



ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ
ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Βρυξέλλες, 10.9.2014
COM(2014) 558 final

ANNEXES 1 to 4

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

της πρότασης

ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

για τα κτηνιατρικά φάρμακα

{SWD(2014) 273 final}

{SWD(2014) 274 final}

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ
της πρότασης
ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ
για τα κτηνιατρικά φάρμακα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Διοικητικές πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 7 παράγραφος 1 στοιχείο α)

1. Ο αιτών

- 1.1. Όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση ή εταιρική έδρα του υπευθύνου για τη διάθεση του προϊόντος στην αγορά
- 1.2. Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού/των παραγωγών
- 1.3. Επωνυμία και διεύθυνση των χώρων που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια της παραγωγής
- 1.4. Όνομα και διεύθυνση του εισαγωγέα, κατά περίπτωση

2. Ταυτοποίηση του κτηνιατρικού φαρμάκου

- 2.1. Προτεινόμενη ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου
- 2.2. Δραστικές ουσίες
- 2.3. Περιεκτικότητα
- 2.4. Φαρμακοτεχνική μορφή
- 2.5. Οδός χορήγησης
- 2.6. Τρόπος χορήγησης
- 2.7. Είδη-στόχος

3. Πληροφορίες παραγωγής και φαρμακοεπαγρύπνησης

- 3.1. Απόδειξη της άδειας παραγωγής
- 3.2. Αναγνωριστικός αριθμός ή αριθμός αναφοράς του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης

4. Πληροφορίες για το προϊόν

- 4.1. Σχέδιο της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που συντάσσεται σύμφωνα με το άρθρο 30
- 4.2. Περιγραφή της τελικής παρουσίασης του προϊόντος, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας και της επισήμανσης.

4.3. Το σχέδιο του κειμένου των πληροφοριών που πρέπει να παρέχονται στη στοιχειώδη συσκευασία, την εξωτερική συσκευασία και το φύλλο οδηγιών χρήσης σύμφωνα με τα άρθρα 9 έως 14 του παρόντος κανονισμού.

5. Άλλες πληροφορίες

5.1. Κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φάρμακο

5.2. Αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως περιλαμβάνονται στους όρους των αδειών κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί από τα κράτη μέλη, κατά περίπτωση

5.3. Κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί ή έχει απορριφθεί αίτηση

5.4. Κατάλογος των χωρών στις οποίες το κτηνιατρικό φάρμακο πρόκειται να διατεθεί στην αγορά, κατά περίπτωση

5.5. Κριτικές εκθέσεις εμπειρογνομόνων σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

Τεχνικές απαιτήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 7 παράγραφος 1 στοιχείο β)

ΜΕΡΟΣ 1 - Τεχνικές απαιτήσεις για κτηνιατρικά φάρμακα εκτός από τα βιολογικά

1.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο τεχνικός φάκελος πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερή και πλήρη περιγραφή των δοκιμασιών, των μελετών και των δοκιμών που έχουν διεξαχθεί ή αναφέρονται, συμπεριλαμβανομένων των μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί. Τα στοιχεία πρέπει να είναι συναφή και κατάλληλης ποιότητας, ώστε να αποδεικνύεται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου.

Τα στοιχεία πρέπει να είναι επαρκή για να καθορίζεται:

- η δοσολογία του κτηνιατρικού φαρμάκου για τα διάφορα ζωικά είδη, η φαρμακοτεχνική μορφή του, η μέθοδος και η οδός χορήγησης και η διάρκεια ζωής του·
- κάθε μέτρο προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται για την αποθήκευση του κτηνιατρικού φαρμάκου, τη χορήγησή του στα ζώα ή τη διάθεση των απορριμμάτων, με υπόδειξη των δυνητικών κινδύνων που ενδέχεται να ενέχει το κτηνιατρικό φάρμακο για το περιβάλλον, τη δημόσια υγεία και την υγεία των ζώων·
- τον χρόνο αναμονής για κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για τα ζώα παραγωγής τροφίμων·
- τις θεραπευτικές ενδείξεις, τις αντενδείξεις και τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Η αίτηση πρέπει να περιλαμβάνει περιγραφή των μεθόδων δοκιμής που χρησιμοποιούνται από τον παραγωγό, τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών (φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών) δοκιμών και των δοκιμών ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμών για την αξιολόγηση πιθανών κινδύνων που ενέχει το κτηνιατρικό φάρμακο για το περιβάλλον. Επιπλέον, πρέπει να υποβάλλονται, επίσης, τα αποτελέσματα των δοκιμασιών για τα κατάλοιπα, των προκλινικών μελετών και των κλινικών δοκιμών.

Όπου είναι σκόπιμο, πρέπει να υποβάλλονται μελέτες που να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τους άμεσους ή έμμεσους κινδύνους για την ανθρώπινη υγεία, την ασφάλεια των τροφίμων ή την υγεία των ζώων από τη χρήση του αντιμικροβιακού φαρμάκου σε ζώα, καθώς και αξιολόγηση των επιπτώσεων των μέτρων άμβλυνσης του κινδύνου που προτείνονται από τον αιτούντα για τον περιορισμό της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής.

Οι φαρμακολογικές και οι τοξικολογικές δοκιμασίες καθώς και οι δοκιμασίες για τα κατάλοιπα και την ασφάλεια πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις διατάξεις σχετικά με την ορθή εργαστηριακή πρακτική (ΟΕΠ) που καθορίζονται στην οδηγία 2004/10/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου¹ και στην οδηγία 2004/9/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου².

¹ Οδηγία 2004/10/EK 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/EK 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).

Στο φάκελο πρέπει να περιλαμβάνεται η εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου όταν πρόκειται για την έγκριση κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ) με την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ. Οι πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ.

Τα πειράματα σε ζώα, εκτός των κλινικών δοκιμών, πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ.

Η αίτηση πρέπει, όπου είναι αναγκαίο, να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Για τις αιτήσεις που υποβάλλονται μέσω της κεντρικής διαδικασίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται οι μορφότυποι που διατίθενται από τον Οργανισμό για την υποβολή του φακέλου.

