

Το κείμενο αυτό αποτελεί απλώς εργαλείο τεκμηρίωσης και δεν έχει καμία νομική ισχύ. Τα θεσμικά όργανα της Ένωσης δεν φέρουν καμία ευθύνη για το περιεχόμενό του. Τα αυθεντικά κείμενα των σχετικών πράξεων, συμπεριλαμβανομένων των προοιμίων τους, είναι εκείνα που δημοσιεύονται στην Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης και είναι διαθέσιμα στο EUR-Lex. Αυτά τα επίσημα κείμενα είναι άμεσα προσβάσιμα μέσω των συνδέσμων που περιέχονται στο παρόν έγγραφο

► **B** ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2019/6 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ

της 11ης Δεκεμβρίου 2018

για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας 2001/82/ΕΚ

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

(ΕΕ L 4 της 7.1.2019, σ. 43)

Τροποποιείται από:

		Επίσημη Εφημερίδα		
		αριθ.	σελίδα	ημερομηνία
► <u>M1</u>	Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2021/805 της Επιτροπής της 8ης Μαρτίου 2021	L 180	3	21.5.2021
► <u>M2</u>	Κατ' εξουσιοδότηση κανονισμός (ΕΕ) 2023/183 της Επιτροπής της 23ης Νοεμβρίου 2022	L 26	7	30.1.2023



**ΚΑΝΟΝΙΣΜΟΣ (ΕΕ) 2019/6 ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ
ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ**

της 11ης Δεκεμβρίου 2018

**για τα κτηνιατρικά φάρμακα και για την κατάργηση της οδηγίας
2001/82/ΕΚ**

(Κείμενο που παρουσιάζει ενδιαφέρον για τον ΕΟΧ)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ, ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΚΑΙ ΟΡΙΣΜΟΙ

Άρθρο 1

Αντικείμενο

Ο παρών κανονισμός θεσπίζει κανόνες για τη διάθεση στην αγορά, την παρασκευή, την εισαγωγή, την εξαγωγή, τη διάθεση, τη διανομή, τη φαρμακοεπαγρύπνηση, τον έλεγχο και τη χρήση των κτηνιατρικών φαρμάκων.

Άρθρο 2

Πεδίο εφαρμογής

1. Ο παρών κανονισμός ισχύει για τα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται βιομηχανικά ή με μέθοδο που περιλαμβάνει βιομηχανική επεξεργασία και προορίζονται για διάθεση στην αγορά.
2. Εκτός από τα προϊόντα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, τα άρθρα 94 και 95 εφαρμόζονται επίσης στις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα.
3. Εκτός από τα προϊόντα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, τα άρθρα 94, 105, 108, 117, 120, 123 και 134 εφαρμόζονται επίσης στα αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παράγονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα σε επιδημιολογική μονάδα και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ζώου αυτού ή των ζώων αυτών στην ίδια επιδημιολογική μονάδα ή για τη θεραπεία ζώου ή ζώων σε μια μονάδα όπου έχει επιβεβαιωθεί επιδημιολογική σύνδεση.
4. Κατά παρέκκλιση από τις παραγράφους 1 και 2 του παρόντος άρθρου, μόνο τα άρθρα 55, 56, 94, 117, 119, 123, 134 και το κεφάλαιο IV τμήμα 5 εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φάρμακα που εγκρίνονται σύμφωνα με το άρθρο 5 παράγραφος 6.
5. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, τα άρθρα 5 έως 15, 17 έως 33, 35 έως 54, 57 έως 72, 82 έως 84, 95, 98, 106, 107, 110, 112 έως 116, 128, 130 και 136 δεν εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που καταχωρίζονται σύμφωνα με το άρθρο 86.
6. Εκτός από τα προϊόντα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, το κεφάλαιο VII εφαρμόζεται επίσης σε:
 - α) ουσίες που έχουν δράση κατά των λοιμώξεων, αναβολική, αντιπαρασιτική, αντιφλεγμονώδη, ορμονική, ναρκωτική ή ψυχοτρόπο δράση και οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ζώα,
 - β) κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται σε φαρμακείο ή από πρόσωπο εξουσιοδοτημένο δυνάμει της εθνικής νομοθεσίας, σύμφωνα με κτηνιατρική συνταγή προορισμένη για συγκεκριμένο ζώο ή μικρή ομάδα ζώων («γαληνικό σκεύασμα εκτός φαρμακοποιίας»),

▼B

- γ) κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται σε φαρμακείο σύμφωνα με τις ενδείξεις φαρμακοποιίας και προορίζονται να χορηγηθούν απευθείας στον τελικό καταναλωτή («γαλινικό σκεύασμα της ισχύουσας φαρμακοποιίας»). Τα γαλινικά σκεύασμα της ισχύουσας φαρμακοποιίας αυτού του είδους υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή όταν προορίζονται για ζώα παραγωγής τροφίμων.
7. Ο παρών κανονισμός δεν εφαρμόζεται σε:
- α) κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν αυτόλογα ή αλλογενή κύτταρα ή ιστούς που δεν έχουν υποβληθεί σε βιομηχανική επεξεργασία,
- β) κτηνιατρικά φάρμακα με βάση ραδιενεργά ισότοπα,
- γ) πρόσθετες ύλες ζωοτροφών, όπως αυτές ορίζονται στο άρθρο 2 παράγραφος 2 στοιχείο α) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1831/2003 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽¹⁾,
- δ) κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για έρευνα και ανάπτυξη,
- ε) φαρμακούχες ζωοτροφές και ενδιάμεσα προϊόντα όπως ορίζονται στο άρθρο 3 παράγραφος 2 στοιχεία α) και β) του κανονισμού (ΕΕ) 2019/4 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου.
8. Ο παρών κανονισμός, με εξαίρεση την κεντρική διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, δεν θίγει τις εθνικές διατάξεις σχετικά με τα τέλη.
9. Καμία διάταξη του παρόντος κανονισμού δεν εμποδίζει τα κράτη μέλη να διατηρούν ή να θεσπίζουν στην επικράτειά τους οποιοδήποτε εθνικό μέτρο ελέγχου κρίνουν κατάλληλο όσον αφορά τις ναρκωτικές και ψυχοτρόπες ουσίες.

*Άρθρο 3***Σύγκρουση νόμων**

1. Όταν ένα κτηνιατρικό φάρμακο που αναφέρεται στο άρθρο 2 παράγραφος 1 του παρόντος κανονισμού εμπίπτει επίσης στο πεδίο εφαρμογής του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 528/2012 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽²⁾ ή του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1831/2003, και υπάρχει σύγκρουση μεταξύ του παρόντος κανονισμού και του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 528/2012 ή του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1831/2003, υπερισχύει ο παρών κανονισμός.
2. Για τους σκοπούς της παραγράφου 1 του παρόντος άρθρου, η Επιτροπή μπορεί, μέσω εκτελεστικών πράξεων, να εκδίδει αποφάσεις σχετικά με το κατά πόσον ένα συγκεκριμένο προϊόν ή ομάδα προϊόντων πρέπει να θεωρείται κτηνιατρικό φάρμακο. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

*Άρθρο 4***Ορισμοί**

Για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού ισχύουν οι ακόλουθοι ορισμοί:

- ⁽¹⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1831/2003 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 22ας Σεπτεμβρίου 2003, για τις πρόσθετες ύλες που χρησιμοποιούνται στη διατροφή των ζώων (ΕΕ L 268 της 18.10.2003, σ. 29).
- ⁽²⁾ Κανονισμός (ΕΕ) αριθ. 528/2012 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 22ας Μαΐου 2012, σχετικά με τη διάθεση στην αγορά και τη χρήση βιοκτόνων (ΕΕ L 167 της 27.6.2012, σ. 1).

▼ B

- 1) «κτηνιατρικό φάρμακο»: κάθε ουσία ή συνδυασμός ουσιών που πληροί τουλάχιστον μία από τις ακόλουθες προϋποθέσεις:
 - α) χαρακτηρίζεται ως προϊόν με θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι νόσων των ζώων,
 - β) σκοπός του είναι να χρησιμοποιηθεί ή να χορηγηθεί σε ζώα με στόχο την αποκατάσταση, βελτίωση ή τροποποίηση φυσιολογικών λειτουργιών με την άσκηση φαρμακολογικής, ανοσολογικής ή μεταβολικής δράσης,
 - γ) σκοπός του είναι να χρησιμοποιηθεί σε ζώα για να γίνει ιατρική διάγνωση,
 - δ) σκοπός του είναι να χρησιμοποιηθεί για ευθανασία ζώων,
- 2) «ουσία»: οποιαδήποτε ύλη με την ακόλουθη προέλευση:
 - α) ανθρώπινη,
 - β) ζωική,
 - γ) φυτική,
 - δ) χημική
- 3) «δραστική ουσία»: κάθε ουσία ή μείγμα ουσιών που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί στην παρασκευή φαρμάκου και η οποία, όταν χρησιμοποιηθεί στην παρασκευή του, καθίσταται δραστικό συστατικό του φαρμάκου αυτού,
- 4) «έκδοχο»: κάθε συστατικό κτηνιατρικού φαρμάκου εκτός από τη δραστική ουσία ή τις δραστικές ουσίες ή τα υλικά συσκευασίας,
- 5) «ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο»: το κτηνιατρικό φάρμακο που προορίζεται για χορήγηση σε ένα ζώο με σκοπό την πρόκληση ενεργητικής ή παθητικής ανοσίας ή τη διάγνωση του επιπέδου ανοσίας του,
- 6) «βιολογικό κτηνιατρικό φάρμακο»: κτηνιατρικό φάρμακο όταν η δραστική ουσία είναι βιολογική ουσία,
- 7) «βιολογική ουσία»: ουσία που παράγεται ή εξάγεται από βιολογική πηγή και η οποία, για τον χαρακτηρισμό της και τον προσδιορισμό της ποιότητάς της, χρειάζεται έναν συνδυασμό φυσικο-χημικο-βιολογικών δοκιμών, καθώς και γνώση της διεργασίας παραγωγής και του ελέγχου της,
- 8) «κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς»: κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο σύμφωνα με το άρθρο 44, 47, 49, 52, 53 ή 54 όπως αναφέρεται στο άρθρο 5 παράγραφος 1, βάσει αίτησης που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 8,
- 9) «κτηνιατρικό γενόσημο φάρμακο»: κτηνιατρικό φάρμακο με την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες, την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή όπως το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς και του οποίου η βιοϊσοδυναμία με το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς έχει αποδειχθεί,
- 10) «ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο»: κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο παρασκευάζεται από ομοιοπαθητικές πηγές, σύμφωνα με μέθοδο ομοιοπαθητικής παρασκευής που περιγράφεται στην *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία* ή, ελλείψει αυτής, στις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται επίσημα στα κράτη μέλη,

▼ B

- 11) «μικροβιακή αντοχή»: η ικανότητα μικροοργανισμών να επιβιώνουν ή να αναπτύσσονται σε συγκέντρωση αντιμικροβιακού παράγοντα η οποία είναι συνήθως ικανή να αναστείλει την ανάπτυξη μικροοργανισμών του ίδιου είδους ή να επιφέρει το θάνατό τους,
- 12) «αντιμικροβιακό»: κάθε ουσία με άμεση δράση σε μικροοργανισμούς που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη λοιμώξεων ή λοιμωδών νόσων, συμπεριλαμβανομένων των αντιβιοτικών, αντιικών, αντιμυκητιασικών και αντιπρωτοζωικών,
- 13) «αντιπαρασιτικό»: ουσία που προκαλεί τον θάνατο ή διακόπτει την ανάπτυξη παρασίτων, η οποία χρησιμοποιείται για τους σκοπούς της θεραπείας ή της πρόληψης λοίμωξης, προσβολής ή νόσου που προκαλείται ή μεταδίδεται από παράσιτα, συμπεριλαμβανομένων ουσιών με απωθητική δράση,
- 14) «αντιβιοτικό»: κάθε ουσία με άμεση δράση σε βακτήρια, η οποία χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ή την πρόληψη λοιμώξεων ή λοιμωδών νόσων,
- 15) «μεταφύλαξη»: χορήγηση φαρμάκου σε ομάδα ζώων μετά τη διάγνωση κλινικής νόσου σε μέρος της ομάδας, με στόχο τη θεραπεία των κλινικά άρρωστων ζώων και τον έλεγχο της διάδοσης της νόσου σε ζώα που βρίσκονται σε στενή επαφή και διατρέχουν κίνδυνο μόλυνσης και τα οποία μπορεί να έχουν ήδη μολυνθεί υποκλινικά,
- 16) «προφύλαξη»: χορήγηση φαρμάκου σε ζώο ή ομάδα ζώων πριν από την εμφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων νόσου, προκειμένου να προληφθεί η εμφάνιση της νόσου ή της λοίμωξης,
- 17) «κλινική δοκιμή»: μελέτη που στοχεύει στην εξέταση, σε πραγματικές συνθήκες, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου υπό κανονικές συνθήκες ζωοτεχνίας ή ως μέρος της συνήθους κτηνιατρικής πρακτικής με σκοπό την απόκτηση άδειας κυκλοφορίας ή τη μεταβολή της,
- 18) «προκλινική μελέτη»: μελέτη που δεν καλύπτεται από τον ορισμό της κλινικής δοκιμής και η οποία έχει ως στόχο να διερευνήσει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα ενός κτηνιατρικού φαρμάκου με σκοπό την απόκτηση άδειας κυκλοφορίας ή τη μεταβολή της,
- 19) «σχέση οφέλους-κινδύνου»: αξιολόγηση των θετικών επιδράσεων του κτηνιατρικού φαρμάκου σε σχέση με τους ακόλουθους κινδύνους που σχετίζονται με τη χρήση του εν λόγω προϊόντος:
 - α) κάθε κίνδυνο που συνδέεται με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου για την υγεία των ζώων ή του ανθρώπου,
 - β) κάθε κίνδυνο ανεπιθύμητων επιπτώσεων στο περιβάλλον,
 - γ) κάθε κίνδυνο που συνδέεται με την ανάπτυξη αντοχής,
- 20) «κοινή ονομασία»: η διεθνής κοινή ονομασία που συνιστάται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας (ΠΟΥ) για μια ουσία, ή, στην περίπτωση που δεν υπάρχει, η ονομασία που χρησιμοποιείται εν γένει,
- 21) «ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου»: είτε ένα επινοημένο όνομα που δεν επιδέχεται σύγχυση με την κοινή ονομασία, είτε μία κοινή ή επιστημονική ονομασία συνοδευόμενη από εμπορικό σήμα ή από το όνομα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας,

