV.5.3.12. Η εμπειρία μετά την κυκλοφορία στην αγορά με άλλα προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά έχει ιδιαίτερη σημασία και οι αιτούντες δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στο ζήτημα αυτό.

IV.6. Αιτήσεις για περιορισμένες αγορές

- IV.6.1. Έλλειψι πλήρων δεδομένων όσον αφορά την ασφάλεια και/ή την αποτελεσματικότητα είναι δυνατόν να χορηγείται άδεια κυκλοφορίας για περιορισμένη αγορά όταν, όπως προβλέπεται στο άρθρο 23, ο αιτών αποδεικνύει ότι το προϊόν προορίζεται για χρήση σε περιορισμένη αγορά και ότι το όφελος από τη διαθεσιμότητα του νέου προϊόντος υπερτερεί του κινδύνου που σχετίζεται με την παράλειψη ορισμένων δεδομένων όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα τα οποία απαιτούνται από το παρόν παράρτημα.
- IV.6.2. Για τις αιτήσεις αυτές, ο αιτών υποβάλλει τα μέρη 1 και 2 όπως περιγράφεται στον παρόν παράρτημα.
- IV.6.3. Για τα μέρη 3 και 4, μπορούν να παραλείπονται ορισμένα από τα δεδομένα που απαιτεί το παρόν παράρτημα όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Όσον αφορά τον βαθμό στον οποίο μπορούν να παραλείπονται τα δεδομένα όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα, λαμβάνονται υπόψη οι σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός.

IV.7. Αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις

- IV.7.1. Σε εξαιρετικές περιστάσεις που σχετίζονται με την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία, είναι δυνατόν να χορηγείται άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 25, με την επιφύλαξη συγκεκριμένων υποχρεώσεων, όρων και/ή περιορισμών.
- IV.7.2. Για τις αιτήσεις αυτές, ο αιτών υποβάλλει το μέρος 1 όπως περιγράφεται στο παρόν παράρτημα, μαζί με τους λόγους για τους οποίους το όφελος από την άμεση διαθεσιμότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά υπερτερεί του κινδύνου που συνίσταται στο γεγονός ότι δεν έχει παρασχεθεί ορισμένη τεκμηρίωση σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.
- IV.7.3. Για τα μέρη 2, 3 και 4, είναι δυνατόν να παραλείπονται ορισμένα δεδομένα όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα τα οποία απαιτούνται από το παρόν παράρτημα, εφόσον ο αιτών παρέχει τους λόγους για τους οποίους δεν είναι δυνατή η παροχή αυτών των δεδομένων κατά τη στιγμή της υποβολής. Για τον προσδιορισμό των ουσιαστικών απαιτήσεων για όλες αυτές τις αιτήσεις, λαμβάνονται υπόψη οι σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός.
- IV.7.4. Ως μέρος των όρων της άδειας κυκλοφορίας είναι δυνατόν να απαιτηθεί η διεξαγωγή μελετών μετά τη χορήγηση της άδειας, οι οποίες σχεδιάζονται, διεξάγονται, αναλύονται και παρουσιάζονται σύμφωνα με τις γενικές αρχές για τις δοκιμές ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας που ορίζονται στο παρόν παράρτημα, και τα σχετικά έγγραφα καθοδήγησης, κατά περίπτωση ανάλογα με το ζήτημα που εξετάζεται στη μελέτη.

ΤΜΗΜΑ V**ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΓΙΑ ΕΙΔΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

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

V.1. Κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας**V.1.1. Γενικές απαιτήσεις**

- V.1.1.1. Ανάλογα με τη δραστική ουσία και τον τρόπο δράσης, ένα κτηνιατρικό φάρμακο καινοτόμου θεραπείας θα μπορούσε να εμπίπτει σε οποιαδήποτε από τις ακόλουθες τρεις κατηγορίες προϊόντων:
- κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των βιολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων·
 - βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων·
 - ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.
- V.1.1.2. Γενικά, οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας, όπως ορίζονται στο άρθρο 4 παράγραφος 43, ακολουθούν τον μορφότυπο και τις απαιτήσεις υποβολής στοιχείων που περιγράφονται στα τμήματα II ή III του παρόντος παραρτήματος, ανάλογα με την κατηγορία καινοτόμου θεραπείας. Κανονικά υποβάλλεται πλήρης φάκελος ο οποίος περιέχει τα μέρη 1, 2, 3 και 4, σύμφωνα με τις απαιτήσεις που περιγράφονται στα τμήματα II ή III και τυχόν σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός. Είναι ενδεχομένως δυνατές παρεκκλίσεις από τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος, εφόσον αιτιολογούνται. Ανάλογα με την περίπτωση και λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων των προϊόντων καινοτόμου θεραπείας, ενδέχεται να ισχύουν πρόσθετες απαιτήσεις για συγκεκριμένους τύπους προϊόντων.