1.2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

1.2.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Τα στοιχεία σχετικά με την ποιότητα πρέπει να περιλαμβάνουν, για τις δραστικές ουσίες και για το τελικό κτηνιατρικό φάρμακο, τις ακόλουθες πληροφορίες:

- περιγραφή της διαδικασίας παρασκευής,
- χαρακτηρισμό και ιδιότητες,
- τις διαδικασίες και τις απαιτήσεις ποιοτικού ελέγχου,
- τη σταθερότητα,
- περιγραφή της σύνθεσης,
- την ανάπτυξη του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Όλες οι διαδικασίες δοκιμασίας πρέπει να πληρούν τα κριτήρια για την ανάλυση και τον έλεγχο της ποιότητας των αρχικών υλικών και του τελικού προϊόντος. Επίσης, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης.

Πρέπει να υποβάλλονται πληροφορίες οι οποίες να περιγράφουν, με επαρκείς λεπτομέρειες, όλες τις διαδικασίες δοκιμασιών, έτσι ώστε να δύνανται να αναπαράγονται σε δοκιμασίες ελέγχου που διενεργούνται κατόπιν αίτησης της αρμόδιας αρχής· τυχόν ειδικές συσκευές και εξοπλισμός που έχουν χρησιμοποιηθεί, περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες.

Πρέπει να αναφέρονται οι τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων, συνοδευόμενοι, αν χρειάζεται, και από τη μέθοδο παρασκευής. Στην περίπτωση των διαδικασιών δοκιμασίας που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία κράτους μέλους, η περιγραφή των διαδικασιών δοκιμασίας μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην αντίστοιχη φαρμακοποιία.

Όπου χρειάζεται, χρησιμοποιείται χημικό και βιολογικό υλικό αναφοράς της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Αν έχουν χρησιμοποιηθεί άλλα παρασκευάσματα και πρότυπα αναφοράς, πρέπει να επισημαίνονται και να περιγράφονται λεπτομερώς.

Όταν μια δραστική ουσία του κτηνιατρικού φαρμάκου έχει συμπεριληφθεί σε φάρμακο για ανθρώπινη χρήση, το οποίο έχει εγκριθεί σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ, η γενική περίληψη ποιότητας που προβλέπεται στην ενότητα 2 σημείο 2.3. του παραρτήματος Ι της εν λόγω οδηγίας μπορεί να αντικαθιστά την τεκμηρίωση σχετικά με τη δραστική ουσία ή το προϊόν, κατά περίπτωση.

Εάν η αρμόδια αρχή αναγγείλει δημοσίως ότι οι χημικές, οι φαρμακευτικές και οι βιολογικές/μικροβιολογικές πληροφορίες για το τελικό προϊόν μπορούν να συμπεριλαμβάνονται στο φάκελο μόνο στο μορφότυπο του Κοινού Τεχνικού Εγγράφου (ΚΤΕ), η αναλυτική και κριτική περίληψη σχετικά με τα αποτελέσματα των φαρμακευτικών δοκιμασιών που απαιτούνται για την παραγωγή του κτηνιατρικού φαρμάκου μπορούν να παρουσιάζονται στο μορφότυπο της γενικής περίληψης ποιότητας.

Όταν η αίτηση αφορά περιορισμένες αγορές, το μορφότυπο ΚΤΕ μπορεί να χρησιμοποιείται χωρίς την εκ των προτέρων συμφωνία των αρμόδιων αρχών.

1.2.2 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ

A. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

A.1. Ποιοτικά στοιχεία του κτηνιατρικού φαρμάκου

A.2. Ποιοτικά στοιχεία του περιέκτη και του τρόπου κλεισίματός του

A.3. Συνήθης ορολογία

A.4. Ποσοτικά στοιχεία

A.5. Ανάπτυξη φαρμάκων

B. Περιγραφή του τρόπου παρασκευής.

Γ. Έλεγχος των αρχικών υλικών

Γ.1. Δραστικές ουσίες

i) Δραστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες

ii) Δραστικές ουσίες που δεν περιλαμβάνονται στη φαρμακοποιία

iii) Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα

Γ.2. Έκδοχα

Πρέπει να προσκομίζονται έγγραφα που να αποδεικνύουν ότι οι χρωστικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε κτηνιατρικά φάρμακα ικανοποιούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 2009/35/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου³, εκτός εάν η αίτηση άδειας κυκλοφορίας αφορά ορισμένα κτηνιατρικά φάρμακα για τοπική χρήση, όπως τα εντομοκτόνα περιλαίμια και τα ενώτια.

Πρέπει να προσκομίζονται έγγραφα που να αποδεικνύουν ότι οι χρωστικές ύλες που χρησιμοποιούνται ικανοποιούν τα κριτήρια καθαρότητας που καθορίζονται στην οδηγία 2008/128/ΕΚ της Επιτροπής⁴.

Γ.3. Συστήματα κλεισίματος περιεκτών

i) Δραστική ουσία

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 Οδηγία 2008/128/ΕΚ της Επιτροπής, της 22ας Δεκεμβρίου 2008, για τη θέσπιση ειδικών κριτηρίων καθαρότητας για τις χρωστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα (ΕΕ L 6 της 10.1.2009, σ. 20).

ii) Τελικό προϊόν

Γ.4. Ουσίες βιολογικής προέλευσης

Δ. Δοκιμασίες ελέγχου στα ενδιάμεσα στάδια της διαδικασίας παρασκευής

Ε. Δοκιμασίες του τελικού προϊόντος

E.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

E.2. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός της δραστικής ουσίας/των δραστικών ουσιών

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

E.4. Δοκιμές ασφαλείας

ΣΤ. Δοκιμασίες σταθερότητας

ΣΤ.1. Δραστική(-ες) ουσία(-ες)

ΣΤ.2. Τελικό προϊόν

1.3. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

1.3.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Η τεκμηρίωση ως προς την ασφάλεια πρέπει να περιλαμβάνει αξιολόγηση:

α) της πιθανής τοξικότητας του κτηνιατρικού φαρμάκου και κάθε επικίνδυνης ή ανεπιθύμητης επίδρασης που μπορεί να επέλθει υπό τους προτεινόμενους όρους χρήσης στα ζώα· οι αξιολογήσεις αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται σε συνδυασμό με τη βαρύτητα της αντίστοιχης παθολογικής κατάστασης·

β) των πιθανών επιβλαβών επιδράσεων στον άνθρωπο από κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή της δραστικής ουσίας σε τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή και των δυσκολιών που μπορεί να δημιουργήσουν τα κατάλοιπα αυτά στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων·

γ) των πιθανών κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο κτηνιατρικό φάρμακο σε κάθε στάδιο της διάρκειας ζωής του κτηνιατρικού φαρμάκου·

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

ε) κάθε κινδύνου που συνδέεται με την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής.