▼ B

- 22) «περιεκτικότητα»: η περιεκτικότητα σε δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμάκου, εκφρασμένη ποσοτικά ανά μονάδα δόσης, ανά μονάδα όγκου ή ανά μονάδα βάρους ανάλογα με τη φαρμακοτεχνική μορφή,
- 23) «αρμόδια αρχή»: η αρχή που ορίζεται από ένα κράτος μέλος σύμφωνα με το άρθρο 137,
- 24) «επισήμανση»: οι ενδείξεις επί της στοιχειώδους συσκευασίας ή επί της εξωτερικής συσκευασίας,
- 25) «στοιχειώδης συσκευασία»: ο περιέκτης ή κάθε άλλη μορφή συσκευασίας που βρίσκεται σε άμεση επαφή με το κτηνιατρικό φάρμακο,
- 26) «εξωτερική συσκευασία»: η συσκευασία μέσα στην οποία τοποθετείται η στοιχειώδης συσκευασία,
- 27) «φύλλο οδηγιών χρήσης»: ενημερωτικό φυλλάδιο σε ένα κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο περιέχει πληροφορίες με στόχο να διασφαλιστεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση του,
- 28) «έγγραφο πρόσβασης»: πρωτότυπο έγγραφο, υπογεγραμμένο από τον κάτοχο των δεδομένων ή τον εκπρόσωπό του, το οποίο δηλώνει ότι τα δεδομένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν υπέρ του αιτούντος έναντι των αρμόδιων αρχών, του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων που θεσπίστηκε με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 (ο «Οργανισμός») ή της Επιτροπής για τους σκοπούς του παρόντος κανονισμού,
- 29) «περιορισμένη αγορά»: αγορά για έναν από τους ακόλουθους τύπους φαρμάκων:
- κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για τη θεραπεία ή την πρόληψη νόσων που εμφανίζονται σπάνια ή σε περιορισμένες γεωγραφικές περιοχές,
 - κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για είδη ζώων εκτός από βοοειδή, πρόβατα που εκτρέφονται για το κρέας τους, χοίρους, κοτόπουλα, σκύλους και γάτες,
- 30) «φαρμακοεπαγρύπνηση»: η επιστήμη και οι δραστηριότητες που αφορούν την ανίχνευση, την αξιολόγηση, την κατανόηση και την πρόληψη πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων ή κάθε άλλου προβλήματος που σχετίζεται με ένα φάρμακο,
- 31) «κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης»: λεπτομερής περιγραφή του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης που χρησιμοποιείται από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για ένα ή περισσότερα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα,
- 32) «έλεγχος»: κάθε εργασία που εκτελείται από αρμόδια αρχή με σκοπό την επαλήθευση της συμμόρφωσης με τον παρόντα κανονισμό,
- 33) «κτηνιατρική συνταγή»: έγγραφο που εκδίδεται από κτηνίατρο για κτηνιατρικό φάρμακο ή για φάρμακο που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση για τη χρήση του σε ζώα,
- 34) «χρόνος αναμονής»: η ελάχιστη περίοδος μεταξύ της τελευταίας χορήγησης ενός κτηνιατρικού φαρμάκου σε ένα ζώο και της παραγωγής τροφίμων από το εν λόγω ζώο η οποία, υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, είναι αναγκαία για να διασφαλιστεί ότι τα εν λόγω τρόφιμα δεν περιέχουν κατάλοιπα σε ποσότητες επιβλαβείς για τη δημόσια υγεία,
- 35) «διάθεση στην αγορά»: η πρώτη φορά κατά την οποία ένα κτηνιατρικό φάρμακο καθίσταται διαθέσιμο στο σύνολο της αγοράς της Ένωσης ή σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη, κατά περίπτωση,

▼ B

- 36) «χονδρική διανομή»: όλες οι δραστηριότητες που συνίστανται στη χορήγηση, διατήρηση, διάθεση ή εξαγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων, για σκοπούς απόκτησης κέρδους ή όχι, πλην της λιανικής διάθεσης κτηνιατρικών φαρμάκων στο κοινό,
- 37) «υδρόβια ζώα»: ζώα που αναφέρονται στο άρθρο 4 σημείο 3 του κανονισμού (ΕΕ) 2016/429 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽³⁾,
- 38) «ζώα παραγωγής τροφίμων»: ζώα παραγωγής τροφίμων όπως ορίζονται στο άρθρο 2 στοιχείο β) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009,
- 39) «τροποποίηση»: μεταβολή των όρων της άδειας κυκλοφορίας για ένα κτηνιατρικό φάρμακο, όπως αναφέρεται στο άρθρο 36,
- 40) «διαφήμιση κτηνιατρικών φαρμάκων»: κάθε ανακοίνωση που γίνεται σε οιαδήποτε μορφή σε σχέση με κτηνιατρικά φάρμακα προκειμένου να προωθηθεί η διάθεση, η διανομή, η πώληση, η συνταγογράφηση ή η χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων και περιλαμβάνει επίσης τη διάθεση δειγμάτων και τις χορηγίες,
- 41) «διαδικασία διαχείρισης σημάτων»: διαδικασία για τη διενέργεια ενεργού εποπτείας των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για κτηνιατρικά φάρμακα προκειμένου να αξιολογηθούν τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης και να προσδιοριστεί κατά πόσον υπάρχει μεταβολή στη σχέση οφέλους-κινδύνου των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμάκων, με στόχο τον εντοπισμό κινδύνων για την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία ή την προστασία του περιβάλλοντος,
- 42) «σοβαρός δυνητικός κίνδυνος για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον»: κατάσταση κατά την οποία υπάρχει πολύ μεγάλη πιθανότητα η σοβαρή επικινδυνότητα που προκύπτει από τη χρήση κτηνιατρικού φαρμάκου να έχει επιπτώσεις στην υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή στο περιβάλλον,
- 43) «κτηνιατρικό φάρμακο καινοτόμου θεραπείας»:
- α) κτηνιατρικό φάρμακο ειδικά σχεδιασμένο για γονιδιακή θεραπεία, αναγεννητική ιατρική, μηχανική ιστών, θεραπεία με προϊόντα αίματος, φαγοθεραπεία,
 - β) κτηνιατρικό φάρμακο που προέρχεται από нанοτεχνολογίες ή
 - γ) κάθε άλλη θεραπεία που θεωρείται πρωτοεμφανιζόμενος κλάδος στην κτηνιατρική,
- 44) «επιδημιολογική μονάδα»: επιδημιολογική μονάδα όπως ορίζεται στο άρθρο 4 σημείο 39 του κανονισμού (ΕΕ) 2016/429.

⁽³⁾ Κανονισμός (ΕΕ) 2016/429 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 9ης Μαρτίου 2016, σχετικά με τις μεταδοτικές νόσους των ζώων και για την τροποποίηση και την κατάργηση ορισμένων πράξεων στον τομέα της υγείας των ζώων («νόμος για την υγεία των ζώων») (ΕΕ L 84 της 31.3.2016, σ. 1).



ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΑΔΕΙΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ – ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΚΑΝΟΝΕΣ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΙΣ ΑΙΤΗΣΕΙΣ

Τμήμα 1

Γενικές διατάξεις

Άρθρο 5

Άδειες κυκλοφορίας

1. Η διάθεση ενός κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά επιτρέπεται μόνον εάν αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, έχει χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας για το εν λόγω φάρμακο σύμφωνα με τα άρθρα 44, 47, 49, 52, 53 ή 54.
2. Μια άδεια κυκλοφορίας για ένα κτηνιατρικό φάρμακο ισχύει για απεριόριστο χρονικό διάστημα.
3. Οι αποφάσεις χορήγησης, άρνησης, αναστολής, ανάκλησης ή τροποποίησης μιας άδειας κυκλοφορίας δημοσιοποιούνται.
4. Άδεια κυκλοφορίας για ένα κτηνιατρικό φάρμακο χορηγείται μόνον σε αιτούντα εγκατεστημένο στην Ένωση. Η απαίτηση της εγκατάστασης στην Ένωση ισχύει επίσης για τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας.
5. Άδεια κυκλοφορίας για ένα κτηνιατρικό φάρμακο που προορίζεται για ένα ή περισσότερα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων μπορεί να χορηγείται μόνον εάν η φαρμακολογικά δραστική ουσία επιτρέπεται βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και των νομικών πράξεων που έχουν εκδοθεί βάσει αυτού για τα συγκεκριμένα είδη ζώων.
6. Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για ζώα τα οποία διατηρούνται αποκλειστικά ως ζώα συντροφιάς: ζώα ενυδρείου ή τεχνητής λίμνης, διακοσμητικά ψάρια, ωδικά πτηνά, ταξιδιωτικά περιστέρια, ζώα που διατηρούνται σε terrarium, μικρά τρωκτικά, νυφίτσες και κουνέλια. τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέπουν παρεκκλίσεις από το παρόν άρθρο, υπό την προϋπόθεση ότι αυτά τα κτηνιατρικά φάρμακα δεν υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή και ότι όλα τα αναγκαία μέτρα έχουν τεθεί σε εφαρμογή στο κράτος μέλος για την αποτροπή μη εγκεκριμένης χρήσης των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμάκων σε άλλα ζώα.

Άρθρο 6

Υποβολή αιτήσεων για άδειες κυκλοφορίας

1. Οι αιτήσεις για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας υποβάλλονται στην αρμόδια αρχή όταν αφορούν τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας σύμφωνα με οποιαδήποτε από τις ακόλουθες διαδικασίες:
 - α) την εθνική διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 46 και 47,
 - β) την αποκεντρωμένη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 48 και 49,
 - γ) τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης που προβλέπεται στα άρθρα 51 και 52,
 - δ) τη διαδικασία μεταγενέστερης αναγνώρισης που προβλέπεται στο άρθρο 53.
2. Οι αιτήσεις για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας υποβάλλονται στον Οργανισμό όταν αφορούν τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας που καθορίζεται στα άρθρα 42 έως 45.

▼B

3. Οι κατά τις παραγράφους 1 και 2 αιτήσεις υποβάλλονται ηλεκτρονικά και χρησιμοποιούνται οι μορφότυποι που διατίθενται από τον Οργανισμό.
4. Ο αιτών είναι υπεύθυνος για την ακρίβεια των υποβαλλόμενων πληροφοριών και της τεκμηρίωσης όσον αφορά την αίτησή του.
5. Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της αίτησης, η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, γνωστοποιεί στον αιτούντα αν έχουν κατατεθεί όλες οι πληροφορίες και η τεκμηρίωση που απαιτούνται σύμφωνα με το άρθρο 8 και εάν η αίτηση είναι έγκυρη.
6. Όταν η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, θεωρεί την αίτηση ελλιπή, ενημερώνει τον αιτούντα σχετικά και ορίζει προθεσμία για την υποβολή των πληροφοριών και της τεκμηρίωσης που λείπουν. Εάν ο αιτών δεν προσκομίσει τις πληροφορίες και την τεκμηρίωση που λείπουν εντός της ταχθείσας προθεσμίας, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.
7. Εάν ο αιτών δεν προσκομίσει πλήρη μετάφραση της απαιτούμενης τεκμηρίωσης εντός περιόδου έξι μηνών μετά την παραλαβή των πληροφοριών που αναφέρονται στο άρθρο 49 παράγραφος 7, στο άρθρο 52 παράγραφος 8 ή στο άρθρο 53 παράγραφος 2, η αίτηση θεωρείται ότι έχει αποσυρθεί.