- V.1.1.3. Οι διαδικασίες παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων καινοτόμου θεραπείας συμμορφώνονται με τις αρχές της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής με προσαρμογές κατά περίπτωση, ώστε να αντικατοπτρίζεται η ιδιαίτερη φύση αυτών των προϊόντων. Καταρτίζονται κατευθυντήριες γραμμές ειδικά για τα κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας, ώστε να αντικατοπτρίζεται δεόντως η ιδιαίτερη φύση της διαδικασίας παρασκευής τους.
- V.1.1.4. Ανάλογα με την ιδιαίτερη φύση ενός προϊόντος καινοτόμου θεραπείας, η χρήση του μπορεί ενδεχομένως να σχετίζεται με συγκεκριμένους κινδύνους. Αυτοί οι κίνδυνοι προσδιορίζονται με εφαρμογή μεθοδολογίας καθορισμού χαρακτηριστικών κινδύνου για τον προσδιορισμό των κινδύνων που συνδέονται με το εκάστοτε προϊόν και των σχετικών παραγόντων κινδύνου. Σε αυτό το πλαίσιο, κίνδυνοι θα ήταν οποιεσδήποτε δυσμενείς επιδράσεις που ενδεχομένως αποδίδονται στη χρήση του προϊόντος καινοτόμου θεραπείας και οι οποίες έχουν σημασία για τον πληθυσμό προορισμού και/ή τον χρήστη, τον καταναλωτή και/ή το περιβάλλον. Η ανάλυση των κινδύνων μπορεί να καλύπτει ολόκληρη την ανάπτυξη. Οι παράγοντες κινδύνου που μπορούν να εξετάζονται περιλαμβάνουν την προέλευση του αρχικού υλικού (κύτταρα κ.λπ.), τον τρόπο δράσης στο ζώο (πολλαπλασιασμός, επαγωγή ανοσολογικής απόκρισης, παραμονή στον οργανισμό κ.λπ.), τον βαθμό τροποποίησης των κυττάρων (για παράδειγμα τη διαδικασία παρασκευής), τον συνδυασμό της δραστικής ουσίας με βιοδραστικά μόρια ή δομικά υλικά, τον βαθμό της ικανότητας πολλαπλασιασμού των ιών και των μικροοργανισμών που χρησιμοποιούνται *in vivo*, τον βαθμό ενσωμάτωσης αλληλουχιών νουκλεϊνικών οξέων ή γονιδίων στο γονιδίωμα, τη μακροπρόθεσμη λειτουργικότητα, τον κίνδυνο ογκογένεσης, τις επιδράσεις εκτός στόχου καθώς και τον τρόπο χορήγησης ή χρήσης.
- V.1.1.5. Βάσει της αξιολόγησης των πληροφοριών σχετικά με τους προσδιοριζόμενους κινδύνους και παράγοντες κινδύνου καθορίζονται συγκεκριμένα χαρακτηριστικά για κάθε επιμέρους κίνδυνο που συνδέεται με ένα συγκεκριμένο προϊόν, τα οποία μπορούν να χρησιμοποιούνται για να διαπιστώνεται και να αιτιολογείται ο τρόπος με τον οποίο το υποβληθέν σύνολο στοιχείων παρέχει τις αναγκαίες διασφαλίσεις ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα και επαρκεί για την υποστήριξη της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ειδικότερα για τις πτυχές των προϊόντων καινοτόμου θεραπείας που δεν καλύπτονται από τις υφιστάμενες γνώσεις.
- V.1.1.6. Για την κάλυψη ελλείψεων στα στοιχεία ή αβεβαιοτήτων κατά τη στιγμή της έγκρισης του προϊόντος, είναι δυνατόν να εξετάζεται η εφαρμογή μέτρων ή η διεξαγωγή μελετών μετά τη χορήγηση της άδειας κατά περίπτωση. Για τον εντοπισμό έγκαιρων ή καθυστερημένων σημάτων ανεπιθύμητων ενεργειών ώστε να αποτρέπονται οι κλινικές επιπτώσεις αυτών των αντιδράσεων και να διασφαλίζεται η έγκαιρη θεραπεία και προκειμένου να λαμβάνονται πληροφορίες σχετικά με τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα κτηνιατρικών φαρμάκων καινοτόμου θεραπείας, τα μέτρα που προβλέπονται για τη διασφάλιση μιας τέτοιας παρακολούθησης παρουσιάζονται αναλυτικά σε σχέδιο διαχείρισης των κινδύνων.
- V.1.1.7. Για κάθε προϊόν καινοτόμου θεραπείας και, ειδικότερα για όσα θεωρούνται πρωτοεμφανιζόμενος κλάδος στην κτηνιατρική, συνιστάται να ζητείται εγκαίρως η γνώμη του Οργανισμού πριν από την υποβολή του φακέλου για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ώστε να ταξινομείται το προϊόν, να προσδιορίζεται η δομή φακέλου που πρέπει να εφαρμόζεται και να λαμβάνονται σχετικές πληροφορίες σχετικά με τα συμπληρωματικά στοιχεία που ενδέχεται να απαιτούνται για την υποστήριξη της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

V.1.2. Απαιτήσεις ποιότητας

- V.1.2.1. Γενικά, υποβάλλονται η περιγραφή της σύνθεσης, η μέθοδος παρασκευής, η σταθερότητα της παραγωγής, έλεγχοι των αρχικών υλικών, έλεγχοι που εφαρμόζονται κατά τη διαδικασία παρασκευής, δοκιμές του τελικού προϊόντος, περιλαμβανομένων της διενέργειας δοκιμής δραστικότητας ή προσδιορισμού της ποσότητας της δραστικής ουσίας, και στοιχεία σταθερότητας.
- V.1.2.2. Οι απαιτήσεις υποβολής στοιχείων για την παρασκευή και δοκιμή κτηνιατρικών φαρμάκων βιολογικής προέλευσης καινοτόμου θεραπείας τα οποία ταξινομούνται ως βιολογικά προϊόντα ή ως ανοσολογικά προϊόντα είναι γενικά σύμφωνες με τις απαιτήσεις για τα βιολογικά ή ανοσολογικά φάρμακα (όπως περιγράφονται στο τμήμα III του παρόντος παραρτήματος), περιλαμβανομένης της ανάγκης διενέργειας σχετικής δοκιμής ισχύος. Ενδέχεται να υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες εφαρμόζονται πρόσθετες απαιτήσεις, για παράδειγμα κύτταρα και κατασκευές γονιδίου-φορέα.
- V.1.2.3. Για κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας που παρασκευάζονται μέσω χημικής σύνθεσης, εφαρμόζονται γενικά οι απαιτήσεις υποβολής στοιχείων που ισχύουν και για τα κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των βιολογικών προϊόντων (όπως περιγράφονται στο τμήμα II του παρόντος παραρτήματος). Ενδέχεται να υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες εφαρμόζονται πρόσθετες απαιτήσεις, για παράδειγμα η διενέργεια σχετικής δοκιμής ισχύος.

V.1.3. Απαιτήσεις ασφάλειας

V.1.3.1. Ανάλογα με τη φύση του προϊόντος και την προβλεπόμενη χρήση του, θα μπορούσαν να είναι χρήσιμα επιπλέον στοιχεία για την αξιολόγηση της ασφάλειας του ζώου προορισμού, του χρήστη, του καταναλωτή ή του περιβάλλοντος όπως προκύπτει από την ανάλυση κινδύνων σε κάθε περίπτωση.

V.1.3.2. Λαμβάνονται υπόψη οι απαιτήσεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ όταν το ζώο που υποβάλλεται σε θεραπευτική αγωγή θα μπορούσε να καταστεί γενετικώς τροποποιημένος οργανισμός. Η οδηγία 2001/18/ΕΚ, αν και εφαρμόζεται σε τελικά προϊόντα που περιέχουν γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς, εξακολουθεί να αποτελεί επί του παρόντος τον βέλτιστο διαθέσιμο τεχνικό οδηγό που περιέχει κατάλογο των απαιτούμενων δεδομένων. Ειδικότερα, βασικό ζήτημα αποτελεί ο ρυθμός ενσωμάτωσης του DNA στα γεννητικά κύτταρα (γεγονός που καθιστά δυνατή τη μετάδοσή του στους απογόνους) ή η δυνητική μετάδοση των γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων στους απογόνους. Επισημαίνεται επίσης ότι το εν λόγω πρόβλημα δεν είναι ακριβώς το ίδιο στην περίπτωση των ζώων συντροφιάς και των ζώων παραγωγής τροφίμων (κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς από τον άνθρωπο).

V.1.3.3. Για ουσίες που προορίζονται για ενσωμάτωση στο γονιδίωμα ή για την τροποποίησή του, διενεργούνται κατάλληλες δοκιμές για την εκτίμηση του κινδύνου τροποποιήσεων εκτός στόχου και/ή μεταλλαξιογένεσης μέσω ένθεσης.