Η τεκμηρίωση ως προς την ασφάλεια πρέπει να αποδεικνύει ότι έχουν χρησιμοποιηθεί μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες κατά τον σχεδιασμό των προκλινικών μελετών και των κλινικών δοκιμών κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, παρέχονται πληροφορίες ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες του προϊόντος και τους κινδύνους που είναι συνυφασμένοι με τη χρήση του.

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

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

Στην περίπτωση που το κτηνιατρικό φάρμακο προορίζεται για χρήση σε ζώα παραγωγής τροφίμων, η τεκμηρίωση ως προς τα κατάλοιπα πρέπει να αναφέρει:

- α) σε ποιο βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του παραμένουν στους βρώσιμους ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στο γάλα, στα αυγά και/ή στο μέλι που προέρχονται από αυτό·
- β) ότι είναι δυνατόν να καθοριστούν ρεαλιστικοί χρόνοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στο πλαίσιο των εφαρμοζόμενων στην πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων·
- γ) ότι η(οι) αναλυτική(-κές) μέθοδος(-δοι) που χρησιμοποιούνται για τη μελέτη απομάκρυνσης των καταλοίπων είναι επαρκώς έγκυρη(-ες) ώστε να παρέχει(-ουν) την αναγκαία εγγύηση ότι τα στοιχεία καταλοίπων που υποβάλλονται είναι κατάλληλα ως βάση για τον χρόνο αναμονής.

Πρέπει να υποβάλλεται αξιολόγηση των περιβαλλοντικών κινδύνων σχετικά με δυνητικές ανεπιθύμητες επιδράσεις που μπορεί να έχει στο περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου και την επικινδυνότητα αυτών των επιδράσεων. Η εκτίμηση εντοπίζει επίσης τυχόν προληπτικά μέτρα που ενδεχομένως χρειάζονται για τη μείωση αυτού του κινδύνου.

Η αξιολόγηση αυτή, κανονικά, πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Η πρώτη φάση της αξιολόγησης πραγματοποιείται πάντα, ενώ η δεύτερη φάση μπορεί να πραγματοποιηθεί εφόσον είναι αναγκαίο. Τα αναλυτικά στοιχεία της αξιολόγησης παρέχονται σύμφωνα με τις εγκεκριμένες οδηγίες. Στην αξιολόγηση πρέπει να επισημαίνεται η δυνητική έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν και το επίπεδο επικινδυνότητας που συνδέεται με αυτή την έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη, ιδίως, τα ακόλουθα:

- α) το είδος-στόχο και τον προτεινόμενο τρόπο χρήσης,
- β) τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο περιβάλλον,
- 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 αχρησιμοποίητων κτηνιατρικών φαρμάκων ή άλλων αποβλήτων.

Στη δεύτερη φάση, πραγματοποιείται περαιτέρω ειδική έρευνα της τύχης και των επιδράσεων του προϊόντος σε ειδικά οικοσυστήματα, σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες. Πρέπει να συνεκτιμώνται ο βαθμός έκθεσης του προϊόντος στο περιβάλλον και οι διαθέσιμες πληροφορίες για τις φυσικές/χημικές, φαρμακολογικές και/ή τοξικολογικές ιδιότητες της ουσίας/των ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των μεταβολιτών.

1.3.2 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΛΕΛΟΜΕΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

A. Δοκιμασίες σχετικά με την ασφάλεια

A.1. Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) του

A.2. Φαρμακολογία

A.2.1 Φαρμακοδυναμική

A.2.2. Φαρμακοκινητική

A.3. Τοξικολογία

A.3.1. Τοξικότητα μεμονωμένης δόσης

A.3.2. Τοξικότητα επαναλαμβανόμενης δόσης

A.3.3. Ανοχή στο είδος-στόχο

A.3.4. Αναπαραγωγική τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της περιβαλλοντικής τοξικότητας

A.3.4.1. Μελέτη των επιδράσεων στην αναπαραγωγή

A.3.4.2. Μελέτη τοξικότητας για την ανάπτυξη

A.3.5. Γονιδιοτοξικότητα

A.3.6. Καρκινογένεση

A.4. Λοιπές απαιτήσεις

A.4.1. Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων (πιθανές επιδράσεις στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου, πιθανές επιδράσεις στους μικροοργανισμούς που χρησιμοποιούνται για τη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων)

A.4.2. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους

A.4.3. Ανάπτυξη ανθεκτικότητας

A.5. Ασφάλεια του χρήστη

A.6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων

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

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

B. Δοκιμασίες καταλοίπων

B.1. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων

B.1.1. Φαρμακοκινητική (απορρόφηση, κατανομή, μεταβολισμός, απέκκριση)

B.1.2. Απομάκρυνση των καταλοίπων

B.2. Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων

1.4. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

1.4.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Πρέπει να περιλαμβάνονται τα αποτελέσματα των προκλινικών μελετών και των κλινικών δοκιμών.

Μέσω προκλινικών μελετών, πρέπει να περιλαμβάνονται η φαρμακολογική δραστηριότητα και η ανοχή του φαρμάκου.

Σκοπός των κλινικών δοκιμών είναι να καταδείξουν ή να επαληθεύσουν την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου στο δοσολογικό σχήμα, μέσω της προτεινόμενης οδού χορήγησης, και να προσδιορίσουν τις ενδείξεις και αντενδείξεις του

ανάλογα με το είδος, την ηλικία, τη ράτσα και το φύλο, τις οδηγίες όσον αφορά τις χρήσεις του, καθώς και κάθε τυχόν ανεπιθύμητο συμβάν που μπορεί να προκαλέσει.