*Άρθρο 7***Γλώσσες**

1. Η γλώσσα ή οι γλώσσες της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και των πληροφοριών στην επισήμανση και στο φύλλο οδηγιών χρήσης, εκτός εάν το κράτος μέλος αποφασίσει διαφορετικά, είναι επίσημη γλώσσα ή γλώσσες του κράτους μέλους στην αγορά του οποίου διατίθεται το κτηνιατρικό φάρμακο.
2. Τα κτηνιατρικά φάρμακα μπορούν να φέρουν επισήμανση σε διάφορες γλώσσες.

Τμήμα 2**Απαιτήσεις για τους φακέλους***Άρθρο 8***Δεδομένα που πρέπει να υποβάλλονται με την αίτηση**

1. Η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας περιέχει τα ακόλουθα:
 - α) τις πληροφορίες που καθορίζονται στο παράρτημα I,
 - β) τον τεχνικό φάκελο που απαιτείται για να αποδεικνύονται η ποιότητα, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου σύμφωνα με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα II,
 - γ) περίληψη του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης.
2. Όταν η αίτηση αφορά ένα αντιμικροβιακό κτηνιατρικό φάρμακο, υποβάλλονται τα ακόλουθα εκτός από τις πληροφορίες, τον τεχνικό φάκελο και την περίληψη που αναφέρονται στην παράγραφο 1:

▼ B

α) τεκμηρίωση σχετικά με τους άμεσους ή έμμεσους κινδύνους που ενέχει για τη δημόσια υγεία ή την υγεία των ζώων ή το περιβάλλον ή χρήση του αντιμικροβιακού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα,

β) πληροφορίες για τα μέτρα άμβλυνσης του κινδύνου που λαμβάνονται με στόχο τον περιορισμό της ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής που σχετίζεται με τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

3. Όταν η αίτηση αφορά κτηνιατρικό φάρμακο που προορίζεται για ζώα παραγωγής τροφίμων και το οποίο περιέχει φαρμακολογικά δραστικές ουσίες που δεν επιτρέπονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και με κάθε πράξη που έχει εγκριθεί βάσει αυτού για τα συγκεκριμένα είδη ζώων, τότε εκτός από τις πληροφορίες, τον τεχνικό φάκελο και την περίληψη που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, υποβάλλεται και έγγραφο που πιστοποιεί ότι έχει υποβληθεί στον Οργανισμό έγκυρη αίτηση για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων σύμφωνα με τον εν λόγω κανονισμό.

4. Η παράγραφος 3 του παρόντος άρθρου δεν ισχύει για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για ιπποειδή τα οποία έχουν δηλωθεί ως μη προοριζόμενα για σφαγή για ανθρώπινη κατανάλωση στο μοναδικό ισόβιο έγγραφο ταυτοποίησης που αναφέρεται στο άρθρο 114 παράγραφος 1 στοιχείο γ) του κανονισμού (ΕΕ) 2016/429 και σε κάθε πράξη που έχει εκδοθεί βάσει αυτού και οι δραστικές ουσίες που περιέχονται σε αυτά τα κτηνιατρικά φάρμακα δεν επιτρέπονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και με κάθε πράξη που έχει εκδοθεί βάσει αυτού.

5. Όταν η αίτηση αφορά κτηνιατρικό φάρμακο που περιέχει ή αποτελείται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς κατά την έννοια του άρθρου 2 της οδηγίας 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽⁴⁾, τότε, εκτός από τις πληροφορίες, τον τεχνικό φάκελο και την περίληψη που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, η αίτηση συνοδεύεται από:

α) αντίγραφο της γραπτής συγκατάθεσης των αρμόδιων αρχών για τη σκόπιμη ελευθέρωση των γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον για λόγους έρευνας και ανάπτυξης, όπως προβλέπεται στο μέρος Β της οδηγίας 2001/18/ΕΚ,

β) τον πλήρη τεχνικό φάκελο ο οποίος θα παρέχει τις απαιτούμενες πληροφορίες σύμφωνα με τα παραρτήματα ΙΙΙ και ΙV της οδηγίας 2001/18/ΕΚ,

γ) την αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου σύμφωνα με τις αρχές του παραρτήματος ΙΙ της οδηγίας 2001/18/ΕΚ, και

δ) τα πορίσματα ενδεχόμενων διερευνήσεων που έγιναν για λόγους έρευνας ή ανάπτυξης.

6. Όταν η αίτηση υποβάλλεται σύμφωνα με την εθνική διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 46 και 47, τότε, εκτός από τις πληροφορίες, τον τεχνικό φάκελο και την περίληψη που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, ο αιτών υποβάλλει δήλωση με την οποία βεβαιώνει ότι δεν έχει υποβάλει αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για το ίδιο κτηνιατρικό φάρμακο σε άλλο κράτος μέλος ή στην Ένωση και, κατά περίπτωση, ότι δεν έχει χορηγηθεί τέτοια άδεια κυκλοφορίας σε άλλο κράτος μέλος ή στην Ένωση.

⁽⁴⁾ Οδηγία 2001/18/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 12ης Μαρτίου 2001, για τη σκόπιμη ελευθέρωση γενετικώς τροποποιημένων οργανισμών στο περιβάλλον και την κατάργηση της οδηγίας 90/220/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 106 της 17.4.2001, σ. 1).



Τμήμα 3

Κλινικές δοκιμές

Άρθρο 9

Κλινικές δοκιμές

1. Η αίτηση για την έγκριση μιας κλινικής δοκιμής υποβάλλεται σύμφωνα με το εφαρμοστέο εθνικό δίκαιο στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο πρόκειται να πραγματοποιηθεί η κλινική δοκιμή.
2. Οι εγκρίσεις των κλινικών δοκιμών χορηγούνται υπό τον όρο ότι τα ζώα παραγωγής τροφίμων που χρησιμοποιούνται στις κλινικές δοκιμές ή τα προϊόντα τους δεν θα εισέλθουν στην τροφική αλυσίδα, εκτός εάν έχει οριστεί από την αρμόδια αρχή κατάλληλος χρόνος αναμονής.
3. Η αρμόδια αρχή εκδίδει απόφαση σχετικά με την έγκριση ή την απόρριψη της κλινικής δοκιμής εντός 60 ημερών από την παραλαβή έγκυρης αίτησης.
4. Οι κλινικές δοκιμές διεξάγονται λαμβανομένων δεόντως υπόψη των διεθνών κατευθυντήριων γραμμών για την ορθή κλινική πρακτική της Διεθνούς διάσκεψης για την Εναρμόνιση των Τεχνικών Απαιτήσεων για την Έγκριση Κτηνιατρικών Φαρμάκων (VICH).
5. Τα δεδομένα που προκύπτουν από κλινικές δοκιμές υποβάλλονται με την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για τους σκοπούς της προσκόμισης του φακέλου που αναφέρεται στο άρθρο 8 παράγραφος 1 στοιχείο β).
6. 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 ο σχεδιασμός, η υλοποίηση και η υποβολή εκθέσεων για αυτές τις δοκιμές έγιναν σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για την ορθή κλινική πρακτική της VICH.

Τμήμα 4

Επισήμανση και φύλλο οδηγιών χρήσης

Άρθρο 10

Επισήμανση της στοιχειώδους συσκευασίας κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Η στοιχειώδης συσκευασία ενός κτηνιατρικού φαρμάκου περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες και, με την επιφύλαξη του άρθρου 11 παράγραφος 4, δεν περιλαμβάνει άλλες πληροφορίες εκτός από:
 - α) την ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου, ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή του,
 - β) δήλωση της ποιοτικής και ποσοτικής του σύνθεσης σε δραστικές ουσίες ανά μονάδα ή σύμφωνα με τη μορφή χορήγησης ενός συγκεκριμένου όγκου ή βάρους, με τη χρήση των κοινών ονομασιών,
 - γ) τον αριθμό παρτίδας, μετά τη λέξη «Lot/παρτίδα»,
 - δ) το όνομα, την εταιρική επωνυμία ή την επωνυμία που περιέχεται στο λογότυπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας,
 - ε) τα είδη-στόχους,
 - στ) την ημερομηνία λήξης, με τη μορφή: «μμ/εεεε», μετά τη συντομογραφία «Exp./ημ. λήξης»,
 - ζ) ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη, αν χρειάζεται,

▼B

- η) την οδό χορήγησης και
- θ) κατά περίπτωση, τον χρόνο αναμονής, ακόμη και αν είναι μηδενικός.
2. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου αναγράφονται με ευανάγνωστους και κατανοητούς χαρακτήρες ή σε συντομογραφίες ή εικονογράμματα κοινά σε ολόκληρη την Ένωση όπως αναφέρονται σύμφωνα με το άρθρο 17 παράγραφος 2.
3. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 1, ένα κράτος μέλος μπορεί να αποφασίσει ότι, στη στοιχειώδη συσκευασία ενός κτηνιατρικού φαρμάκου που διατίθεται στο έδαφός του, στις πληροφορίες που απαιτούνται βάσει της παραγράφου 1 προστίθεται αναγνωριστικός κωδικός.

*Άρθρο 11***Επίσημανση της εξωτερικής συσκευασίας κτηνιατρικών φαρμάκων**

1. Η εξωτερική συσκευασία ενός κτηνιατρικού φαρμάκου περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες και δεν περιλαμβάνει άλλες πληροφορίες εκτός από:
- α) τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 10 παράγραφος 1,
- β) το περιεχόμενο σε βάρος, όγκο ή αριθμό μονάδων στοιχειώδους συσκευασίας του κτηνιατρικού φαρμάκου,
- γ) προειδοποίηση ότι το κτηνιατρικό φάρμακο πρέπει να φυλάσσεται μακριά από παιδιά,
- δ) προειδοποίηση ότι το κτηνιατρικό φάρμακο προορίζεται «μόνο για κτηνιατρική χρήση»,
- ε) με την επιφύλαξη του άρθρου 14 παράγραφος 4, σύσταση να αναγνωσθεί το φύλλο οδηγιών χρήσης,
- στ) στην περίπτωση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων, την ένδειξη «ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο»,
- ζ) στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που δεν υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή, την ένδειξη ή τις ενδείξεις,
- η) τον αριθμό της άδειας κυκλοφορίας.
2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να αποφασίσει ότι, στην εξωτερική συσκευασία ενός κτηνιατρικού φαρμάκου που διατίθεται στο έδαφός του, στις πληροφορίες που απαιτούνται βάσει της παραγράφου 1 προστίθεται αναγνωριστικός κωδικός. Ο εν λόγω κωδικός μπορεί να χρησιμοποιηθεί προς αντικατάσταση του αριθμού της άδειας κυκλοφορίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1 στοιχείο η).

3. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου αναγράφονται με ευανάγνωστους και κατανοητούς χαρακτήρες ή σε συντομογραφίες ή εικονογράμματα κοινά σε ολόκληρη την Ένωση όπως αναφέρονται σύμφωνα με το άρθρο 17 παράγραφος 2.

4. Όταν δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, όλες οι πληροφορίες που αναφέρονται στις παραγράφους 1 και 2 αναγράφονται στη στοιχειώδη συσκευασία.

*Άρθρο 12***Επίσημανση μικρών στοιχειωδών συσκευασιών κτηνιατρικών φαρμάκων**

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 10, οι στοιχειώδεις συσκευασίες οι οποίες είναι πολύ μικρές ώστε να περιέχουν σε ευανάγνωστη μορφή τις πληροφορίες που αναφέρονται στο εν λόγω άρθρο περιλαμβάνουν τις ακόλουθες πληροφορίες και δεν περιλαμβάνουν άλλες πληροφορίες εκτός από:

- α) την ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου·

▼B

- β) την ποσοτική σύνθεση των δραστικών ουσιών·
 - γ) τον αριθμό παρτίδας, μετά τη λέξη «Lot/παρτίδα»·
 - δ) την ημερομηνία λήξης, με τη μορφή: «μμ/εεεε», μετά τη συντομογραφία «Exp./ημ. λήξης»·
2. Οι στοιχειώδεις συσκευασίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου έχουν εξωτερική συσκευασία που περιέχει τις απαιτούμενες σύμφωνα με το άρθρο 11 παράγραφοι 1, 2 και 3 πληροφορίες.