V.1.4. Απαιτήσεις αποτελεσματικότητας

V.1.4.1. Οι απαιτήσεις υποβολής στοιχείων σχετικά με την αποτελεσματικότητα διαφέρουν κυρίως ανάλογα με τις προβλεπόμενες ενδείξεις για χρήση στα ζωικά είδη προορισμού. Ανάλογα με την κατηγορία του προϊόντος καινοτόμου θεραπείας και την προβλεπόμενη χρήση στο ζωικό είδος προορισμού, μπορούν να εφαρμόζονται για ένα κτηνιατρικό φάρμακο καινοτόμου θεραπείας οι απαιτήσεις αποτελεσματικότητας που ορίζονται στα τμήματα II ή III.

V.1.4.2. Οι διεκδικούμενες ενδείξεις υποστηρίζονται με κατάλληλα στοιχεία για το ζωικό είδος προορισμού.

V.1.5. Ειδικές απαιτήσεις υποβολής στοιχείων για ειδικούς τύπους φαρμάκων καινοτόμου θεραπείας**V.1.5.1. Αρχές**

V.1.5.1.1. Λαμβανομένων υπόψη των ιδιαιτεροτήτων των προϊόντων καινοτόμου θεραπείας, ενδέχεται να είναι σκόπιμες ειδικές απαιτήσεις συμπληρωματικά προς τις τυπικές απαιτήσεις για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας.

V.1.5.1.2. Στα ακόλουθα τμήματα επισημαίνονται ειδικές απαιτήσεις που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για ειδικούς τύπους προϊόντων καινοτόμου θεραπείας. Οι εν λόγω ειδικές απαιτήσεις για ειδικούς τύπους προϊόντων καινοτόμου θεραπείας αντιπροσωπεύουν έναν μη εξαντλητικό κατάλογο απαιτήσεων που πρέπει, ενδεχομένως, να προσαρμόζονται στο εκάστοτε ειδικό προϊόν κατά περίπτωση βάσει ανάλυσης κινδύνων.

V.1.5.1.3. Σε κάθε περίπτωση και ειδικότερα στην περίπτωση των καινοτόμων θεραπειών που θεωρούνται πρωτοεμφανιζόμενος κλάδος στην κτηνιατρική, οι αιτούντες πρέπει να λαμβάνουν υπόψη το υφιστάμενο επίπεδο των κτηνιατρικών γνώσεων και την επιστημονική καθοδήγηση που δημοσιεύεται από τον Οργανισμό και την Επιτροπή, σύμφωνα με το τμήμα I του παρόντος παραρτήματος.

V.1.5.2. Κτηνιατρικά φάρμακα γονιδιακής θεραπείας

V.1.5.2.1. Τα προϊόντα γονιδιακής θεραπείας είναι βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν μια δραστική ουσία που περιέχει ή αποτελείται από ανασυνδυασμένο νουκλεϊνικό οξύ το οποίο χρησιμοποιείται ή χορηγείται σε ζώα με σκοπό τη ρύθμιση, την επιδιόρθωση, την αντικατάσταση, την προσθήκη ή τη διαγραφή μιας γενετικής αλληλουχίας. Ο θεραπευτικός, προφυλακτικός ή διαγνωστικός τους σκοπός έχει άμεση σχέση με την αλληλουχία ανασυνδυασμένου νουκλεϊνικού οξέος που περιέχουν ή με το προϊόν της γενετικής έκφρασης αυτής της αλληλουχίας.

V.1.5.2.2. Επιπροσθέτως προς τις απαιτήσεις υποβολής στοιχείων που καθορίζονται στα τμήματα II ή III, ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις:

α) παρέχονται πληροφορίες σχετικά με όλα τα αρχικά υλικά που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων που απαιτούνται για τη γενετική τροποποίηση κυττάρων και, κατά περίπτωση, της επακόλουθης καλλιέργειας και διατήρησης των γενετικώς τροποποιημένων κυττάρων, λαμβανομένης υπόψη της πιθανής απουσίας σταδίων καθαρισμού·

β) όσον αφορά τα προϊόντα που περιέχουν μικροοργανισμό ή ιό, παρέχονται δεδομένα σχετικά με τη γενετική τροποποίηση, την ανάλυση των αλληλουχιών, την εξασθένιση της λοιμογόνου δύναμης, τον τροπισμό προς συγκεκριμένα είδη ιστών και κυττάρων, την εξάρτηση του μικροοργανισμού ή του ιού από τον κυτταρικό κύκλο, την παθογονικότητα και τα χαρακτηριστικά του μητρικού στελέχους·

- γ) οι σχετικές με τη διεργασία και το προϊόν προσμειξεις περιγράφονται στα κατάλληλα τμήματα του φακέλου και ειδικότερα οι προσμειξεις που συνίστανται από ικανούς προς πολλαπλασιασμό ιούς, εάν ο φορέας πρόκειται να είναι ανίκανος προς πολλαπλασιασμό·
- δ) όσον αφορά τα πλασμίδια, πραγματοποιείται ποσοτικός προσδιορισμός των διαφόρων πλασμιδιακών μορφών καθ' όλη τη διάρκεια ζωής του προϊόντος·
- ε) όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, διενεργούνται δοκιμές για τα χαρακτηριστικά των κυττάρων πριν και μετά τη γενετική τροποποίηση, καθώς και πριν και μετά από κάθε επακόλουθη διαδικασία κατάψυξης/αποθήκευσης. Όσον αφορά τα γενετικώς τροποποιημένα κύτταρα, εκτός από τις ειδικές απαιτήσεις για τα φαρμακευτικά προϊόντα γονιδιακής θεραπείας, εφαρμόζονται και οι απαιτήσεις για την ποιότητα των φαρμάκων κυτταρικής θεραπείας και των προϊόντων που λαμβάνονται με τη χρήση μηχανικής ιστών·
- στ) πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι ενθέσεις εκτός στόχου (οι οποίες οδηγούν, για παράδειγμα, σε όγκους/καρκίνο και μεταβολική δυσλειτουργία) και η μεταλλαξιγένεση μέσω ένθεσης και η γονιδιοτοξικότητα (ένθεση γενετικών στοιχείων και έκφραση πρωτεϊνών τροποποίησης του DNA ως επαγωγέων γονιδιοτοξικών παρενεργειών) στα είδη προορισμού·
- ζ) υποβάλλονται μελέτες μετάδοσης διά των γεννητικών κυττάρων, εκτός αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση.