Τα πειραματικά στοιχεία πρέπει να επαληθεύονται με δεδομένα που λαμβάνονται κάτω από κανονικές επιτόπιες συνθήκες.

Οι κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται σε ζώα μάρτυρες (ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές), εκτός εάν είναι δικαιολογημένη η διενέργεια κλινικών δοκιμών χωρίς ζώα. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν ως προς την αποτελεσματικότητα πρέπει να συγκρίνονται με τα αποτελέσματα από τα είδη-στόχους που έχουν λάβει κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο εγκρίθηκε στην Ένωση για τις ίδιες ενδείξεις και προς χρήση στα ίδια είδη-στόχους, ή ψευδοφάρμακο ή που δεν υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή. Όλα τα αποτελέσματα που προκύπτουν, θετικά ή αρνητικά, πρέπει να αναφέρονται.

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

Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές αναλύσεις διεξάγονται σύμφωνα με αναλυτικό πρωτόκολλο δοκιμών.

Οι κλινικές δοκιμές υπό κανονικές επιτόπιες συνθήκες πραγματοποιούνται σύμφωνα με καθιερωμένες αρχές ορθής κλινικής πρακτικής και σύμφωνα με τις αρχές της αντικατάστασης, της μείωσης και της βελτίωσης των δοκιμασιών σε ζώα.

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

Εφαρμόζονται, κατ' αναλογία, οι διατάξεις για την επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται για χρήση σε κτηνιατρικές δοκιμές υπό κανονικές επιτόπιες συνθήκες, εκτός εάν πραγματοποιείται τυφλή δοκιμή υπό κανονικές επιτόπιες συνθήκες. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «μόνον για κτηνιατρική δοκιμή υπό κανονικές επιτόπιες συνθήκες».

1.4.2 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΛΕΓΟΜΕΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

A. Προκλινικές απαιτήσεις

A.1. Μελέτες που καταδεικνύουν τη φαρμακολογική δραστηριότητα·

A.2. Μελέτες που καταδεικνύουν τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα·

A.3. Μελέτες που καταδεικνύουν τα κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά·

A.4. Μελέτες που καταδεικνύουν την ασφάλεια των ειδών-στόχων·

A.5. Μελέτες για τη διερεύνηση της αντοχής.

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

B. Κλινικές απαιτήσεις

B.1. Σύνθεση των παρτίδων του προϊόντος που χρησιμοποιούνται

B.2. Ανοχή των ειδών-στόχων

B.3. Βιβλιογραφικές πληροφορίες

ΜΕΡΟΣ 2 - Τεχνικές απαιτήσεις για βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα

2.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η τεχνική τεκμηρίωση πρέπει να περιλαμβάνει πλήρη και λεπτομερή περιγραφή των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί ή στις οποίες γίνεται παραπομπή, συμπεριλαμβανομένων των μεθόδων που χρησιμοποιούνται. Πρέπει να εξασφαλίζεται η συνάφεια και η ικανοποιητική ποιότητα των διαθέσιμων δεδομένων ώστε να πληρούνται οι απαιτήσεις.

Τα δεδομένα που υποβάλλονται πρέπει να είναι επαρκή για να καθοριστούν:

- η δοσολογία για τα διάφορα ζωικά είδη για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φάρμακο, η φαρμακοτεχνική μορφή του, ο τρόπος και η οδός χορήγησης και η προτεινόμενη διάρκεια ζωής του·

- η αιτιολόγηση για κάθε μέτρο προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνεται κατά την αποθήκευση του κτηνιατρικού φαρμάκου, τη χορήγησή του στα ζώα ή τη διάθεση των καταλοίπων, με υπόδειξη των δυνητικών κινδύνων που ενδέχεται να ενέχει το κτηνιατρικό φάρμακο για το περιβάλλον και για την υγεία του ανθρώπου και των ζώων·

- η ένδειξη του χρόνου αναμονής για τα φάρμακα που προορίζονται για ζώα παραγωγής τροφίμων·

- οι θεραπευτικές ενδείξεις, οι αντενδείξεις και τα ανεπιθύμητα συμβάντα.

Η αίτηση πρέπει να περιλαμβάνει περιγραφή των μεθόδων δοκιμασίας που χρησιμοποιεί ο παραγωγός, τα αποτελέσματα φαρμακοτεχνικών (φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών) δοκιμασιών και δοκιμασιών ασφάλειας, συμπεριλαμβανομένων των δοκιμασιών για την αξιολόγηση δυνητικών κινδύνων που ενέχει το κτηνιατρικό φάρμακο για το περιβάλλον. Η επίπτωση αυτή πρέπει να εξετασθεί και πρέπει να προβλεφθούν, ανά περίπτωση, συγκεκριμένες διατάξεις για τον περιορισμό της. Επιπλέον, πρέπει να υποβάλλονται τα αποτελέσματα των δοκιμασιών για τα κατάλοιπα, των προκλινικών μελετών και των κλινικών δοκιμών.

Οι φαρμακολογικές και οι τοξικολογικές δοκιμασίες καθώς και οι δοκιμασίες καταλοίπων και ασφάλειας πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις διατάξεις για την ορθή εργαστηριακή πρακτική (ΟΕΠ) που προβλέπονται στην οδηγία 2004/10/EK και στην οδηγία 2004/9/EK.

Τα πειράματα σε ζώα, εκτός των κλινικών δοκιμών, πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με την οδηγία 2010/63/ΕΕ.

Στον φάκελο πρέπει να περιλαμβάνεται η εκτίμηση περιβαλλοντικού κινδύνου όταν πρόκειται για την έγκριση κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ή

αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς (ΓΤΟ) με την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ. Οι πληροφορίες πρέπει να παρουσιάζονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/ΕΚ.

Η αίτηση πρέπει, όπου είναι αναγκαίο, να περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης.

Για τις αιτήσεις που υποβάλλονται μέσω της κεντρικής διαδικασίας, πρέπει να χρησιμοποιούνται οι μορφότυποι που διατίθενται από τον Οργανισμό για την υποβολή του φακέλου.