*Άρθρο 13***Πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη στοιχειώδη ή την εξωτερική συσκευασία κτηνιατρικών φαρμάκων**

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 10 παράγραφος 1, το άρθρο 11 παράγραφος 1 και το άρθρο 12 παράγραφος 1, τα κράτη μέλη μπορούν, στην επικράτειά τους και κατόπιν αιτήματος του αιτούντος, να επιτρέπουν σε αιτούντα να περιλάβει στη στοιχειώδη συσκευασία ή στην εξωτερική συσκευασία κτηνιατρικού φαρμάκου πρόσθετες χρήσιμες πληροφορίες συμβατές με την περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, που δεν αποτελούν διαφήμιση κτηνιατρικού φαρμάκου.

*Άρθρο 14***Φύλλο οδηγιών χρήσης κτηνιατρικών φαρμάκων**

1. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας καθιστά άμεσα διαθέσιμο φύλλο οδηγιών χρήσης για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο. Το εν λόγω φύλλο οδηγιών χρήσης περιέχει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:
- α) το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη μόνιμη διεύθυνση ή την καταστατική έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και του παρασκευαστή και, κατά περίπτωση, του αντιπροσώπου του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας,
 - β) την ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου, ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή του,
 - γ) την ποιοτική και ποσοτική σύσταση της δραστικής ουσίας ή των δραστικών ουσιών,
 - δ) τα είδη-στόχους, τη δοσολογία για το κάθε είδος, τον τρόπο και την οδό χορήγησης και, όταν χρειάζεται, οδηγίες για σωστή χορήγηση,
 - ε) τις ενδείξεις χρήσης,
 - στ) τις αντενδείξεις και τα ανεπιθύμητα συμβάντα,
 - ζ) κατά περίπτωση, τον χρόνο αναμονής, ακόμη και αν είναι μηδενικός,
 - η) ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη, αν χρειάζεται,
 - θ) πληροφορίες που είναι απαραίτητες για την ασφάλεια ή την προστασία της υγείας, συμπεριλαμβανομένων τυχόν ιδιαίτερων προφυλάξεων που σχετίζονται με τη χρήση και τυχόν άλλες προειδοποιήσεις,
 - ι) πληροφορίες σχετικά με τα συστήματα συλλογής που αναφέρονται στο άρθρο 117 που ισχύουν για το οικείο κτηνιατρικό φάρμακο,
 - ια) τον αριθμό της άδειας κυκλοφορίας,
 - ιβ) τα στοιχεία επικοινωνίας του κατόχου άδειας κυκλοφορίας ή του αντιπροσώπου του, κατά περίπτωση για την αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων,
 - ιγ) την ταξινόμηση του κτηνιατρικού φαρμάκου όπως αναφέρεται στο άρθρο 34.

▼ B

2. Το φύλλο οδηγιών χρήσης μπορεί να περιλαμβάνει πρόσθετες πληροφορίες σχετικά με τη διανομή, την κατοχή ή τυχόν αναγκαίες προφυλάξεις σύμφωνα με την άδεια κυκλοφορίας, υπό την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες αυτές δεν έχουν διαφημιστικό χαρακτήρα. Οι εν λόγω συμπληρωματικές πληροφορίες αναγράφονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης κατά τρόπο ώστε να διαχωρίζονται σαφώς από τις πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

3. Το φύλλο οδηγιών χρήσης συντάσσεται και σχεδιάζεται έτσι ώστε να είναι ευανάγνωστο, σαφές και κατανοητό, σε γλώσσα που μπορεί να κατανοήσει το ευρύ κοινό. Τα κράτη μέλη μπορούν να αποφασίζουν ότι διατίθεται σε έντυπη ή ηλεκτρονική μορφή, ή και τα δύο.

4. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, οι πληροφορίες που απαιτούνται σύμφωνα με το παρόν άρθρο μπορούν, εναλλακτικά, να αναγράφονται στη συσκευασία του κτηνιατρικού φαρμάκου.

*Άρθρο 15***Γενικές απαιτήσεις σχετικά με τις πληροφορίες για το προϊόν**

Οι πληροφορίες που αναφέρονται στα άρθρα 10 έως 14 είναι σύμφωνες με την περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως ορίζεται στο άρθρο 35.

*Άρθρο 16***Φύλλο οδηγιών χρήσης καταχωρισμένων ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων**

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 14 παράγραφος 1, το φύλλο οδηγιών χρήσης ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που καταχωρίζονται σύμφωνα με το άρθρο 86 περιλαμβάνει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:

- α) την επιστημονική ονομασία της πηγής ή των πηγών, ακολουθούμενη από τον βαθμό αραίωσης, με τη χρήση των συμβόλων της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* ή, αν δεν υπάρχουν, των συμβόλων των φαρμακοποιών που χρησιμοποιούνται επίσημα στα κράτη μέλη,
- β) το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη μόνιμη διεύθυνση ή την καταστατική έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και του παρασκευαστή και, κατά περίπτωση, του αντιπροσώπου του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας,
- γ) τον τρόπο χορήγησης και, εάν είναι αναγκαίο, την οδό χορήγησης,
- δ) τη φαρμακοτεχνική μορφή,
- ε) ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη, αν χρειάζεται,
- στ) τα είδη-στόχους και, κατά περίπτωση, δοσολογία για κάθε ένα από τα είδη αυτά,
- ζ) ειδική προειδοποίηση, αν χρειάζεται, για το ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο,
- η) αριθμό καταχώρισης,
- θ) τον χρόνο αναμονής, ανάλογα με την περίπτωση,
- ι) την ένδειξη «ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο».



Άρθρο 17

Εκτελεστικές εξουσίες όσον αφορά το παρόν τμήμα

1. Η Επιτροπή θεσπίζει, κατά περίπτωση, μέσω εκτελεστικών πράξεων, ενιαίους κανόνες σχετικά με τον αναγνωριστικό κωδικό που αναφέρεται στο άρθρο 10 παράγραφος 3 και στο άρθρο 11 παράγραφος 2. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.
2. Η Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, εκδίδει κατάλογο των συντομογραφιών και των εικονογραμμάτων που είναι κοινά σε ολόκληρη την Ένωση και τα οποία θα χρησιμοποιούνται για τους σκοπούς του άρθρου 10 παράγραφος 2 και του άρθρου 11 παράγραφος 3. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.
3. Η Επιτροπή θεσπίζει, με εκτελεστικές πράξεις, ενιαίους κανόνες σχετικά με το μέγεθος των μικρών στοιχειωδών συσκευασιών που αναφέρονται στο άρθρο 12. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

Τμήμα 5

Ειδικές απαιτήσεις για τους φακέλους που αφορούν γενόσημα, υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα, κτηνιατρικά φάρμακα σταθερού συνδυασμού και για τις αιτήσεις με συγκατάθεση και βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων

Άρθρο 18

Γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8 παράγραφος 1 στοιχείο β), μια αίτηση για άδεια κυκλοφορίας γενόσημου κτηνιατρικού φαρμάκου δεν απαιτείται να περιλαμβάνει τεκμηρίωση σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:
 - α) έχει αποδειχθεί βάσει μελετών βιοδιαθεσιμότητας η βιοϊσοδυναμία του γενόσημου κτηνιατρικού φαρμάκου με το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς ή αιτιολογείται η μη διενέργεια μελετών αυτού του είδους,
 - β) η αίτηση πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα II,
 - γ) ο αιτών αποδεικνύει ότι η αίτηση αφορά κτηνιατρικό γενόσημο φάρμακο ενός κτηνιατρικού φαρμάκου αναφοράς για το οποίο η περίοδος προστασίας του τεχνικού φακέλου που προβλέπεται στα άρθρα 39 και 40 έχει παρέλθει ή πρόκειται να παρέλθει σε λιγότερο από δύο έτη,
2. Όταν η δραστική ουσία ενός γενόσημου κτηνιατρικού φαρμάκου αποτελείται από άλατα, εστέρες, αιθέρες, ισομερή, μείγματα ισομερών, σύμπλοκα ή παράγωγα τα οποία διαφέρουν από τη δραστική ουσία που

▼ B

χρησιμοποιείται στο κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς, θεωρείται η ίδια δραστική ουσία με αυτήν που χρησιμοποιείται στο κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς, εκτός εάν διαφέρει σημαντικά ως προς τις ιδιότητες όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Όταν διαφέρει σημαντικά ως προς αυτές τις ιδιότητες, ο αιτών υποβάλλει πρόσθετες πληροφορίες ώστε να αποδείξει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα των διάφορων αλάτων, εστέρων ή παραγώγων της εγκεκριμένης δραστικής ουσίας του κτηνιατρικού φαρμάκου αναφοράς.

3. Όταν παρουσιάζονται διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές ενός γενόσημου κτηνιατρικού φαρμάκου που λαμβάνονται από το στόμα και είναι άμεσης απελευθέρωσης, αυτές θεωρούνται ως μία και η αυτή φαρμακοτεχνική μορφή.

4. Όταν το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς δεν διαθέτει άδεια στο κράτος μέλος στο οποίο υποβάλλεται η αίτηση για το γενόσημο κτηνιατρικό φάρμακο, ή η αίτηση υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 42 παράγραφος 4 και το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς διαθέτει άδεια σε ένα κράτος μέλος, ο αιτών αναφέρει στην αίτηση το όνομα του κράτους μέλους στο οποίο έχει εγκριθεί το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς.

5. Η αρμόδια αρχή και ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, μπορεί να ζητήσουν πληροφορίες σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο διαθέτει άδεια. Οι πληροφορίες αυτές διαβιβάζονται στον φορέα που τις έχει ζητήσει εντός 30 ημερών από την παραλαβή του αιτήματος.

6. Η περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος του γενόσημου κτηνιατρικού φαρμάκου πρέπει να είναι ουσιαστικά παρόμοια με αυτήν του κτηνιατρικού φαρμάκου αναφοράς. Ωστόσο, η απαίτηση αυτή δεν ισχύει για τα τμήματα της περιλήψης χαρακτηριστικών προϊόντος του κτηνιατρικού φαρμάκου αναφοράς τα οποία αναφέρονται σε ενδείξεις ή φαρμακοτεχνικές μορφές που εξακολουθούν να καλύπτονται από το δικαίωμα ευρεσιτεχνίας κατά τη στιγμή χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας για το γενόσημο κτηνιατρικό φάρμακο.

7. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, μπορούν να ζητήσουν από τον αιτούντα να παράσχει δεδομένα ασφαλείας σχετικά με τους πιθανούς κινδύνους που ενέχει το γενόσημο κτηνιατρικό φάρμακο για το περιβάλλον, σε περίπτωση που το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς έχει εγκριθεί πριν από την 1η Οκτωβρίου 2005.

*Άρθρο 19***Υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα**

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 18 παράγραφος 1, απαιτούνται τα αποτελέσματα των κατάλληλων προκλινικών μελετών ή των κλινικών δοκιμών όταν το κτηνιατρικό φάρμακο δεν πληροί όλα τα χαρακτηριστικά ενός γενόσημου κτηνιατρικού φαρμάκου για έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους λόγους:

▼B

- α) υπάρχουν αλλαγές ως προς την ή τις δραστικές ουσίες, τις ενδείξεις χρήσης, την περιεκτικότητα, τη φαρμακοτεχνική μορφή ή την οδό χορήγησης του γενόσημου κτηνιατρικού φαρμάκου σε σχέση με το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς,
- β) δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν μελέτες βιοδιαθεσιμότητας για να αποδειχθεί η βιοϊσοδυναμία με το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς ή
- γ) υπάρχουν διαφορές όσον αφορά τις πρώτες ύλες ή τις διαδικασίες παρασκευής του βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου και του βιολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου αναφοράς.

2. Οι προκλινικές μελέτες ή οι κλινικές δοκιμές για ένα υβριδικό κτηνιατρικό φάρμακο μπορούν να διενεργηθούν με παρτίδες του κτηνιατρικού φαρμάκου αναφοράς που έχει εγκριθεί στην Ένωση ή σε τρίτη χώρα.

Ο αιτών καταδεικνύει ότι το εγκεκριμένο σε τρίτη χώρα κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς έχει εγκριθεί βάσει απαιτήσεων ισοδύναμων με αυτές που έχουν θεσπιστεί για το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς στην Ένωση και ότι είναι σε τέτοιο βαθμό παρόμοιες ώστε να μπορούν να υποκαθιστούν οι μεν τις δε στις κλινικές δοκιμές.

*Άρθρο 20***Κτηνιατρικά φάρμακα σταθερού συνδυασμού**

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8 παράγραφος 1 στοιχείο β), στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες χρησιμοποιούνται στη σύνθεση εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμάκων δεν απαιτείται η παροχή στοιχείων σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα για κάθε δραστική ουσία.

*Άρθρο 21***Αίτηση με συγκατάθεση**

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 16 παράγραφος 1 στοιχείο β), ο αιτούμενος άδεια κυκλοφορίας για ένα κτηνιατρικό φάρμακο δεν υποχρεούται να προσκομίζει τεχνικό φάκελο σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα, εάν αποδείξει με τη μορφή εγγράφου πρόσβασης ότι επιτρέπεται να χρησιμοποιεί τον εν λόγω φάκελο που έχει υποβληθεί για το ήδη εγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο.