V.1.5.3. Κτηνιατρικά φάρμακα αναγεννητικής ιατρικής, μηχανικής ιστών και κυτταρικής θεραπείας

- V.1.5.3.1. Τα φάρμακα αναγεννητικής ιατρικής θεωρούνται ότι περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα προϊόντων και θεραπειών με γενικό σκοπό την αποκατάσταση λειτουργιών. Τα φάρμακα αυτά περιλαμβάνουν θεραπείες με βάση κύτταρα στις οποίες περιλαμβάνονται προϊόντα που λαμβάνονται με τη χρήση μηχανικής ιστών.
- V.1.5.3.2. Τα κτηνιατρικά φάρμακα κυτταρικής θεραπείας είναι βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν ή αποτελούνται από κύτταρα ή ιστούς που έχουν υποστεί ουσιώδη τροποποίηση είτε ως προς τη φύση είτε ως προς τη λειτουργία τους, έτσι ώστε τα βιολογικά χαρακτηριστικά, οι φυσιολογικές λειτουργίες ή οι δομικές ιδιότητες που έχουν σημασία για την προβλεπόμενη κλινική χρήση έχουν αλλοιωθεί, ή τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από κύτταρα ή ιστούς που δεν πρόκειται να χρησιμοποιηθούν για την/τις ίδια/-ες ουσιώδη/-εις λειτουργία/-ες στον λήπτη με αυτή/-ές που επιτελούν στον δότη. Παρουσιάζονται να έχουν ιδιότητες, ή χρησιμοποιούνται, ή χορηγούνται σε ζώα για την αγωγή, την πρόληψη ή τη διάγνωση νόσου χάρη στη φαρμακολογική, ανοσολογική ή μεταβολική δράση των κυττάρων ή των ιστών τους ή για την αναγέννηση, επιδιόρθωση ή αντικατάσταση ενός ιστού.
- V.1.5.3.3. Επιπροσθέτως προς τις απαιτήσεις υποβολής στοιχείων που καθορίζονται στα τμήματα II ή III, ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις:
 - α) παρέχονται συνοπτικές πληροφορίες σχετικά με την προμήθεια και τη διεξαγωγή δοκιμών επί ανθρώπινων ιστών και κυττάρων που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά. Εάν ως αρχικά υλικά χρησιμοποιούνται μη υγιή κύτταρα ή ιστοί, η χρήση αυτή αιτιολογείται·
 - β) η πιθανή ποικιλομορφία που εισάγεται μέσω των ζωικών ιστών και κυττάρων εξετάζεται ως μέρος της επικύρωσης της διαδικασίας παρασκευής, του χαρακτηρισμού της δραστικής ουσίας και του τελικού προϊόντος, της ανάπτυξης των δοκιμών και του προσδιορισμού των προδιαγραφών και της σταθερότητας·
 - γ) όσον αφορά τη γενετική τροποποίηση των κυττάρων, εφαρμόζονται οι τεχνικές απαιτήσεις που καθορίζονται για τα προϊόντα γονιδιακής θεραπείας·
 - δ) παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τον χαρακτηρισμό του κυτταρικού πληθυσμού ή του μείγματος κυττάρων όσον αφορά την ταυτότητα, την καθαρότητα (για παράδειγμα σχετικά με εξωγενείς παράγοντες και επιμολυντές κυτταρικής προέλευσης), τη βιωσιμότητα, την ισχύ, την ανάλυση του καρυοτύπου, το ογκογόνο δυναμικό και την καταλληλότητα για την προβλεπόμενη ιατρική χρήση. Καταδεικνύεται επίσης η γενετική σταθερότητα των κυττάρων·
 - ε) διερευνώνται οι επιπτώσεις και οι αλληλεπιδράσεις οποιωνδήποτε συστατικών ενδέχεται να αλληλεπιδρούν (άμεσα ή ως αποτέλεσμα αποικοδόμησης ή μεταβολισμού) με τη δραστική ουσία·
 - στ) όταν στην προβλεπόμενη λειτουργία συμμετέχει μια τρισδιάστατη δομή, το στάδιο διαφοροποίησης, η δομική και λειτουργική οργάνωση των κυττάρων και, κατά περίπτωση, η παραγόμενη εξωκυττάρια μήτρα αποτελούν τμήμα του χαρακτηρισμού αυτών των προϊόντων με βάση κύτταρα.

V.1.5.4. Κτηνιατρικά φάρμακα ειδικά σχεδιασμένα για φαγοθεραπεία

- V.1.5.4.1. Οι βακτηριοφάγοι είναι ιοί οι οποίοι εξαρτώνται από βακτηριακούς ξενιστές για τον πολλαπλασιασμό τους και προσβάλλουν ειδικά ορισμένα βακτηριακά στελέχη. Η φαγοθεραπεία μπορεί, για παράδειγμα, να χρησιμοποιείται ως εναλλακτική λύση στα αντιβιοτικά. Γενικά, οι βακτηριοφάγοι αποτελούνται από γονιδίωμα το οποίο αποτελείται από μονόκλωνο ή δίκλωνο DNA ή RNA που περιβάλλεται από πρωτεϊνικό καψίδιο. Λόγω της πολυμορφίας των προβλεπόμενων στόχων θεραπείας και της εξειδίκευσης των βακτηριοφάγων, θα είναι απαραίτητο να γίνεται επιλογή του κατάλληλου στελέχους βακτηριοφάγου ανάμεσα στα νοσογόνα βακτηριακά στελέχη ανάλογα με την περίπτωση της εκάστοτε έξαρσης μιας νόσου.
- V.1.5.4.2. Η ποιότητα και η ποσότητα των βακτηριοφάγων που προορίζονται για χρήση στο τελικό προϊόν συνήθως ποικίλλουν. Κατά συνέπεια, η σταθερή ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των βακτηριοφάγων δεν αντικατοπτρίζει τη συνήθη κατάσταση, καθώς οι φάγοι πρέπει να προσαρμόζονται σε συνεχή βάση. Επ' αυτής της βάσης, πρέπει να δημιουργείται και να διατηρείται απόθεμα υλικού ενοφθαλμισμού με στελέχη βακτηριοφάγων (συγκρίσιμο με την προσέγγιση πολλαπλών στελεχών).
- V.1.5.4.3. Οι βακτηριοφάγοι καθώς και οι τράπεζες βακτηρίων-ξενιστών/κύριες τράπεζες κυττάρων για παρασκευή παράγονται κατά προτίμηση βάσει συστήματος κύριας καλλιέργειας. Παρέχεται επιβεβαίωση ότι ο χρησιμοποιούμενος βακτηριοφάγος είναι λυτικός.
- V.1.5.4.4. Η απουσία γονιδίου/-ων αντοχής και η απουσία γονιδίων που κωδικοποιούν τους λοιμογόνους παράγοντες καταδεικνύονται σε κάθε κύρια καλλιέργεια.
- V.1.5.4.5. Η ένδειξη αφορά την προφυλακτική, μεταφυλακτική και/ή θεραπευτική αγωγή έναντι ενός ή περισσότερων συγκεκριμένων μολύνσεων ή μολυσματικών ασθενειών. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας συνδέεται με τη λυτική δράση των φάγων η οποία προσδίδει βακτηριοκτόνο δράση στους φάγους με εξειδίκευση ως προς το σχετικό βακτηριακό στέλεχος.
- V.1.5.4.6. Για γενετικούς τροποποιημένους φάγους, περιγράφεται η γενετική τροποποίηση.