2.2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ

2.2.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Όλες οι διαδικασίες αναλυτικών δοκιμών πρέπει να περιγράφονται με επαρκώς ακριβείς λεπτομέρειες ώστε να δύνανται να αναπαράγονται, εάν είναι αναγκαίο (π.χ. από επίσημο εργαστήριο). Όλες οι διαδικασίες πρέπει να επικυρώνονται από τον αιτούντα και πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των μελετών επικύρωσης.

Οι αιτήσεις για ανοσολογικά πρέπει να περιλαμβάνουν πληροφορίες σχετικά με τα αραιωτικά που χρειάζονται για την τελική παρασκευή του εμβολίου.

Ένα ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο θεωρείται ως ένα προϊόν ακόμη και αν απαιτούνται περισσότερα από ένα αραιωτικά, έτσι ώστε να μπορούν να κατασκευαστούν διαφορετικά παρασκευάσματα του τελικού προϊόντος, το οποίο μπορεί να χορηγείται με διαφορετικές οδούς ή μεθόδους χορήγησης. Τα αραιωτικά μπορούν να συσκευάζονται μαζί με τα φιαλίδια εμβολίου ή ξεχωριστά.

2.2.2 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ

A. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

A.1. Ποιοτικά στοιχεία

A.2. Συνήθης ορολογία

A.3. Ποσοτικά στοιχεία

A.4. Ανάπτυξη προϊόντος

A.5. Περιέκτες

B. Περιγραφή του τρόπου παρασκευής

Γ. Παραγωγή και έλεγχος των αρχικών υλικών

Γ.1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες

Γ.2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

Γ.2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης

Γ.2.2. Αρχικά υλικά μη βιολογικής προέλευσης

Γ.2.3. Ειδικά μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης ζωικών σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών

Δ. Δοκιμασίες ελέγχου κατά τη διαδικασία παραγωγής

Ε. Δοκιμασίες ελέγχου του τελικού προϊόντος

- E.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος
- E.2. Έλεγχος της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών)
- E.3. Τίτλος ή δραστικότητα παρτίδας
- E.4. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός ανοσοενισχυτικών
- E.5. Ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών του εκδόχου
- E.6. Δοκιμές ασφαλείας
- E.7. Δοκιμή αποστείρωσης και καθαρότητας
- E.8. Υπολειμματική υγρασία
- E.9. Αδρανοποίηση

ΣΤ. Ομοιογένεια των παρτίδων

Ζ. Δοκιμασίες σταθερότητας

Η. Άλλες πληροφορίες σχετικά με γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς

2.3. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

2.3.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Οι δοκιμές ασφαλείας διενεργούνται στο είδος-στόχο.

Οι δοκιμές ασφάλειας παρουσιάζουν τους πιθανούς κινδύνους από το βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο, οι οποίοι ενδέχεται να προκύψουν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσης στα ζώα. Οι κίνδυνοι αυτοί αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά οφέλη του προϊόντος. Οι σχετικές μελέτες πρέπει να συνοδεύονται από πιστοποιητικά συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική.

Η τεκμηρίωση ασφάλειας χρησιμοποιείται για την εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο κτηνιατρικό φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στο ζώο.

Όταν τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα αποτελούνται από ζώντες μικροοργανισμούς, ιδιαίτερα μικροοργανισμούς που θα μπορούσαν να αποβληθούν από εμβολιασμένα ζώα, αξιολογείται ο πιθανός κίνδυνος για μη εμβολιασμένα ζώα του ίδιου ή άλλου ενδεχομένως εκτιθέμενου ζωικού είδους. Στην περίπτωση των ζώντων στελεχών εμβολίων τα οποία μπορεί να είναι ζωνοσογόνα, εκτιμάται ο κίνδυνος για τους ανθρώπους.

Η αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου πρέπει να εκτιμά τις πιθανές επιβλαβείς επιδράσεις που μπορεί να προκαλέσει η χρήση του προϊόντος στο περιβάλλον και να

προσδιορίζει τυχόν προληπτικά μέτρα που ενδεχομένως χρειάζονται για τη μείωση των κινδύνων αυτών.

Η αξιολόγηση αυτή, κανονικά, πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Τα αναλυτικά στοιχεία της αξιολόγησης παρέχονται σύμφωνα με τις καθορισμένες οδηγίες. Η πρώτη φάση της εκτίμησης πραγματοποιείται πάντα και πρέπει να επισημαίνει τη δυνητική έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν και το επίπεδο επικινδυνότητας που συνδέεται με αυτή την έκθεση, λαμβάνοντας υπόψη, ιδίως, τα ακόλουθα:

- τα είδη-στόχοι και το προτεινόμενο σχήμα χρήσης,
- τη μέθοδο χορήγησης, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο περιβάλλον,
- την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών ουσιών του στο περιβάλλον από τα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή, την ανθεκτικότητα στις απεκκρίσεις αυτές,
- τη διάθεση των μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων ή των απορριμμάτων.

Εάν από τα συμπεράσματα της πρώτης φάσης προκύπτει πιθανή έκθεση του περιβάλλοντος στο προϊόν, ο αιτών προχωρεί στη δεύτερη φάση και αξιολογεί τους πιθανούς κινδύνους που το κτηνιατρικό φάρμακο ενδεχομένως ενέχει για το περιβάλλον. Αν είναι αναγκαίο, διενεργούνται περαιτέρω έρευνες για τις επιπτώσεις του φαρμάκου στο έδαφος, το νερό, τον αέρα, τα υδάτινα συστήματα και τους οργανισμούς για τους οποίους δεν προορίζεται το προϊόν.

2.3.2 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΛΕΛΟΜΕΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

A. Προκλινικές μελέτες

- A.1. Ασφάλεια χορήγησης μίας δόσης
- A.2. Ασφάλεια μίας χορήγησης υπερβολικής δόσης
- A.3. Ασφάλεια της επαναλαμβανόμενης χορήγησης μίας δόσης
- A.4. Εξέταση αναπαραγωγικής απόδοσης
- A.5. Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών
- A.6. Ειδικές απαιτήσεις για ζώντα εμβόλια
 - A.6.1. Διάδοση του εμβολιακού στελέχους
 - A.6.2. Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο
 - A.6.3. Ανάκτηση της λοιμογόνου δύναμης των εξασθενημένων εμβολίων
 - A.6.4. Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους
 - A.6.5. Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών
- A.7. Ασφάλεια του χρήστη
- A.8. Δοκιμές κατάλοιπων
- A.9. Αλληλεπιδράσεις με άλλα κτηνιατρικά φάρμακα

B. Κλινικές δοκιμές

Γ. Αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου

Δ. Αξιολόγηση που απαιτείται για κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν ή από αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς

2.4. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

2.4.1 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

Όλες οι μελέτες αποτελεσματικότητας πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο, το οποίο πρέπει να καταχωρίζεται γραπτώς πριν από την έναρξη της μελέτης. Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, τη διεξαγωγή, τη συλλογή στοιχείων, την τεκμηρίωση και την επαλήθευση των δοκιμών αποτελεσματικότητας.