*Άρθρο 22***Αίτηση βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων**

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8 παράγραφος 1 στοιχείο β), ο αιτών δεν υποχρεούται να προσκομίζει την τεκμηρίωση για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα εάν αποδείξει ότι οι δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμάκου έχουν καθιερωμένη κτηνιατρική χρήση εντός της Ένωσης για τουλάχιστον 10 έτη, ότι η αποτελεσματικότητά τους είναι τεκμηριωμένη και ότι προσφέρουν αποδεκτό επίπεδο ασφάλειας.

2. Η αίτηση πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στο παράρτημα II.



Τμήμα 6

Άδειες κυκλοφορίας για περιορισμένη αγορά και υπό εξαιρετικές περιστάσεις

Άρθρο 23

Αιτήσεις για περιορισμένες αγορές

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8 παράγραφος 1 στοιχείο β), ο αιτών δεν υποχρεούται να παράσχει πλήρη τεκμηρίωση σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα που απαιτείται σύμφωνα με το παράρτημα II, εάν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) το όφελος από τη διαθεσιμότητα στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμάκου για την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία υπερτερεί των κινδύνων που ενέχει το γεγονός ότι δεν έχει παρασχεθεί κάποια τεκμηρίωση·
- β) ο αιτών παρέχει στοιχεία που αποδεικνύουν ότι το κτηνιατρικό φάρμακο προορίζεται για περιορισμένη αγορά.

2. Όταν ένα κτηνιατρικό φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το παρόν άρθρο, η περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος πρέπει να αναφέρει σαφώς ότι έχει πραγματοποιηθεί περιορισμένη μόνο αξιολόγηση της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας λόγω της έλλειψης πλήρων δεδομένων όσον αφορά την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

Άρθρο 24

Ισχύς μιας άδειας κυκλοφορίας για περιορισμένη αγορά και διαδικασία για την επανεξέτασή της

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 5 παράγραφος 2, η άδεια κυκλοφορίας για περιορισμένη αγορά ισχύει για περίοδο πέντε ετών.

2. Πριν από τη λήξη της πενταετούς περιόδου ισχύος που αναφέρεται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, οι άδειες κυκλοφορίας για περιορισμένη αγορά που έχουν χορηγηθεί σύμφωνα με το άρθρο 23 επανεξετάζονται κατόπιν αίτησης από τον κάτοχο της εν λόγω άδειας κυκλοφορίας. Η αίτηση αυτή περιλαμβάνει επικαιροποιημένη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

3. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας για περιορισμένη αγορά υποβάλλει αίτηση για επανεξέταση στην αρμόδια αρχή που χορήγησε την άδεια ή στον Οργανισμό, κατά περίπτωση, τουλάχιστον έξι μήνες πριν από τη λήξη της πενταετούς περιόδου ισχύος της άδειας κυκλοφορίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου. Η αίτηση για επανεξέταση περιορίζεται στο να καταδείξει ότι εξακολουθούν να πληρούνται οι όροι που προβλέπονται στο άρθρο 23 παράγραφος 1.

4. Όταν έχει υποβληθεί αίτηση για επανεξέταση, η άδεια κυκλοφορίας για περιορισμένη αγορά παραμένει σε ισχύ μέχρις ότου ληφθεί απόφαση σχετικά με την αίτηση από την αρμόδια αρχή ή την Επιτροπή, κατά περίπτωση.

5. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, αξιολογεί τις αιτήσεις για επανεξέταση και για παράταση της ισχύος της άδειας κυκλοφορίας.

Με βάση την εν λόγω αξιολόγηση, εφόσον η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική, η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, ανάλογα με την περίπτωση, παρατείνει την ισχύ της άδειας κυκλοφορίας με πρόσθετες πενταετείς περιόδους.

▼B

6. Η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, μπορεί ανά πάσα στιγμή να χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας η οποία ισχύει για απεριόριστο χρονικό διάστημα για ένα κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια για περιορισμένη αγορά, υπό την προϋπόθεση ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας για περιορισμένη αγορά θα υποβάλει τα δεδομένα που λείπουν σχετικά με την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα τα οποία αναφέρονται στο άρθρο 23 παράγραφος 1.

*Άρθρο 25***Αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις**

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 8 παράγραφος 1 στοιχείο β), σε εξαιρετικές περιστάσεις που σχετίζονται με την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία, ένας αιτών μπορεί να υποβάλει αίτηση η οποία δεν πληροί όλες τις απαιτήσεις του εν λόγω στοιχείου, για το οποίο το όφελος για την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία από την άμεση διαθεσιμότητα στην αγορά του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου υπερτερεί του κινδύνου που συνίσταται στο γεγονός ότι δεν έχει παρασχεθεί ορισμένη τεκμηρίωση σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα. Στην περίπτωση αυτή ο αιτών υποχρεούται να αποδείξει ότι για αντικειμενικούς και επαληθεύσιμους λόγους δεν είναι δυνατόν να παρασχεθεί συγκεκριμένη τεκμηρίωση που απαιτείται σύμφωνα με το παράρτημα II σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

*Άρθρο 26***Όροι των αδειών κυκλοφορίας σε εξαιρετικές περιστάσεις**

1. Στις εξαιρετικές περιστάσεις που αναφέρονται στο άρθρο 25, άδεια κυκλοφορίας μπορεί να χορηγηθεί υπό τον όρο ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πληροί μία ή περισσότερες από τις ακόλουθες απαιτήσεις:

- α) απαίτηση θέσπισης προϋποθέσεων ή περιορισμών, ιδίως όσον αφορά την ασφάλεια του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- β) απαίτηση ενημέρωσης των αρμόδιων αρχών ή του Οργανισμού, κατά περίπτωση, για οποιοδήποτε ανεπιθύμητο συμβάν σχετίζεται με τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) απαίτηση διεξαγωγής μελετών μετά τη χορήγηση της άδειας.

2. Όταν ένα κτηνιατρικό φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το παρόν άρθρο, η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος πρέπει να αναφέρει σαφώς ότι έχει πραγματοποιηθεί περιορισμένη μόνο αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας λόγω της έλλειψης πλήρων δεδομένων όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα.

*Άρθρο 27***Ισχύς της άδειας κυκλοφορίας σε εξαιρετικές περιστάσεις και διαδικασία για την επανεξέτασή της**

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 5 παράγραφος 2, η άδεια κυκλοφορίας σε εξαιρετικές περιστάσεις ισχύει για ένα έτος.

2. Πριν από τη λήξη της ενός έτους περιόδου ισχύος που αναφέρεται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, οι άδειες κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί σύμφωνα με τα άρθρα 25 και 26 επανεξετάζονται κατόπιν αίτησης από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας. Η εν λόγω αίτηση περιλαμβάνει επικαιροποιημένη αξιολόγηση οφέλους-κινδύνου.

▼ B

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας σε εξαιρετικές περιστάσεις υποβάλλει αίτηση για επανεξέταση στην αρμόδια αρχή που χορήγησε την άδεια ή στον Οργανισμό, κατά περίπτωση, τουλάχιστον τρεις μήνες πριν από τη λήξη της ενός έτους περιόδου ισχύος της άδειας κυκλοφορίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1. Η αίτηση για επανεξέταση καταδεικνύει ότι οι εξαιρετικές περιστάσεις σε σχέση με την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία εξακολουθούν να υφίστανται.

4. Όταν έχει υποβληθεί αίτηση για επανεξέταση, η άδεια κυκλοφορίας παραμένει σε ισχύ μέχρις ότου ληφθεί απόφαση σχετικά με την αίτηση από την αρμόδια αρχή ή την Επιτροπή, κατά περίπτωση.

5. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, αξιολογεί την αίτηση.

Με βάση την εν λόγω αξιολόγηση, εάν η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική, η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, ανάλογα με την περίπτωση, παρατείνει την ισχύ της άδειας κυκλοφορίας για ένα έτος.

6. Η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, μπορεί ανά πάσα στιγμή να χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας η οποία ισχύει για απεριόριστο χρονικό διάστημα για ένα κτηνιατρικό φάρμακο που έχει εγκριθεί σύμφωνα με τα άρθρα 25 και 26, υπό την προϋπόθεση ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας θα υποβάλει τα δεδομένα που λείπουν σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα τα οποία αναφέρονται στο άρθρο 25.

Τμήμα 7

Εξέταση των αιτήσεων και βάση για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας

Άρθρο 28

Εξέταση των αιτήσεων

1. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, στον οποίο υποβλήθηκε η αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 6:

α) ελέγχει ότι τα δεδομένα που υποβλήθηκαν είναι σύμφωνα με τις απαιτήσεις που προβλέπονται στο άρθρο 8 ·

β) αξιολογεί το κτηνιατρικό φάρμακο όσον αφορά την παρασχεθείσα τεκμηρίωση σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα·

γ) εξάγει συμπέρασμα σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου για το κτηνιατρικό φάρμακο.

2. Κατά την εξέταση των αιτήσεων για άδεια κυκλοφορίας όσον αφορά κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικά τροποποιημένους οργανισμούς όπως ορίζεται στο άρθρο 8 παράγραφος 5 του παρόντος κανονισμού, ο Οργανισμός πραγματοποιεί τις αναγκαίες διαβουλεύσεις με τους φορείς που συγκροτούν η Ένωση ή τα κράτη μέλη σύμφωνα με την οδηγία 2001/18/ΕΚ.



Άρθρο 29

Αιτήματα προς τα εργαστήρια κατά τη διάρκεια της εξέτασης των αιτήσεων

1. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, που εξετάζει την αίτηση μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα να προσκομίσει στο εργαστήριο αναφοράς της Ευρωπαϊκής Ένωσης, σε επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων ή σε εργαστήριο που έχει ορίσει για τον σκοπό αυτό ένα κράτος μέλος, δείγματα τα οποία είναι αναγκαία προκειμένου:

- α) να υποβάλει σε δοκιμές το κτηνιατρικό φάρμακο, τα αρχικά υλικά του και, αν χρειαστεί, τα ενδιάμεσα προϊόντα του ή άλλα συστατικά του για να διασφαλιστεί ότι οι μέθοδοι ελέγχου που ακολουθεί ο παρασκευαστής και οι οποίες περιγράφονται στα έγγραφα της αίτησης είναι ικανοποιητικές·
- β) να επαληθεύσει ότι, στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που προορίζεται για ζώα παραγωγής τροφίμων, η αναλυτική μέθοδος ανίχνευσης που προτείνεται από τον αιτούντα για τους σκοπούς των δοκιμών απομάκρυνσης καταλοίπων είναι ικανοποιητική και κατάλληλη για χρήση με στόχο την ανίχνευση της παρουσίας καταλοίπων, ιδίως σε επίπεδα που υπερβαίνουν το ανώτατο όριο καταλοίπων της φαρμακολογικά δραστικής ουσίας το οποίο έχει καθοριστεί από την Επιτροπή σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και για τους επίσημους ελέγχους ζώων και προϊόντων ζωικής προέλευσης σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΕ) 2017/625.

2. Οι προθεσμίες που ορίζονται στα άρθρα 44, 47, 49, 52 και 53 αναστέλλονται έως ότου προσκομιστούν τα δείγματα που ζητούνται σύμφωνα με την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου.

Άρθρο 30

Πληροφορίες για τους παρασκευαστές σε τρίτες χώρες

Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, όπου έχει υποβληθεί η αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 6 πιστοποιεί, μέσω της διαδικασίας που ορίζεται στα άρθρα 88, 89 και 90, ότι οι παρασκευαστές κτηνιατρικών φαρμάκων από τρίτες χώρες είναι σε θέση να παράγουν το εν λόγω κτηνιατρικό φάρμακο ή να πραγματοποιούν ελέγχους σύμφωνα με τις μεθόδους οι οποίες περιγράφονται στην τεκμηρίωση που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης σύμφωνα με το άρθρο 8 παράγραφος 1. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, μπορεί να ζητήσουν από την οικεία αρμόδια αρχή να παρουσιάσει πληροφορίες που πιστοποιούν ότι οι παρασκευαστές κτηνιατρικών φαρμάκων είναι σε θέση να εκτελούν τις δραστηριότητες που αναφέρονται στο παρόν άρθρο.

Άρθρο 31

Πρόσθετες πληροφορίες από τον αιτούντα

Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, όπου υποβλήθηκε η αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 6, ενημερώνει τον αιτούντα αν ο φάκελος που υποβλήθηκε προς υποστήριξη της αίτησης είναι ανεπαρκής. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, ζητεί από τον αιτούντα να προσκομίσει πρόσθετες πληροφορίες εντός συγκεκριμένης προθεσμίας. Σε αυτή την περίπτωση, οι προθεσμίες που προβλέπονται στα άρθρα 44, 47, 49, 52 και 53 αναστέλλονται έως ότου παρασχεθούν οι πρόσθετες πληροφορίες.