V.1.5.5. Κτηνιατρικά φάρμακα που προέρχονται από νανοτεχνολογίες

- V.1.5.5.1. Η νανοτεχνολογία θεωρείται πρωτίστως ως τεχνολογία παραγωγής φορέων για συνθετικές χημικές ουσίες αλλά και για βιολογικές ουσίες. Η χρήση νανοσωματιδίων μπορεί να συνιστά έναν τρόπο για τον έλεγχο της χορήγησης ουσιών με χαμηλή διαλυτότητα ή τοξικών ενώσεων.
- V.1.5.5.2. Η “νανοτεχνολογία” αφορά τον σχεδιασμό, τον χαρακτηρισμό και την παραγωγή νανοϋλικών με έλεγχο του σχήματος και του μεγέθους σε νανοκλίμακα (έως περίπου 100 nm).
- V.1.5.5.3. Τα “νανοσωματίδια” θεωρούνται ότι έχουν δύο ή περισσότερες διαστάσεις στη νανοκλίμακα.
- V.1.5.5.4. Για τον κτηνιατρικό τομέα παρουσιάζουν ενδιαφέρον τα νανοσωματίδια χορήγησης φαρμάκων ως “προϊόντα που προέρχονται από νανοτεχνολογίες”: τα νανοσωματίδια συζευγνύονται με ουσίες προκειμένου να μεταβάλουν τις φαρμακοκινητικές και/ή φαρμακοδυναμικές ιδιότητες. Τα φάρμακα με βάση το mRNA εγκλείονται σε συστήματα χορήγησης μέσω νανοσωματιδίων.
- V.1.5.5.5. Επιπροσθέτως προς τις απαιτήσεις υποβολής στοιχείων σχετικά με την ποιότητα που καθορίζονται στα τμήματα II ή III, ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις:
- προσδιορίζεται η κατανομή μεγέθους των σωματιδίων·
 - χρησιμοποιείται κατάλληλη δοκιμή *in vitro* για τη λειτουργία τους και την πιθανή ικανότητα χορήγησης (αν χρησιμοποιούνται ως σύστημα χορήγησης φαρμάκων).
- V.1.5.5.6. Όσον αφορά την ασφάλεια, το είδος των κινδύνων που εμφανίζονται με τη χρήση νανοσωματιδίων χορήγησης φαρμάκων ενδέχεται να διαφέρει από τους συμβατικούς κινδύνους που θέτουν οι χημικές ουσίες στις συνήθεις μήτρες μεταφοράς. Συνεπώς, εξετάζονται οι ακόλουθες πτυχές όσον αφορά την ασφάλεια:
- τα νανοσωματίδια χορήγησης φαρμάκων θα μπορούσαν να επηρεάσουν την τοξικότητα του φαρμάκου. Η τοξικότητα της δραστικής ουσίας έχει καθοριστική σημασία για το προϊόν, όμως λαμβάνεται επίσης υπόψη η τοξικότητα του νανοσωματιδίου χορήγησης φαρμάκου, καθώς αυτό μπορεί να συνεπάγεται συγκεκριμένους κινδύνους (συσσωμάτωμα, κυτταροτοξικότητα), να μεταφέρει προσμείξεις μέσω προσρόφησης, να παράγει τοξικά υλικά μέσω αποικοδόμησης ή διαλυτοποίησης ή να διαπερνά τους φυσιολογικούς φραγμούς (αιματοεγκεφαλικός φραγμός, εμβρυοπλακουντικός φραγμός, κυτταρική και πυρηνική μεμβράνη κ.λπ.). Στο πλαίσιο αυτό:

- i) όταν διαπερνώνται φυσιολογικοί φραγμοί, διερευνώνται οι επιπτώσεις των ναοσωματιδίων χορήγησης φαρμάκων στο/στα αντίστοιχο/-α όργανο/-α·
 - ii) οι επιπτώσεις των συσσωματωμάτων διερευνώνται στα διάφορα όργανα-στόχους, με ιδιαίτερη έμφαση στον κίνδυνο εμβολής στα μικρότερα αιμοφόρα αγγεία·
 - iii) τα ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια των ναοσωματιδίων χορήγησης φαρμάκων ενδέχεται να συνδέονται με κάποια αθροιστική επίδραση, χαρακτηριστικά αποικοδόμησης ή με την παραμονή στον οργανισμό με αρνητικές επιπτώσεις στις λειτουργίες των οργάνων-στόχων·
 - iv) ζητήματα σχετικά με την ασφάλεια μπορούν επίσης να προκύψουν σε επίπεδο κυττάρου. Τα κύτταρα ενδέχεται να μην μπορούν πάντα να αποβάλουν τα ναοσωματίδια που μεταφέρονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης, γεγονός που οδηγεί σε κυτταροτοξικότητα μέσω της πρόκλησης οξειδωτικού στρες. Οι τοξικολογικές δοκιμασίες που πρέπει να εφαρμόζονται είναι ικανές να αξιολογούν την κυτταροτοξικότητα και τις σχετικές πτυχές, όπως την παραγωγή τοξικών ελεύθερων ριζών και τη βιοανθεκτικότητα.
- β) τα τοξικολογικά χαρακτηριστικά των δραστικών ουσιών που περιέχονται στα ναοσωματίδια χορήγησης φαρμάκων ενδέχεται να διαφέρουν, καθώς μπορεί να κατανέμονται διαφορετικά στα διάφορα εσωτερικά όργανα (διαφορετική διαλυτότητα στις βιολογικές μήτρες), ή να διαπερνούν απροσδόκητα διάφορους βιολογικούς φραγμούς εντός του οργανισμού, όπως τον εγκεφαλικό φραγμό·
- γ) οι παρενέργειες που συνδέονται με τις δραστικές ουσίες ενδέχεται να επιδεινώνονται όταν οι ουσίες χορηγούνται μέσω ναοσωματιδίων·
- δ) έχουν ήδη εντοπιστεί για τα ναοφάρμακα ζητήματα ανοσολογικής ασφάλειας, όπως η ανοσοτοξικότητα (άμεση βλάβη των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος), η ανοσοδιέγερση, η ανοσοκαταστολή και η ανοσορρύθμιση (όπως ενεργοποίηση του συμπληρώματος, φλεγμονή, ενεργοποίηση της έμφυτης ή επίκτητης ανοσίας)·
- ε) εξετάζεται η ικανότητα των ναοσωματιδίων να προκαλούν φλεγμονώδεις ή αλλεργικές αντιδράσεις. Η ικανότητα διείσδυσης στην κυκλοφορία του αίματος και πρόκλησης φλεγμονωδών αντιδράσεων μπορεί να οδηγήσει σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη ή ινωδόλυση με περαιτέρω συνέπειες, όπως η θρόμβωση. Κατά συνέπεια, ελέγχεται η συμβατότητα του αίματος με τα ναοσωματίδια.