Όλες οι μελέτες και δοκιμές αποτελεσματικότητας πρέπει να περιγράφονται με επαρκώς ακριβή στοιχεία έτσι ώστε να είναι αναπαραγώγιμες σε ελεγχόμενες μελέτες ή δοκιμές που διενεργούνται ύστερα από αίτηση των αρμόδιων αρχών.

Οι μελέτες αποτελεσματικότητας που πραγματοποιούνται στο εργαστήριο πρέπει να είναι ελεγχόμενες δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων των μη υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων-μαρτύρων, εκτός και αν υπάρχει αιτιολογία για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων και η αποτελεσματικότητα μπορεί να αποδειχθεί διαφορετικά. Γενικά, αυτές οι εργαστηριακές μελέτες πρέπει να υποστηρίζονται από δοκιμές που εκτελούνται υπό κανονικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων και των μη υποβληθέντων σε αγωγή ζώων-μαρτύρων.

2.4.2 ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΣΥΝΟΛΟ ΔΕΔΟΜΕΝΩΝ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

A. Προκλινικές μελέτες

A.1. Ποιοτικά στοιχεία των παρτίδων του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκαν

A.2. Περιγραφή της μελέτης

B. Κλινικές δοκιμές

B.1. Ποιοτικά στοιχεία των παρτίδων του προϊόντος που χρησιμοποιήθηκαν

B.2. Περιγραφή της δοκιμής

Γ. Βιβλιογραφικές πληροφορίες

2.5. ΚΥΡΙΑ ΑΡΧΕΙΑ ΑΝΤΙΓΟΝΟΥ ΕΜΒΟΛΙΟΥ

Ως κύριο αρχείο αντιγόνου εμβολίου νοείται ένα ανεξάρτητο μέρος του φακέλου αίτησης άδειας κυκλοφορίας για ένα εμβόλιο, το οποίο περιέχει όλες τις σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την ποιότητα για κάθε μία από τις δραστικές ουσίες, που αποτελούν μέρος του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου. Το ανεξάρτητο τμήμα μπορεί να είναι κοινό για ένα ή περισσότερα μονοσθενή ή/και συνδυασμένα εμβόλια που υποβάλλονται από τον ίδιο αιτούντα ή κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

2.6. ΦΑΚΕΛΟΙ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΣΤΕΛΕΧΩΝ

Για εμβόλια κατά του αφθώδους πυρετού, της γρίπης των πτηνών και του καταρροϊκού πυρετού του προβάτου πρέπει να υποβάλλεται φάκελος πολλαπλών στελεχών.

Ο φάκελος πολλαπλών στελεχών σημαίνει επιμέρους φάκελο που περιέχει τα σχετικά στοιχεία για μια ενιαία και ενδεδειγμένη επιστημονική αξιολόγηση των διαφόρων εκδοχών στελεχών ή συνδυασμών στελεχών που επιτρέπουν την έγκριση εμβολίων ενάντια σε μεταβλητούς από πλευράς αντιγόνου ιούς.

ΜΕΡΟΣ 3 - Τεχνικές απαιτήσεις για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα

3.1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι απαιτήσεις που περιγράφονται στο μέρος 1 εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά ομοιοπαθητικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 88 με τις ακόλουθες τροποποιήσεις.

3.2. ΠΟΙΟΤΗΤΑ

3.2.1 ΟΡΟΛΟΓΙΑ

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

3.2.2 ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΑΡΧΙΚΩΝ ΥΛΙΚΩΝ

Τα αναλυτικά στοιχεία για τα έγγραφα σχετικά με τα αρχικά υλικά, δηλαδή όλα τα υλικά που χρησιμοποιούνται από το πρώτο στάδιο της παραγωγής της ομοιοπαθητικής πηγής μέχρι και την τελική αραίωση που πρέπει να ενσωματωθεί στο τελικό ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο, τα οποία συνοδεύουν την αίτηση, πρέπει να συμπληρώνονται με πρόσθετα στοιχεία σχετικά με την ομοιοπαθητική πηγή.

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

Εάν περιλαμβάνονται αραιώσεις, αυτές οι βαθμίδες αραιώσης πρέπει να πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις ομοιοπαθητικές μεθόδους παρασκευής που ορίζονται στη σχετική

μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, σε επίσημη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

3.2.3 ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΦΑΡΜΑΚΟΥ

Κάθε εξαίρεση από τις γενικές απαιτήσεις ποιότητας πρέπει να αιτιολογείται δεόντως από τον αιτούντα.

Πρέπει να διενεργείται ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός όλων των συστατικών που μπορεί να έχουν τοξικολογικές επιπτώσεις. Εάν μπορεί να αιτιολογηθεί ότι δεν είναι δυνατή η ταυτοποίηση ή/και ο ποσοτικός προσδιορισμός όλων των τοξικολογικά σχετικών συστατικών, π.χ. λόγω της αραίωσής τους στο τελικό φάρμακο, η ποιότητα πρέπει να αποδεικνύεται με την πλήρη επικύρωση της διεργασίας παρασκευής και αραίωσης.

3.2.4 ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Η σταθερότητα του τελικού φαρμάκου πρέπει να αποδεικνύεται. Τα στοιχεία 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 αραίωσης, μπορούν να ληφθούν υπόψη τα δεδομένα σταθερότητας της φαρμακοτεχνικής μορφής.