Άρθρο 32

Απόσυρση αιτήσεων

1. Ο αιτών μπορεί να αποσύρει την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας που έχει υποβάλει σε μια αρμόδια αρχή ή στον Οργανισμό, κατά περίπτωση, ανά πάσα στιγμή πριν από τη λήψη της απόφασης που αναφέρεται στα άρθρα 44, 47, 49, 52 ή 53.
2. Εάν ο αιτών αποσύρει την αίτηση για άδεια κυκλοφορίας που έχει υποβάλει σε μια αρμόδια αρχή ή στον Οργανισμό, κατά περίπτωση, προτού ολοκληρωθεί η εξέταση της αίτησης όπως αναφέρεται στο άρθρο 28, ο αιτών κοινοποιεί τους λόγους αυτής της απόσυρσης στην αρμόδια αρχή ή στον Οργανισμό, κατά περίπτωση, που είχε υποβληθεί η αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 6.
3. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, δημοσιοποιούν την πληροφορία ότι η αίτηση έχει αποσυρθεί, μαζί με την έκθεση ή τη γνώμη, κατά περίπτωση, εάν έχει ήδη καταρτισθεί, μετά τη διαγραφή τυχόν εμπιστευτικών πληροφοριών εμπορικού χαρακτήρα.

Άρθρο 33

Έκβαση της αξιολόγησης

1. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, που εξετάζει την αίτηση, σύμφωνα με το άρθρο 28, συντάσσει, αντίστοιχα, έκθεση αξιολόγησης ή γνώμη. Σε περίπτωση θετικής αξιολόγησης, η εν λόγω έκθεση αξιολόγησης ή η γνώμη περιλαμβάνει τα ακόλουθα:
 - α) περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος η οποία περιέχει τις πληροφορίες που προβλέπονται στο άρθρο 35·
 - β) λεπτομέρειες για τυχόν όρους ή περιορισμούς που πρέπει να επιβληθούν όσον αφορά τη διάθεση ή την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του σχετικού κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της ταξινόμησης του κτηνιατρικού φαρμάκου σύμφωνα με το άρθρο 34·
 - γ) το κείμενο της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης που αναφέρονται στα άρθρα 10 έως 14.
2. Σε περίπτωση αρνητικής αξιολόγησης, η έκθεση αξιολόγησης ή η γνώμη που αναφέρεται στην παράγραφο 1 περιλαμβάνει αιτιολόγηση για την έκβαση που υπήρξε.

Άρθρο 34

Ταξινόμηση κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, που χορηγεί άδεια κυκλοφορίας όπως αναφέρεται στο άρθρο 5 παράγραφος 1 χαρακτηρίζει τα ακόλουθα κτηνιατρικά φάρμακα ως υποκείμενα σε κτηνιατρική συνταγή:
 - α) κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν ναρκωτικά ή ψυχοτρόπους ουσίες, ή ουσίες που χρησιμοποιούνται συχνά στην παράνομη παρασκευή των εν λόγω φαρμάκων ή ουσιών, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων που καλύπτονται από την ενιαία σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών περί ναρκωτικών του 1961, όπως τροποποιήθηκε με το πρωτόκολλο του 1972 και τη σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών για τις ψυχοτρόπους ουσίες του 1971, τη σύμβαση των Ηνωμένων Εθνών κατά του παράνομου εμπορίου ναρκωτικών και ψυχοτρόπων ουσιών του 1988 ή από νομοθεσία της Ένωσης για τις πρόδρομες ουσίες των ναρκωτικών.

▼ **B**

- β) κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για ζώα παραγωγής τροφίμων·
- γ) αντιμικροβιακά κτηνιατρικά φάρμακα·
- δ) κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για αγωγή παθολογικών διεργασιών που απαιτούν ακριβή προηγούμενη διάγνωση, ή εκείνα των οποίων η χρήση θα μπορούσε να δυσχεράνει ή να παρεμποδίσει τη μετέπειτα διάγνωση ή θεραπευτική αγωγή·
- ε) κτηνιατρικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για ευθανασία ζώων·
- στ) κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν δραστική ουσία για την οποία έχει χορηγηθεί άδεια για λιγότερο από πέντε έτη στην Ένωση·
- ζ) ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα·
- η) με την επιφύλαξη της οδηγίας 96/22/ΕΚ του Συμβουλίου ⁽⁵⁾, κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν δραστικές ουσίες που έχουν ορμονική ή θυρεοστατική δράση ή β-ανταγωνιστικές ουσίες.

2. Η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, μπορεί να χαρακτηρίσει, παρά την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, ένα κτηνιατρικό φάρμακο ως υποκείμενο σε κτηνιατρική συνταγή αν έχει χαρακτηριστεί ως ναρκωτικό σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία ή όταν στην περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στο άρθρο 35 περιέχονται ιδιαίτερες προφυλάξεις.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, μπορεί, εξαιρουμένων των κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στην παράγραφο 1 στοιχεία α), γ), ε) και η), να χαρακτηρίσει ένα κτηνιατρικό φάρμακο ως μη υποκείμενο σε κτηνιατρική συνταγή, αν πληρούνται όλες οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) η χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου περιορίζεται σε φαρμακοτεχνικές μορφές που δεν απαιτούν ιδιαίτερη γνώση ή δεξιότητα όσον αφορά τη χρήση των φαρμάκων·
- β) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν παρουσιάζει άμεσο ή έμμεσο κίνδυνο, ακόμη και αν χορηγηθεί εσφαλμένα, για το υπό θεραπεία ζώο ή ζώα ή για άλλα ζώα, για το άτομο που το χορηγεί ή για το περιβάλλον·
- γ) η περίπτωση των χαρακτηριστικών του κτηνιατρικού φαρμάκου δεν περιέχει καμία προειδοποίηση για πιθανά σοβαρά ανεπιθύμητα συμβάντα που προκύπτουν από την ορθή χρήση του·
- δ) ούτε το κτηνιατρικό φάρμακο ούτε κανένα άλλο φάρμακο που περιέχει την ίδια δραστική ουσία έχουν γίνει στο παρελθόν αντικείμενο συχνών αναφορών σχετικά με ανεπιθύμητα συμβάντα·
- ε) η περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος δεν περιλαμβάνει αντενδείξεις συνδεδεμένες με τη χρήση του οικείου προϊόντος σε συνδυασμό με άλλα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται συνήθως χωρίς συνταγή·

⁽⁵⁾ Οδηγία 96/22/ΕΚ του Συμβουλίου, της 29ης Απριλίου 1996, για την απαγόρευση της χρησιμοποίησης ορισμένων ουσιών με ορμονική ή θυρεοστατική δράση και των β-ανταγωνιστικών ουσιών στη ζωική παραγωγή για κερδοσκοπικούς λόγους και την κατάργηση των οδηγιών 81/602/ΕΟΚ, 88/146/ΕΟΚ και 88/299/ΕΟΚ (ΕΕ L 125 της 23.5.1996, σ. 3).

▼B

- στ) δεν υπάρχει κίνδυνος για τη δημόσια υγεία όσον αφορά τα κατάλοιπα στα τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή, ακόμη και όταν το κτηνιατρικό φάρμακο χρησιμοποιείται εσφαλμένα·
- ζ) δεν υπάρχει κίνδυνος για τη δημόσια υγεία ή την υγεία των ζώων να αναπτυχθεί ανοχή σε ουσίες, ακόμη και όταν το κτηνιατρικό φάρμακο που περιέχει τις εν λόγω ουσίες χρησιμοποιείται εσφαλμένα.

*Άρθρο 35***Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος**

1. Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που αναφέρεται στο άρθρο 33 παράγραφος 1 στοιχείο α) περιλαμβάνει τις ακόλουθες πληροφορίες, με την εξής σειρά:

- α) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου ακολουθούμενη από την περιεκτικότητα και τη φαρμακοτεχνική μορφή του και, κατά περίπτωση, κατάλογο των ονομασιών του κτηνιατρικού φαρμάκου, όπως έχουν εγκριθεί στα διάφορα κράτη μέλη·
- β) ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες ή άλλα συστατικά και ποιοτική σύνθεση των εκδόχων και λοιπών συστατικών αναφέροντας την κοινή ονομασία τους ή τη χημική περιγραφή τους και την ποσοτική τους σύνθεση, σε περίπτωση που αυτή η πληροφορία είναι απαραίτητη για την ορθή χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) κλινικές πληροφορίες:
- i) είδη-στόχος,
 - ii) ενδείξεις χρήσης για κάθε είδος-στόχο,
 - iii) αντενδείξεις,
 - iv) ειδικές προειδοποιήσεις,
 - v) ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση, συμπεριλαμβανομένων ειδικότερα ιδιαίτερων προφυλάξεων για την ασφαλή χρήση στα είδη-στόχο, ιδιαίτερες προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το πρόσωπο που χορηγεί το κτηνιατρικό φάρμακο στα ζώα και ιδιαίτερες προφυλάξεις για την προστασία του περιβάλλοντος,
 - vi) συχνότητα και σοβαρότητα των ανεπιθύμητων συμβάντων,
 - vii) χρήση κατά την εγκυμοσύνη, τη γαλουχία ή την ωοτοκία,
 - viii) αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης,
 - ix) οδό χορήγησης και δοσολογία,
 - x) συμπτώματα υπερδοσολογίας και, κατά περίπτωση, διαδικασίες έκτακτης ανάγκης και αντιδότα σε περίπτωση υπερδοσολογίας,
 - xi) ειδικοί περιορισμοί χρήσης,

▼ B

- xii) ειδικούς όρους χρήσης, συμπεριλαμβανομένων των περιορισμών όσον αφορά τη χρήση αντιμικροβιακών και αντιπαρασιτικών κτηνιατρικών φαρμάκων προκειμένου να περιοριστεί ο κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής,
 - xiii) κατά περίπτωση, χρόνους αναμονής, ακόμη και αν είναι μηδενικοί·
- δ) φαρμακολογικές πληροφορίες:
- i) Ανατομικό Θεραπευτικό Χημικό Κτηνιατρικό Κωδικό («ATC-vet Code»),
 - ii) φαρμακοδυναμική,
 - iii) φαρμακοκινητική.
- Σε περίπτωση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, αντί των σημείων i), ii) και iii), ανοσολογικές πληροφορίες·
- ε) φαρμακευτικά στοιχεία:
- i) σημαντικές ασυμβατότητες,
 - ii) διάρκεια ζωής, ανάλογα με την περίπτωση μετά την ανασύσταση του φαρμάκου ή μετά το πρώτο άνοιγμα της στοιχειώδους συσκευασίας,
 - iii) ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη,
 - iv) φύση και σύνθεση της στοιχειώδους συσκευασίας,
 - v) απαίτηση χρήσης συστημάτων επιστροφής για κτηνιατρικά φάρμακα με σκοπό την απόρριψη αχρησιμοποίητων κτηνιατρικών φαρμάκων ή απορριμμάτων που προκύπτουν από τη χρήση των φαρμάκων αυτών και, ενδεχομένως, πρόσθετες προφυλάξεις όσον αφορά τα επικίνδυνα απορρίμματα αχρησιμοποίητων κτηνιατρικών φαρμάκων ή τα απορρίμματα που προκύπτουν από τη χρήση των φαρμάκων αυτών·
- στ) όνομα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας·
- ζ) αριθμό ή αριθμούς της άδειας κυκλοφορίας·
- η) ημερομηνία έκδοσης της πρώτης άδειας κυκλοφορίας·
- θ) ημερομηνία της τελευταίας αναθεώρησης της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος·
- ι) ανάλογα με την περίπτωση, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 23 ή στο άρθρο 25, την ένδειξη:
- i) «η άδεια κυκλοφορίας χορηγείται για περιορισμένη αγορά και, ως εκ τούτου, η αξιολόγηση βασίζεται σε προσαρμοσμένες απαιτήσεις όσον αφορά την τεκμηρίωση» ή
 - ii) «η άδεια κυκλοφορίας χορηγείται σε εξαιρετικές περιστάσεις και, ως εκ τούτου, η αξιολόγηση βασίζεται σε προσαρμοσμένες απαιτήσεις όσον αφορά την τεκμηρίωση»·
- ια) πληροφορίες σχετικά με τα συστήματα συλλογής που αναφέρονται στο άρθρο 117 που ισχύουν για το εν λόγω κτηνιατρικό φάρμακο·
- ιβ) την ταξινόμηση του κτηνιατρικού φαρμάκου όπως αναφέρεται στο άρθρο 34 για κάθε κράτος μέλος στο οποίο διαθέτει άδεια.