V.1.5.6. Προϊόντα θεραπείας με αντιαγγελιοφόρο RNA και παρεμβολή RNA

- V.1.5.6.1. Τα προϊόντα θεραπείας με αντιαγγελιοφόρες νουκλεοτιδικές ουσίες και θεραπείας παρεμβολής μπορούν να παράγονται μέσω τεχνικών σύνθεσης ή τεχνικών ανασυνδυασμού.
- V.1.5.6.2. Το αντιαγγελιοφόρο RNA είναι ένα μονόκλωνο RNA συμπληρωματικό με ένα αγγελιοφόρο RNA που κωδικοποιεί πρωτεΐνες, με το οποίο υβριδοποιείται καταστέλλοντας κατ' αυτόν τον τρόπο τη μετάφρασή του σε πρωτεΐνη.
- V.1.5.6.3. Η παρεμβολή RNA είναι μια βιολογική διεργασία κατά την οποία μόρια RNA καταστέλλουν τη γονιδιακή έκφραση ή μετάφραση αδρανοποιώντας μόρια-στόχους mRNA.
- V.1.5.6.4. Επιπροσθέτως προς τις απαιτήσεις υποβολής στοιχείων που καθορίζονται στα τμήματα II ή III, ισχύουν οι ακόλουθες απαιτήσεις:
- α) η ελάχιστη περιεκτικότητα τμημάτων RNA κατ' όγκο πρέπει να προσδιορίζεται στο πλαίσιο δοκιμών ελέγχου του τελικού προϊόντος και να επιβεβαιώνεται ότι τα τμήματα RNA παρουσιάζουν την ορθή αλληλουχία·
 - β) για ορισμένα προϊόντα θεραπείας με αντιαγγελιοφόρες νουκλεοτιδικές ουσίες που εμπίπτουν στο τμήμα II του παρόντος παραρτήματος ενδέχεται να απαιτείται βιοδοκιμή ισχύος για τον έλεγχο της διάθεσής τους·
 - γ) οι μελέτες σταθερότητας περιλαμβάνουν δοκιμή για την παρακολούθηση του ρυθμού αποικοδόμησης των τμημάτων RNA με την πάροδο του χρόνου·
 - δ) για τη θεραπεία με αντιαγγελιοφόρο RNA εξετάζονται οι πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις λόγω πρόσδεσης στον στόχο ή εκτός στόχου, καθώς και οι πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις που αποδίδονται στις αντιαγγελιοφόρες νουκλεοτιδικές ουσίες λόγω, για παράδειγμα, συσσώρευσης, προφλεγμονωδών αποκρίσεων και πρόσδεσης απταμερών·
 - ε) για τη θεραπεία RNAi εξετάζονται οι πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις παρεμβολής εκτός στόχου (λόγω του θετικού κλώνου RNAi), καθώς και η πιθανότητα να διαπεραστεί ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός και να προκληθούν διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος·
 - στ) για τα προϊόντα θεραπείας με αντιαγγελιοφόρο RNA και παρεμβολής RNA που προορίζονται για γονιδιακή θεραπεία λαμβάνονται υπόψη οι απαιτήσεις για τα κτηνιατρικά φάρμακα γονιδιακής θεραπείας.

V.2. **Κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων**

Για ειδικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα και κατά παρέκκλιση από το μέρος 2 τμήμα IIIβ, εισάγεται η έννοια του κύριου αρχείου αντιγόνων εμβολίων.

V.2.1. **Αρχές**

V.2.1.1. Για τους σκοπούς του παρόντος παραρτήματος, κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων σημαίνει ένα ανεξάρτητο μέρος του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλιο, το οποίο περιέχει όλες τις σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα για καθεμία από τις δραστικές ουσίες που αποτελούν μέρος του κτηνιατρικού φαρμάκου. Το ανεξάρτητο τμήμα μπορεί να είναι κοινό για ένα ή περισσότερα μονοδύναμα και/ή συνδυασμένα εμβόλια που υποβάλλονται από τον ίδιο αιτούντα ή κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

V.2.1.2. Η χρήση των κύριων αρχείων αντιγόνων εμβολίων είναι προαιρετική. Για συνδυασμένα εμβόλια, προσδιορίζονται το/τα εμβολιακό/-ά αντιγόνα που πρόκειται να περιληφθούν στο ή στα κύρια αρχεία αντιγόνων εμβολίων και απαιτείται χωριστό κύριο αρχείο εμβολιακού αντιγόνου για το καθένα από αυτά.

V.2.1.3. Η υποβολή και έγκριση ενός κύριου αρχείου αντιγόνων εμβολίων συμμορφώνεται με τις σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός.

V.2.2. **Περιεχόμενο**

Ο φάκελος κύριου αρχείου αντιγόνων εμβολίων περιέχει τις πληροφορίες στα μέρη V.2.2.1. έως V.2.3.3. οι οποίες αντλούνται από τα σχετικά τμήματα του μέρους 1 (Περίληψη του φακέλου) και του μέρους 2 (Τεκμηρίωση ποιότητας), όπως ορίζεται στο τμήμα IIIβ του παρόντος παραρτήματος:

V.2.2.1. **Περίληψη του φακέλου (Μέρος 1)**

Αναφέρεται το όνομα και η διεύθυνση του ή των παρασκευαστών και του ή των τόπων που χρησιμοποιούνται στα διάφορα στάδια παρασκευής και ελέγχου της δραστικής ουσίας, μαζί με αντίγραφα των αντίστοιχων αδειών παρασκευής.

V.2.2.2. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση των συστατικών (Μέρος 2.A)**

Αναφέρεται η πλήρης και επακριβής ονομασία της δραστικής ουσίας (για παράδειγμα ιικό ή βακτηριακό στέλεχος, αντιγόνο) με τον ίδιο τρόπο που αναφέρεται σε κάθε τελικό προϊόν. Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την ανάπτυξη προϊόντων που αφορούν τη δραστική ουσία.

V.2.2.3. **Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής (Μέρος 2.B)**

Παρέχεται περιγραφή της μεθόδου παρασκευής της δραστικής ουσίας, περιλαμβανομένης της επικύρωσης των θεμελιωδών σταδίων παραγωγής και αιτιολόγησης, κατά περίπτωση, τυχόν προτεινόμενης ενδιάμεσης φύλαξης. Για αδρανοποιημένα εμβόλια, παρέχονται στοιχεία σχετικά με την αδρανοποίηση της δραστικής ουσίας, συμπεριλαμβανομένης της επικύρωσης της διαδικασίας αδρανοποίησης.

V.2.2.4. **Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών (Μέρος 2.Γ)**

V.2.2.4.1. Ισχύουν οι τυπικές απαιτήσεις που περιγράφονται στο τμήμα IIIβ.2Γ. και αφορούν τη δραστική ουσία.