3.3. ΑΣΦΑΛΕΙΑ

Οι διατάξεις περί ασφάλειας στο μέρος 1 ισχύουν για την καταχώριση των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 88, με την επιφύλαξη των διατάξεων του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 για ουσίες που περιλαμβάνονται σε ομοιοπαθητικές πηγές που προορίζονται για χορήγηση σε ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων.

Τυχόν ελλειπείς πληροφορίες πρέπει να αιτιολογούνται, π.χ. πρέπει να αιτιολογείται ο λόγος για τον οποίο μπορεί να στηριχθεί η απόδειξη αποδεκτού επιπέδου ασφαλείας ακόμη και αν λείπουν ορισμένες μελέτες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

Απαιτήσεις για συνοπτικούς και συντομευμένους φακέλους για τις αιτήσεις άδειας κυκλοφορίας

1. Γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα

Οι αιτήσεις για γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να περιέχουν την τεκμηρίωση που αναφέρεται στο παράρτημα Ι, ποιοτικά στοιχεία και στοιχεία που να αποδεικνύουν ότι το προϊόν έχει την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή με το φάρμακο αναφοράς, καθώς και στοιχεία που να καταδεικνύουν τη βιο-ισοδυναμία με το φάρμακο αναφοράς.

Όλες οι φαρμακοτεχνικές μορφές που λαμβάνονται από το στόμα θα θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή.

Κάθε ισχυρισμός στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που δεν είναι γνωστός ή δεν τεκμαίρεται από τις ιδιότητες του φαρμάκου και/ή τη θεραπευτική ομάδα του πρέπει να εξετάζεται στις μη κλινικές ή κλινικές επισκοπήσεις/συνόψεις και να τεκμηριώνεται με δημοσιευμένη βιβλιογραφία και/ή συμπληρωματικές μελέτες.

Οι ακόλουθες πληροφορίες πρέπει να υποβάλλονται ως μέρος της αίτησης:

- αιτιολόγηση του ισχυρισμού της ουσιαστικής ομοιότητας,

- σύνοψη των προσμίξεων που περιέχονται σε παρτίδες της (των) δραστικής(-ών) ουσίας(-ών) καθώς και του τελικού φαρμάκου (και, όπου χρειάζεται, τα προϊόντα αποσύνθεσης που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης) όπως προτείνονται για χρήση στο φάρμακο, μαζί με αξιολόγηση αυτών των προσμίξεων,

- αξιολόγηση των μελετών βιο-ισοδυναμίας ή αιτιολόγηση του γεγονότος ότι οι μελέτες δεν πραγματοποιήθηκαν,

- κατά περίπτωση, παρέχονται από τον αιτούντα συμπληρωματικά στοιχεία που να αποδεικνύουν την ισοδυναμία των ιδιοτήτων ασφαλείας και αποτελεσματικότητας των διάφορων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων αντίστοιχης εγκεκριμένης δραστικής ουσίας· στα στοιχεία αυτά περιλαμβάνονται αποδείξεις ότι δεν έχουν μεταβληθεί οι φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της θεραπευτικής ποσότητας και/ή η τοξικότητα, που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα χαρακτηριστικά ασφαλείας/αποτελεσματικότητας.

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

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

- απόδειξη της ανοχής του είδους-στόχου στο σημείο χορήγησης, που μπορεί να αιτιολογηθεί με τις κατάλληλες μελέτες σχετικά με την ανοχή του είδους-στόχου.

2. Παρεμφερή βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα

Εάν ένα βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο είναι παρεμφερές με βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς δεν πληροί τους όρους που αναφέρονται στον ορισμό για τα γενόσημα φάρμακα, οι πληροφορίες που παρέχονται δεν περιορίζονται στα φαρμακολογικά, χημικά και βιολογικά στοιχεία, αλλά συμπληρώνονται με στοιχεία σχετικά με τη βιο-ισοδυναμία και τη βιοδιαθεσιμότητα. Σε τέτοιες περιπτώσεις, παρέχονται επιπρόσθετα στοιχεία ιδίως σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

3. Αιτήσεις με βάση την επιστημονική βιβλιογραφία

Για κτηνιατρικά φάρμακα των οποίων η δραστική ουσία ή ουσίες έχουν «παγιωμένη κτηνιατρική χρήση» όπως αναφέρεται στο άρθρο 20, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας, απαιτούνται τα εξής:

A. Πληροφορίες, όπως απαριθμούνται στο παράρτημα I.

B. Ποιοτικά στοιχεία

Γ. Αναλυτική επιστημονική βιβλιογραφία που να αφορά όλες τις πτυχές της ασφαλείας και της αποτελεσματικότητας.

Δ. Εμπειρία μετά την κυκλοφορία όσον αφορά άλλα προϊόντα που περιέχουν τα ίδια συστατικά.

Δεν επιτρέπεται να γίνεται παραπομπή στην επιστημονική βιβλιογραφία, σύμφωνα με την παράγραφο 1, αν η αίτηση προβλέπει νέα ένδειξη μιας ουσίας σε καθιερωμένη χρήση.

Οι εκθέσεις αξιολόγησης που δημοσιεύονται από τον Οργανισμό ως αποτέλεσμα της αξιολόγησης των αιτήσεων για ανώτατα όρια καταλοίπων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 δύνανται να χρησιμοποιούνται ως κατάλληλη επιστημονική βιβλιογραφία που

αναφέρεται στην παράγραφο 1, ειδικότερα με σκοπό την απόδειξη της ασφάλειας της δραστικής ουσίας.

4. Σύνθετα κτηνιατρικά φάρμακα

Πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία, όπως περιγράφονται στο παράρτημα II, για σύνθετα κτηνιατρικά φάρμακα. Δεν χρειάζεται να υποβληθούν μελέτες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα κάθε δραστικής ουσίας. Ωστόσο, είναι δυνατόν να συμπεριληφθούν πληροφορίες σχετικά με τις επιμέρους ουσίες στην αίτηση για μια σταθερή σύνθεση.