▼B

2. Στην περίπτωση γενόσημων κτηνιατρικών φαρμάκων, τα τμήματα της περίληψης των χαρακτηριστικών προϊόντος του κτηνιατρικού φαρμάκου αναφοράς που αναφέρονται σε ενδείξεις ή φαρμακοτεχνικές μορφές οι οποίες προστατεύονται από το δίκαιο ευρεσιτεχνίας ενός κράτους μέλους κατά τη στιγμή της διάθεσης στην αγορά του γενόσημου κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να παραλείπονται.

*Άρθρο 36***Αποφάσεις για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας**

1. Οι αποφάσεις για τη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας που αναφέρονται στο άρθρο 5 παράγραφος 1 λαμβάνονται βάσει των εγγράφων που καταρτίζονται σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 1 και καθορίζουν τυχόν όρους που συνδέονται με τη διάθεση στην αγορά του κτηνιατρικού φαρμάκου και την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος («όροι της άδειας κυκλοφορίας»).

2. Όταν η αίτηση αφορά αντιμικροβιακό κτηνιατρικό φάρμακο, η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τη διεξαγωγή μελετών μετά τη χορήγηση της άδειας προκειμένου να διασφαλιστεί ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική με βάση την πιθανή ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής.

*Άρθρο 37***Αποφάσεις για τη μη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας**

1. Οι αποφάσεις για τη μη χορήγηση αδειών κυκλοφορίας που αναφέρονται στο άρθρο 5 παράγραφος 1 λαμβάνονται βάσει των εγγράφων που καταρτίζονται σύμφωνα με το άρθρο 33 παράγραφος 1, είναι δεόντως αιτιολογημένες και περιλαμβάνουν τους λόγους της μη χορήγησης.

2. Άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται για οποιονδήποτε από τους ακόλουθους λόγους:

- α) η αίτηση δεν συμμορφώνεται με το παρόν κεφάλαιο·
- β) η σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού φαρμάκου είναι αρνητική·
- γ) ο αιτών δεν έχει προσκομίσει επαρκή στοιχεία για την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- δ) το κτηνιατρικό φάρμακο είναι αντιμικροβιακό κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί ως βελτιωτικό απόδοσης για την προαγωγή της ανάπτυξης ή την αύξηση της παραγωγικότητας των ζώων στα οποία χορηγείται·
- ε) ο προτεινόμενος χρόνος αναμονής δεν είναι επαρκής για να εξασφαλιστεί η ασφάλεια των τροφίμων ή δεν τεκμηριώνεται επαρκώς·
- στ) ο κίνδυνος για τη δημόσια υγεία σε περίπτωση ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής ή παρασιτικής αντοχής είναι σημαντικότερος από τα οφέλη του κτηνιατρικού φαρμάκου για την υγεία των ζώων·

▼B

- ζ) η αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου δεν αιτιολογείται επαρκώς από τον αιτούντα αναφορικά με τα είδη-στόχους·
- η) η ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση του κτηνιατρικού φαρμάκου δεν τ δηλώνεται στην αίτηση·
- θ) οι κίνδυνοι για τη δημόσια υγεία ή την υγεία των ζώων ή για το περιβάλλον δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς· ή
- ι) η δραστική ουσία που περιέχει το κτηνιατρικό φάρμακο πληροί τα κριτήρια χαρακτηρισμού ως ανθεκτικής, βιοσυσσωρευσίμης και τοξικής ή άκρως ανθεκτικής και άκρως βιοσυσσωρευσίμης ουσίας και το κτηνιατρικό φάρμακο προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε ζώα παραγωγής τροφίμων, εκτός αν αποδεικνύεται ότι η δραστική ουσία είναι απαραίτητη για την πρόληψη ή τον έλεγχο σοβαρού κινδύνου για την υγεία των ζώων.
3. Η άδεια κυκλοφορίας για ένα αντιμικροβιακό κτηνιατρικό φάρμακο δεν χορηγείται σε περίπτωση που η αντιμικροβιακή ουσία προορίζεται αποκλειστικά για τη θεραπεία συγκεκριμένων λοιμώξεων στον άνθρωπο όπως προβλέπεται στην παράγραφο 5.
4. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147, με σκοπό τη συμπλήρωση του παρόντος κανονισμού θεσπίζοντας κριτήρια για τον καθορισμό των αντιμικροβιακών ουσιών που προορίζονται αποκλειστικά για τη θεραπεία συγκεκριμένων λοιμώξεων στον άνθρωπο, ώστε να διατηρηθεί η αποτελεσματικότητα των εν λόγω αντιμικροβιακών.
5. Η Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, καθορίζει τις αντιμικροβιακές ουσίες ή τις ομάδες αντιμικροβιακών ουσιών που προορίζονται αποκλειστικά για τη θεραπεία συγκεκριμένων λοιμώξεων στον άνθρωπο. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.
6. Η Επιτροπή, κατά την έκδοση των πράξεων που αναφέρονται στις παραγράφους 4 και 5, λαμβάνει υπόψη τις επιστημονικές συμβουλές του Οργανισμού, της EFSA και άλλων αρμόδιων οργανισμών της Ένωσης.

Τμήμα 8

Προστασία του τεχνικού φακέλου*Άρθρο 38***Προστασία του τεχνικού φακέλου**

1. Με την επιφύλαξη των απαιτήσεων και των υποχρεώσεων που ορίζονται στην οδηγία 2010/63/ΕΕ, δεν γίνεται επίκληση του τεχνικού φακέλου σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα που είχε υποβληθεί αρχικά με σκοπό την απόκτηση άδειας κυκλοφορίας ή τροποποίησης αυτής από άλλους αιτούμενους την έκδοση άδειας κυκλοφορίας ή τροποποίηση των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου, εκτός εάν:
- α) έχει παρέλθει ή πρόκειται να παρέλθει σε διάστημα μικρότερο των δύο ετών η περίοδος προστασίας του τεχνικού φακέλου, όπως αυτή ορίζεται στα άρθρα 39 και 40 του παρόντος κανονισμού, ή
- β) οι αιτούντες έχουν λάβει γραπτή συγκατάθεση με τη μορφή εγγράφου πρόσβασης όσον αφορά τον εν λόγω φάκελο.
2. Η προστασία του τεχνικού φακέλου που ορίζεται στην παράγραφο 1 («η προστασία του τεχνικού φακέλου») ισχύει επίσης και στα κράτη μέλη στα οποία το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει λάβει ή δεν διαθέτει πλέον άδεια κυκλοφορίας.

▼B

3. Μια άδεια κυκλοφορίας ή μια τροποποίηση των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας η οποία διαφέρει από την προηγουμένως χορηγηθείσα άδεια κυκλοφορίας στον ίδιο κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας μόνο όσον αφορά τα είδη-στόχο, τις περιεκτικότητες, τις φαρμακοτεχνικές μορφές, τις οδούς χορήγησης ή τις παρουσιάσεις θεωρείται ίδια με την άδεια κυκλοφορίας που χορηγήθηκε προηγουμένως στον ίδιο κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τους σκοπούς της εφαρμογής των κανόνων σχετικά με την προστασία του τεχνικού φακέλου.

*Άρθρο 39***Περίοδοι προστασίας του τεχνικού φακέλου**

1. Η περίοδος προστασίας του τεχνικού φακέλου είναι:
 - α) 10 έτη για κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για βοοειδή, πρόβατα που εκτρέφονται για το κρέας τους, χοίρους, κοτόπουλα, σκύλους και γάτες·
 - β) 14 έτη για αντιμικροβιακά κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για βοοειδή, πρόβατα που εκτρέφονται για το κρέας τους, χοίρους, κοτόπουλα, σκύλους και γάτες και τα οποία περιέχουν μια αντιμικροβιακή δραστική ουσία η οποία δεν έχει αποτελέσει δραστική ουσία σε κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια στο εσωτερικό της Ένωσης κατά την ημερομηνία υποβολής της αίτησης·
 - γ) 18 έτη για κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για μέλισσες·
 - δ) 14 έτη για κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για άλλα είδη ζώων από αυτά που αναφέρονται στα στοιχεία α) και γ).
2. Η προστασία του τεχνικού φακέλου ισχύει από την ημέρα κατά την οποία χορηγήθηκε η άδεια κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φάρμακο σύμφωνα με το άρθρο 5 παράγραφος 1.

*Άρθρο 40***Παράταση και πρόσθετες περίοδοι προστασίας του τεχνικού φακέλου**

1. Όταν χορηγείται η πρώτη άδεια κυκλοφορίας για περισσότερα του ενός είδη ζώων που αναφέρονται στο άρθρο 39 παράγραφος 1 στοιχείο α) ή β) ή εγκρίνεται τροποποίηση σύμφωνα με το άρθρο 67 με την οποία γίνεται επέκταση της άδειας κυκλοφορίας σε άλλο είδος που αναφέρεται στο άρθρο 39 παράγραφος 1 στοιχείο α) ή β), η περίοδος προστασίας που προβλέπεται στο εν λόγω άρθρο παρατείνεται κατά ένα έτος για κάθε επιπλέον είδος-στόχο, υπό την προϋπόθεση ότι, στην περίπτωση τροποποίησης, η αίτηση έχει υποβληθεί τουλάχιστον τρία έτη πριν από τη λήξη της περιόδου προστασίας που ορίζεται στο άρθρο 39 παράγραφος 1 στοιχείο α) ή β).
2. Όταν χορηγείται η πρώτη άδεια κυκλοφορίας για περισσότερα του ενός είδη ζώων που αναφέρονται στο άρθρο 39 παράγραφος 1 στοιχείο δ) ή εγκρίνεται τροποποίηση σύμφωνα με το άρθρο 67 με την οποία γίνεται επέκταση της άδειας κυκλοφορίας σε άλλο είδος ζώου που δεν αναφέρεται στο άρθρο 39 παράγραφος 1 στοιχείο α), η περίοδος προστασίας που προβλέπεται στο άρθρο 39 παρατείνεται κατά τέσσερα έτη, υπό την προϋπόθεση ότι, στην περίπτωση τροποποίησης, η αίτηση έχει υποβληθεί τουλάχιστον τρία έτη πριν από τη λήξη της περιόδου προστασίας που προβλέπεται στο άρθρο 39 παράγραφος 1 στοιχείο δ).
3. Η περίοδος προστασίας του τεχνικού φακέλου που προβλέπεται στο άρθρο 39 της πρώτης άδειας κυκλοφορίας, η οποία έχει παραταθεί με τυχόν πρόσθετες περιόδους προστασίας λόγω τυχόν τροποποιήσεων ή νέων αδειών που ανήκουν στην ίδια άδεια κυκλοφορίας, δεν υπερβαίνει τα 18 έτη.

▼B

4. Όταν ο αιτούμενος άδεια κυκλοφορίας για ένα κτηνιατρικό φάρμακο ή τροποποίηση των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει αίτηση σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 για τον καθορισμό ανώτατου ορίου καταλοίπων, μαζί με τις δοκιμές ασφαλείας και καταλοίπων και τις προκλινικές και κλινικές μελέτες και δοκιμές που πραγματοποιήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας υποβολής αίτησης, δεν γίνεται επίκληση των αποτελεσμάτων των εν λόγω μελετών και δοκιμών από άλλους αιτούντες για εμπορικούς σκοπούς για περίοδο πέντε ετών από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας για την οποία πραγματοποιήθηκαν. Η απαγόρευση χρήσης των εν λόγω αποτελεσμάτων δεν ισχύει, εφόσον οι άλλοι αιτούντες έχουν λάβει έγγραφο πρόσβασης για τις εν λόγω μελέτες και δοκιμές.

5. Εάν μια τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας που έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 67 προϋποθέτει μεταβολή της φαρμακοτεχνικής μορφής, της οδού χορήγησης ή της δοσολογίας, η οποία αξιολογείται από τον Οργανισμό ή τις αρμόδιες αρχές που αναφέρονται στο άρθρο 66 ότι αποδεδειγμένα:

α) μειώνει τη μικροβιακή ή παρασιτική αντοχή ή

β) βελτιώνει τη σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού φαρμάκου,

τα αποτελέσματα των σχετικών προκλινικών μελετών ή κλινικών δοκιμών τυγχάνουν τετραετούς προστασίας.

Η απαγόρευση χρήσης των εν λόγω αποτελεσμάτων δεν ισχύει, εφόσον οι άλλοι αιτούντες έχουν λάβει έγγραφο πρόσβασης για τις εν λόγω μελέτες και δοκιμές.

*Άρθρο 41***Δικαιώματα που απορρέουν από διπλώματα ευρεσιτεχνίας**

Η διεξαγωγή των αναγκαίων μελετών και δοκιμών με σκοπό την υποβολή αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 18 δεν θεωρείται ότι αντιβαίνει το δίκαιο περί διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας ή περί συμπληρωματικών πιστοποιητικών προστασίας για τα κτηνιατρικά φάρμακα και τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση.