V.2.2.4.2. Παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τις δραστικές ουσίες (για παράδειγμα, ιικό/βακτηριακό στέλεχος), υπόστρωμα/-τα (κύτταρα, μέσο καλλιέργειας) και όλες τις πρώτες ύλες (που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία ή εκτός φαρμακοποιίας, βιολογικές ή μη βιολογικές) που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της δραστικής ουσίας.

V.2.2.4.3. Ο φάκελος περιλαμβάνει τις προδιαγραφές, πληροφορίες σχετικά με τις διαδικασίες που εφαρμόζονται και τις δοκιμές που πραγματοποιούνται για τον έλεγχο ποιότητας όλων των παρτίδων αρχικών υλικών και τα αποτελέσματα για μια παρτίδα και για όλα τα συστατικά που χρησιμοποιήθηκαν.

V.2.2.4.4. Υποβάλλεται αξιολόγηση κινδύνου μεταδοτικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών (ΜΣΕ) και εξωγενών παραγόντων, κατά περίπτωση. Επισημαίνεται ότι για την αξιολόγηση κινδύνου ΜΣΕ και εξωγενών παραγόντων λαμβάνονται υπόψη τα ζωικά είδη προορισμού που διατηρούνται για τα τελικά προϊόντα με παραπομπή στο κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων. Ανάλογα με τις πληροφορίες που υποβάλλονται, είναι δυνατόν να συμπεριλαμβάνονται προειδοποιήσεις ή περιορισμοί χρήσης σε επίπεδο κύριου αρχείου αντιγόνων εμβολίων, τα οποία ενδέχεται να μετριάζονται κατά την αξιολόγηση κινδύνων σε επίπεδο τελικού προϊόντος.

V.2.2.4.5. Αν η δραστική ουσία λαμβάνεται με τεχνικές ανασυνδυασμού, παρέχονται όλα τα αντίστοιχα σχετικά στοιχεία που αφορούν τους γενετικώς τροποποιημένους ιούς/τα τροποποιημένα βακτήρια.

V.2.2.5. Δοκιμές ελέγχου κατά τη διαδικασία παρασκευής (Μέρος 2.Δ)

Οι τυπικές απαιτήσεις που περιγράφονται στο τμήμα ΙΙΙβ.2Δ. ισχύουν για τις δοκιμές ελέγχου κατά τη διάρκεια της παρασκευής της δραστικής ουσίας, περιλαμβανομένων επικυρώσεων θεμελιωδών δοκιμών ελέγχου και, κατά περίπτωση, τυχόν προτεινόμενης ενδιάμεσης φύλαξης (πριν από την ανάμειξη).

V.2.2.6. Ομοιογένεια των παρτίδων (Μέρος 2.ΣΤ)

Οι τυπικές απαιτήσεις που περιγράφονται στο τμήμα ΙΙΙβ.2ΣΤ. ισχύουν για την απόδειξη της ομοιογένειας στην παρασκευή του αντιγόνου.

V.2.2.7. Σταθερότητα (Μέρος 2.Ζ)

Οι τυπικές απαιτήσεις που περιγράφονται στο τμήμα ΙΙΙβ.2Ζ. ισχύουν για την απόδειξη της σταθερότητας του αντιγόνου και, κατά περίπτωση, τυχόν ενδιάμεσης φύλαξης.

V.2.3. Αξιολόγηση και πιστοποίηση

V.2.3.1. Για εμβόλια τα οποία περιέχουν ένα νέο εμβολιακό αντιγόνο ή αντιγόνα, όταν δεν υπάρχει ήδη κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων, ο αιτών υποβάλλει στον Οργανισμό πλήρη φάκελο αίτησης για άδεια κυκλοφορίας που περιλαμβάνει όλα τα κύρια αρχεία αντιγόνων εμβολίων που αντιστοιχούν σε κάθε επιμέρους εμβολιακό αντιγόνο για το οποίο πρόκειται να χρησιμοποιηθεί κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων. Ο Οργανισμός διενεργεί επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση για κάθε κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων. Η θετική αξιολόγηση έχει ως αποτέλεσμα ένα πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την ενωσιακή νομοθεσία για κάθε κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων, το οποίο συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το πιστοποιητικό ισχύει σε ολόκληρη την Ένωση.

V.2.3.2. Το μέρος V.2.3.1. ισχύει επίσης για κάθε εμβόλιο που αποτελείται από έναν νέο συνδυασμό αντιγόνων εμβολίων, ασχέτως του αν ένα ή περισσότερα από αυτά τα αντιγόνα εμβολίων αποτελούν μέρος εμβολίων που έχουν ήδη λάβει άδεια κυκλοφορίας στην Ένωση.

V.2.3.3. Οι μεταβολές του περιεχομένου ενός κύριου αρχείου αντιγόνων εμβολίων για εμβόλιο εγκεκριμένο στην Ένωση υποβάλλονται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση που διενεργείται από τον Οργανισμό. Σε περίπτωση θετικής αξιολόγησης, ο Οργανισμός εκδίδει πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την ενωσιακή νομοθεσία για το κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου. Το εκδοθέν πιστοποιητικό ισχύει σε ολόκληρη την Ένωση.

V.3. Φάκελος πολλαπλών στελεχών

V.3.1. Για ορισμένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις στο μέρος 2 τμήμα ΙΙΙβ. εισάγεται η έννοια του φακέλου πολλαπλών στελεχών.

V.3.2. Φάκελος πολλαπλών στελεχών σημαίνει έναν φάκελο που περιέχει τα σχετικά στοιχεία για μια ενιαία και ενδεδειγμένη επιστημονική αξιολόγηση των επιλεγμένων στελεχών ή συνδυασμών στελεχών που επιτρέπει την έγκριση εμβολίων για ιούς μεταβλητούς από πλευράς αντιγόνου ή βακτήρια για τα οποία απαιτείται ταχεία ή συχνή αλλαγή της σύνθεσης των παρασκευασμάτων εμβολίων, ώστε να διασφαλίζεται η αποτελεσματικότητα όσον αφορά την επιδημιολογική κατάσταση υπό πραγματικές συνθήκες. Ανάλογα με την επιδημιολογική κατάσταση στην οποία πρόκειται να χρησιμοποιηθεί το εμβόλιο, μια σειρά στελεχών θα μπορούσε να επιλεγεί από τα στελέχη που συμπεριλαμβάνονται στον φάκελο, ώστε να πραγματοποιηθεί η σύνθεση του τελικού προϊόντος.

V.3.3. Κάθε φάκελος πολλαπλών στελεχών ισχύει μόνο για ένα είδος ιών, γένος βακτηρίων ή φορέα συγκεκριμένης νόσου· τα μείγματα διαφόρων ιών που ανήκουν σε διαφορετικές οικογένειες, γένη, είδη ή βακτηρίων που ανήκουν σε διαφορετικές οικογένειες ή γένη δεν είναι δυνατόν να γίνουν αποδεκτά στο πλαίσιο ενός φακέλου πολλαπλών στελεχών.