Η υποβολή στοιχείων για κάθε επιμέρους δραστική ουσία, σε συνδυασμό με τις απαιτούμενες δοκιμασίες ασφάλειας του χρήστη, τις μελέτες απομάκρυνσης καταλοίπων και τις κλινικές μελέτες σχετικά με το προϊόν σταθερής σύνθεσης, μπορεί να θεωρηθεί κατάλληλη αιτιολόγηση για την παράλειψη στοιχείων σχετικά με το σύνθετο φάρμακο, για λόγους ορθής μεταχείρισης των ζώων και για την αποφυγή άσκοπων δοκιμών σε ζώα, εκτός και αν υπάρχουν υποψίες αλληλεπίδρασης με συνέπεια την αύξηση της τοξικότητας.

Κατά περίπτωση, πρέπει να παρέχονται πληροφορίες σχετικά με τους τρόπους παρασκευής και την αξιολόγηση της ασφάλειας εξωγενών παραγόντων.

5. Αιτήσεις βάσει συναίνεσης μετά από ενημέρωση

Οι αιτήσεις που βασίζονται στο άρθρο 19 πρέπει να περιλαμβάνουν τα στοιχεία που περιγράφονται στο παράρτημα I, με την προϋπόθεση ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας για το πρωτότυπο κτηνιατρικό φάρμακο έχει δώσει τη συγκατάθεσή του στον αιτούντα να αναφέρεται στον φάκελο με τα στοιχεία περί ασφάλειας και αποτελεσματικότητας του εν λόγω προϊόντος. Στην περίπτωση αυτή δεν χρειάζεται να υποβληθούν αναλυτικές και κριτικές περιλήψεις σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα.

6. Τεκμηρίωση για αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις

Άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγηθεί υπό ορισμένες ειδικές περιστάσεις και περιορισμούς που απαιτούν από τον αιτούντα να εισαγάγει ειδικές διαδικασίες, ιδίως όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου, όταν, όπως προβλέπεται στο άρθρο 22, ο αιτών μπορεί να αποδείξει ότι δεν είναι σε θέση να υποβάλλει περιεκτικά στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια υπό κανονικές συνθήκες χρήσης.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Οδηγία 2001/82/ΕΚ.

Οδηγία 2001/82/ΕΚ.	Ο παρών κανονισμός
Άρθρο 1	Άρθρο 4
Άρθρο 2 παράγραφος 1	Άρθρο 2 παράγραφος 1
Άρθρο 2 παράγραφος 2	Άρθρο 3
Άρθρο 2 παράγραφος 3	Άρθρο 2 παράγραφοι 2, 3, 4
Άρθρο 3	Άρθρο 2 παράγραφος 4
Άρθρο 4 παράγραφος 2	Άρθρο 120
Άρθρο 5	Άρθρο 5
Άρθρο 6	Άρθρο 7 παράγραφος 4
Άρθρο 7	Άρθρο 119
Άρθρο 8	Άρθρα 119 και 121
Άρθρο 9	Άρθρο 8
Άρθρο 10	Άρθρο 115
Άρθρο 11	Άρθρα 116 και 117
Άρθρο 12	Άρθρο 7
Άρθρο 13 παράγραφος 1	Άρθρο 16
Άρθρο 13 παράγραφοι 2, 3, 4	Άρθρο 18
Άρθρο 13α	Άρθρο 20
Άρθρο 13β	Άρθρο 17
Άρθρο 13γ	Άρθρο 19
Άρθρο 14	Άρθρο 30
Άρθρο 16	Άρθρο 88
Άρθρο 17	Άρθρο 89
Άρθρο 18	Άρθρο 90

Άρθρο 19	Άρθρο 88
Άρθρο 20	Άρθρο 88
Άρθρο 21 παράγραφος 1 Άρθρο 21 παράγραφος 2	Άρθρο 42 παράγραφος 1 Άρθρο 43
Άρθρο 22	Άρθρο 45
Άρθρο 23	Άρθρα 23 και 24
Άρθρο 24	Άρθρο 25
Άρθρο 25	Άρθρο 28
Άρθρο 26 παράγραφος 3	Άρθρο 22
Άρθρο 27	Άρθρο 55
Άρθρο 27α	Άρθρο 53
Άρθρο 27β	Άρθρο 58
Άρθρο 28	Άρθρο 5 παράγραφος 2
Άρθρο 30	Άρθρο 32
Άρθρο 31	Άρθρο 142
Άρθρο 32	Άρθρα 46 και 48
Άρθρο 33	Άρθρο 49
Άρθρο 35	Άρθρο 84
Άρθρο 36	Άρθρο 85
Άρθρο 37	Άρθρο 86
Άρθρο 38	Άρθρο 87
Άρθρο 39	Άρθρο 58
Άρθρο 44	Άρθρο 91
Άρθρο 45	Άρθρο 92
Άρθρο 46	Άρθρο 93
Άρθρο 47	Άρθρο 93
Άρθρο 48	Άρθρο 96
Άρθρο 50	Άρθρο 98

Άρθρο 51	Άρθρο 92
Άρθρο 52	Άρθρο 100
Άρθρο 53	Άρθρο 100
Άρθρο 55	Άρθρο 100
Άρθρο 56	Άρθρο 102
Άρθρο 58	Άρθρα 9 και 10
Άρθρο 59	Άρθρο 11
Άρθρο 60	Άρθρο 10 παράγραφος 3
Άρθρο 61	Άρθρο 13
Άρθρο 65	Άρθρα 104 και 105
Άρθρο 66	Άρθρο 107
Άρθρο 67	Άρθρο 29
Άρθρο 68	Άρθρο 109
Άρθρο 69	Άρθρο 112
Άρθρο 70	Άρθρο 114
Άρθρο 71	Άρθρο 113
Άρθρο 72	Άρθρο 74
Άρθρο 73	Άρθρο 74
Άρθρο 74	Άρθρο 78
Άρθρο 75	Άρθρο 78
Άρθρο 76	Άρθρο 75
Άρθρο 78 παράγραφος 2	Άρθρο 131
Άρθρο 80	Άρθρο 125
Άρθρο 81	Άρθρο 129
Άρθρο 83	Άρθρο 132
Άρθρο 84	Άρθρο 133
Άρθρο 85 παράγραφος 3	Άρθρα 123 και 124

Άρθρο 87	Άρθρο 79 παράγραφος 2
Άρθρο 88	Άρθρο 7 παράγραφος 7
Άρθρο 95	Άρθρο 8 παράγραφος 2
Άρθρο 95α	Άρθρο 122