V.3.4. Για νέες αιτήσεις αδειών κυκλοφορίας για προϊόντα πολλαπλών στελεχών όταν δεν υπάρχει ήδη εγκεκριμένο εμβόλιο πολλαπλών στελεχών για έναν συγκεκριμένο ιό/βακτήριο/νόσο, η δυνατότητα χρήσης της προσέγγισης του φακέλου πολλαπλών στελεχών επιβεβαιώνεται από τον Οργανισμό πριν από την υποβολή της αίτησης.

V.3.5. Η υποβολή φακέλων πολλαπλών στελεχών συμμορφώνεται με τις σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός.

V.4. Τεχνολογία πλατφόρμας εμβολίων

V.4.1. Αρχές

- V.4.1.1. Η τεχνολογία πλατφόρμας εμβολίων αποτελεί μια συλλογή τεχνολογιών οι οποίες έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τη χρήση ενός κύριου μεταφορέα ή φορέα που τροποποιείται με διαφορετικό αντιγόνο ή σύνολο αντιγόνων για κάθε εμβόλιο που προέρχεται από την πλατφόρμα. Η τεχνολογία αυτή περιλαμβάνει, μεταξύ άλλων, πλατφόρμες βασισμένες σε πρωτεΐνες (ιόμορφα σωματίδια), πλατφόρμες εμβολίων DNA, πλατφόρμες βάσει mRNA, ρεπλικόνια (αυτοαντιγραφόμενα μόρια RNA) και εμβόλια ιικού βακτηριακού φορέα.
- V.4.1.2. Οι αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας για ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται βάσει τεχνολογιών πλατφόρμας εμβολίων θεωρούνται επιλέξιμες για υπαγωγή σε μειωμένες απαιτήσεις υποβολής στοιχείων. Για το πρώτο προϊόν απαιτείται πλήρης φάκελος από τον παρασκευαστή βάσει συγκεκριμένης τεχνολογίας πλατφόρμας για συγκεκριμένο ζωικό είδος προορισμού. Τη στιγμή της υποβολής του πρώτου (πλήρους) φακέλου βάσει της τεχνολογίας πλατφόρμας, ο αιτών μπορεί να υποβάλει παράλληλα “κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας” το οποίο περιέχει όλα τα στοιχεία σχετικά με την πλατφόρμα για τα οποία υπάρχει εύλογη επιστημονική βεβαιότητα ότι παραμένουν αμετάβλητα ανεξαρτήτως του ή των αντιγόνων/γονιδίων ενδιαφέροντος που προστίθενται στην πλατφόρμα. Η φύση των στοιχείων που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στο κύριο αρχείο πλατφόρμας εμβολίων εξαρτάται από τον τύπο της πλατφόρμας.
- V.4.1.3. Μετά την έκδοση πιστοποιητικού κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας, το πιστοποιητικό μπορεί να χρησιμοποιείται για την κάλυψη των σχετικών απαιτήσεων υποβολής στοιχείων στο πλαίσιο επακόλουθων αιτήσεων αδειών κυκλοφορίας βάσει της ίδιας πλατφόρμας και με αντικείμενο το ίδιο ζωικό είδος προορισμού.

V.4.2. **Αξιολόγηση και πιστοποίηση**

- V.4.2.1. Η υποβολή κύριων αρχείων τεχνολογίας πλατφόρμας συμμορφώνεται με τις σχετικές οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός. Ο Οργανισμός διενεργεί επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση για κάθε κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας. Η θετική αξιολόγηση έχει ως αποτέλεσμα ένα πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την ενωσιακή νομοθεσία για το κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας, το οποίο συνοδεύεται από την έκθεση αξιολόγησης. Το πιστοποιητικό ισχύει σε ολόκληρη την Ένωση.
- V.4.2.2. Οι μεταβολές του περιεχομένου ενός κύριου αρχείου τεχνολογίας πλατφόρμας για εμβόλιο εγκεκριμένο στην Ένωση υποβάλλονται σε επιστημονική και τεχνική αξιολόγηση που διενεργείται από τον Οργανισμό.
- V.4.2.3. Σε περίπτωση θετικής αξιολόγησης, ο Οργανισμός εκδίδει πιστοποιητικό συμμόρφωσης με την ενωσιακή νομοθεσία για το κύριο αρχείο τεχνολογίας πλατφόρμας.

V.5. **Εγκεκριμένα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα**

V.5.1 **Ποιότητα (Μέρος 2):**

Οι διατάξεις του μέρους 2 τμήμα II.2. ισχύουν για τα έγγραφα για την άδεια κυκλοφορίας ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων όπως αναφέρονται στο άρθρο 85 παράγραφος 2 με τις ακόλουθες τροποποιήσεις.

V.5.2 **Ορολογία**

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

V.5.3 **Έλεγχος των αρχικών υλικών**

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

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

Όταν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραιώσης πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ομοιοπαθητικές μεθόδους παρασκευής που ορίζονται στη σχετική μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποίας ή, εάν δεν υπάρχει, σε επίσημη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους.

V.5.4 Δοκιμές ελέγχου του τελικού φαρμάκου

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

Διενεργούνται ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός όλων των τοξικολογικά σχετικών συστατικών. Εάν αιτιολογείται το ότι δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση και/ή ο ποσοτικός προσδιορισμός όλων των τοξικολογικά σχετικών συστατικών, για παράδειγμα λόγω της αραιώσής τους στο τελικό φάρμακο, η ποιότητα αποδεικνύεται με την πλήρη επικύρωση της διεργασίας παρασκευής και αραιώσης.

V.5.5 Δοκιμές σταθερότητας

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

V.5.6. Τεκμηρίωση ασφάλειας (Μέρος 3)

Το μέρος 3 ισχύει για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 4 παράγραφος 10 του παρόντος κανονισμού με την ακόλουθη προδιαγραφή, με την επιφύλαξη των διατάξεων του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 37/2010 της Επιτροπής (*) σχετικά με φαρμακολογικές δραστικές ουσίες και την ταξινόμησή τους όσον αφορά τα ανώτατα όρια καταλοίπων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης.

Τυχόν ελλείψεις πληροφορίες αιτιολογούνται, για παράδειγμα παρέχονται οι λόγοι για τους οποίους είναι δυνατόν να στηριχθεί η απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφάλειας ακόμη και όταν λείπουν ορισμένες μελέτες.»

(*) Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 37/2010 της Επιτροπής, της 22ας Δεκεμβρίου 2009, σχετικά με φαρμακολογικές δραστικές ουσίες και την ταξινόμησή τους όσον αφορά τα ανώτατα όρια καταλοίπων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης (ΕΕ L 15 της 20.1.2010, σ. 1).