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ III***ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΙΣ ΑΔΕΙΕΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Τμήμα 1

Άδειες κυκλοφορίας που ισχύουν σε ολόκληρη την Ένωση («κεντρικές άδειες κυκλοφορίας»)*Άρθρο 42***Πεδίο εφαρμογής της κεντρικής διαδικασίας χορήγησης άδειας κυκλοφορίας**

1. Οι κεντρικές άδειες κυκλοφορίας ισχύουν σε ολόκληρη την Ένωση.

▼B

2. Η κεντρική διαδικασία χορήγησης άδειας κυκλοφορίας εφαρμόζεται σε σχέση με τα ακόλουθα κτηνιατρικά φάρμακα:

α) κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν αναπτυχθεί με τη βοήθεια μίας από τις εξής βιοτεχνολογικές διεργασίες:

- i) τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA·
- ii) ελεγχόμενη έκφραση γονιδίων που κωδικοποιούν βιολογικά ενεργές πρωτεΐνες σε προκαρυωτικούς και ευκαρυωτικούς οργανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των μετασηματισμένων κυττάρων θηλαστικών·

iii) μεθόδους υβριδισμάτων και μονοκλωνικών αντισωμάτων·

β) κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία προορίζονται να χρησιμοποιηθούν κυρίως ως βελτιωτικά απόδοσης για την προαγωγή της ανάπτυξης ή την αύξηση της παραγωγικότητας των ζώων στα οποία χορηγούνται·

γ) κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν δραστική ουσία η οποία δεν έχει εγκριθεί ως κτηνιατρικό φάρμακο εντός της Ένωσης κατά την ημερομηνία υποβολής της αίτησης·

δ) βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία περιέχουν ή αποτελούνται από αλλογενείς ιστούς ή κύτταρα που λαμβάνονται με τη χρήση μηχανικής·

ε) κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας.

3. Τα στοιχεία δ) και ε) της παραγράφου 2 δεν εφαρμόζονται σε κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία αποτελούνται αποκλειστικά από συστατικά του αίματος.

4. Για κτηνιατρικά φάρμακα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 2, μπορεί να χορηγηθεί κεντρική άδεια κυκλοφορίας αν δεν έχει χορηγηθεί άλλη άδεια κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φάρμακο εντός της Ένωσης.

*Άρθρο 43***Αίτηση για κεντρική άδεια κυκλοφορίας**

1. Η αίτηση για κεντρική άδεια κυκλοφορίας υποβάλλεται στον Οργανισμό. Η αίτηση συνοδεύεται από τα τέλη που καταβάλλονται στον Οργανισμό για την εξέτασή της.

2. Στην αίτηση για χορήγηση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας σε ένα κτηνιατρικό φάρμακο δηλώνεται μία και μόνη ονομασία για το κτηνιατρικό φάρμακο η οποία θα χρησιμοποιείται σε ολόκληρη την Ένωση.

*Άρθρο 44***Διαδικασία για τη χορήγηση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας**

1. Ο Οργανισμός αξιολογεί την αίτηση που αναφέρεται στο άρθρο 43. Ο Οργανισμός καταρτίζει, ως αποτέλεσμα της αξιολόγησης, γνώμη η οποία περιλαμβάνει τις πληροφορίες που ορίζονται στο άρθρο 33.

2. Ο Οργανισμός εκδίδει γνώμη σύμφωνα με την παράγραφο 1 εντός 210 ημερών από την παραλαβή έγκυρης αίτησης. Κατ' εξαίρεση, όταν απαιτείται ιδιαίτερη τεχνογνωσία, η προθεσμία μπορεί να παραταθεί το πολύ κατά 90 ημέρες.

▼B

3. Κατά την υποβολή της αίτησης για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον, ιδίως από πλευράς υγείας των ζώων και θεραπευτικής καινοτομίας, ο αιτών μπορεί να ζητήσει ταχεία διαδικασία αξιολόγησης. Το αίτημα αυτό πρέπει να είναι δεόντως αιτιολογημένο. Σε περίπτωση που ο Οργανισμός κάνει δεκτό το αίτημα, η προθεσμία των 210 ημερών μειώνεται στις 150 ημέρες.
4. Ο Οργανισμός διαβιβάζει τη γνώμη στον αιτούντα. Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης, ο αιτών μπορεί να ειδοποιήσει εγγράφως τον Οργανισμό ότι επιθυμεί να ζητήσει επανεξέταση της γνώμης. Στην περίπτωση αυτή εφαρμόζεται το άρθρο 45.
5. Σε περίπτωση που ο αιτών δεν έχει παράσχει γραπτή ειδοποίηση σύμφωνα με την παράγραφο 4, ο Οργανισμός διαβιβάζει, χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, τη γνώμη του στην Επιτροπή.
6. Η Επιτροπή μπορεί να ζητήσει διευκρινίσεις από τον Οργανισμό όσον αφορά το περιεχόμενο της γνώμης· σε αυτή την περίπτωση, ο Οργανισμός απαντά στο αίτημα αυτό εντός 90 ημερών.
7. Ο αιτών υποβάλλει στον Οργανισμό τις αναγκαίες μεταφράσεις της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, του φύλλου οδηγιών χρήσης και της επισήμανσης σύμφωνα με το άρθρο 7, εντός της προθεσμίας που έχει ορίσει ο Οργανισμός, αλλά το αργότερο την ημερομηνία κατά την οποία το σχέδιο απόφασης διαβιβάζεται στις αρμόδιες αρχές σύμφωνα με την παράγραφο 8 του παρόντος άρθρου.
8. Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης του Οργανισμού, η Επιτροπή καταρτίζει σχέδιο απόφασης σχετικά με την αίτηση. Όταν το σχέδιο απόφασης προβλέπει τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, περιλαμβάνει τη γνώμη του Οργανισμού που καταρτίστηκε σύμφωνα με την παράγραφο 1. Όταν το σχέδιο απόφασης δεν συμφωνεί με τη γνώμη του Οργανισμού, η Επιτροπή επισυνάπτει αναλυτική επεξήγηση των λόγων της ασυμφωνίας. Η Επιτροπή διαβιβάζει το σχέδιο απόφασης στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών και στον αιτούντα.
9. Η Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, λαμβάνει απόφαση σχετικά με τη χορήγηση ή μη μιας κεντρικής άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το παρόν τμήμα με βάση τη γνώμη του Οργανισμού. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.
10. Ο Οργανισμός δημοσιοποιεί τη γνώμη του, αφού πρώτα αφαιρέσει τυχόν εμπιστευτικές πληροφορίες εμπορικού χαρακτήρα.

*Άρθρο 45***Επανεξέταση της γνώμης του Οργανισμού**

1. Σε περίπτωση που ο αιτών ζητήσει επανεξέταση της γνώμης του Οργανισμού σύμφωνα με το άρθρο 44 παράγραφος 4, διαβιβάζει στον Οργανισμό τους λεπτομερείς λόγους του αιτήματός του εντός 60 ημερών από την παραλαβή της γνώμης.
2. Εντός 90 ημερών από την παραλαβή των λεπτομερών λόγων του αιτήματος, ο Οργανισμός επανεξετάζει τη γνώμη του. Τα πορίσματα και οι λόγοι που οδηγούν στα εν λόγω πορίσματα επισυνάπτονται στη γνώμη του και αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της.
3. Εντός 15 ημερών από την επανεξέταση της γνώμης του, ο Οργανισμός διαβιβάζει τη γνώμη του στην Επιτροπή και στον αιτούντα.

▼B

4. Εν συνεχεία της διαδικασίας που ορίζεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου, εφαρμόζεται το άρθρο 44 παράγραφοι 6 έως 10.

Τμήμα 2

Άδειες κυκλοφορίας που ισχύουν σε ένα μόνο κράτος μέλος («εθνικές άδειες κυκλοφορίας»)*Άρθρο 46***Πεδίο εφαρμογής εθνικής άδειας κυκλοφορίας**

1. Αίτηση για μία εθνική άδεια κυκλοφορίας υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους το οποία αφορά η αίτηση για άδεια κυκλοφορίας. Οι αρμόδιες αρχές χορηγούν την εθνική άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος τμήματος και των εφαρμοστέων εθνικών διατάξεων. Μια εθνική άδεια κυκλοφορίας ισχύει μόνο στο κράτος μέλος της αρμόδιας αρχής που την έχει χορηγήσει.

2. Εθνικές άδειες κυκλοφορίας δεν χορηγούνται για κτηνιατρικά φάρμακα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του άρθρου 42 παράγραφος 2 ή για τα οποία έχει χορηγηθεί εθνική άδεια κυκλοφορίας ή για τα οποία εκκρεμεί αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας σε άλλο κράτος μέλος κατά τη στιγμή υποβολής της αίτησης.

*Άρθρο 47***Διαδικασία για τη χορήγηση εθνικής άδειας κυκλοφορίας**

1. Η διαδικασία για τη χορήγηση ή μη εθνικής άδειας κυκλοφορίας για ένα κτηνιατρικό φάρμακο ολοκληρώνεται το πολύ εντός 210 ημερών από την υποβολή έγκυρης αίτησης.

2. Η αρμόδια αρχή εκπονεί έκθεση αξιολόγησης η οποία περιλαμβάνει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 33.

3. Η αρμόδια αρχή δημοσιοποιεί την έκθεση αξιολόγησης, αφού πρώτα αφαιρέσει τυχόν εμπιστευτικές πληροφορίες εμπορικού χαρακτήρα.

Τμήμα 3

Άδειες κυκλοφορίας που ισχύουν σε περισσότερα του ενός κράτη μέλη («αποκεντρωμένες άδειες κυκλοφορίας»)*Άρθρο 48***Πεδίο εφαρμογής αποκεντρωμένης άδειας κυκλοφορίας**

1. Οι αποκεντρωμένες άδειες κυκλοφορίας χορηγούνται από τις αρμόδιες αρχές στα κράτη μέλη στα οποία ο αιτών επιθυμεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας («ενδιαφερόμενα κράτη μέλη») σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος τμήματος. Αυτές οι αποκεντρωμένες άδειες κυκλοφορίας ισχύουν στα εν λόγω κράτη μέλη.

▼B

2. Οι αποκεντρωμένες άδειες κυκλοφορίας δεν χορηγούνται για κτηνιατρικά φάρμακα για τα οποία έχει χορηγηθεί εθνική άδεια κυκλοφορίας ή για τα οποία εκκρεμεί αίτηση για άδεια κυκλοφορίας κατά τη στιγμή υποβολής της αίτησης για αποκεντρωμένη άδεια κυκλοφορίας ή τα οποία εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής του άρθρου 42 παράγραφος 2.

*Άρθρο 49***Διαδικασία για χορήγηση αποκεντρωμένης άδειας κυκλοφορίας**

1. Αίτηση για μία αποκεντρωμένη άδεια κυκλοφορίας υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος που επιλέγει ο αιτών να καταρτίσει έκθεση αξιολόγησης και να ενεργήσει σύμφωνα με το παρόν τμήμα («κράτος μέλος αναφοράς») και στις αρμόδιες αρχές στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

2. Η αίτηση περιλαμβάνει κατάλογο των ενδιαφερόμενων κρατών μελών.

3. Εάν ο αιτών δηλώνει ότι ένα ή περισσότερα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν θα πρέπει να θεωρούνται πλέον κράτη στα οποία ο αιτών επιθυμεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας, οι αρμόδιες αρχές στα εν λόγω κράτη μέλη παρέχουν στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς και στις αρμόδιες αρχές στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη κάθε πληροφορία την οποία θεωρούν σχετική αναφορικά με την απόσυρση της αίτησης.

4. Εντός 120 ημερών από την παραλαβή έγκυρης αίτησης, η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς καταρτίζει έκθεση αξιολόγησης που περιλαμβάνει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 33 και τη διαβιβάζει στις αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών και στον αιτούντα.

5. Εντός 90 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 4, οι αρμόδιες αρχές στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εξετάζουν την έκθεση και ενημερώνουν την αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς κατά πόσον έχουν αντιρρήσεις για την έκθεση αξιολόγησης με το σκεπτικό ότι το κτηνιατρικό φάρμακο θα δημιουργούσε δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για την υγεία των ανθρώπων ή την υγεία των ζώων ή για το περιβάλλον. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς διαβιβάζει την έκθεση αξιολόγησης που προκύπτει από την εξέταση αυτή στις αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών και στον αιτούντα.

6. Εάν ζητηθεί από την αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς ή από την αρμόδια αρχή σε οποιοδήποτε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, συγκαλείται η συντονιστική ομάδα για να εξετάσει την έκθεση αξιολόγησης εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 5.

7. Εάν η έκθεση αξιολόγησης είναι ευνοϊκή και εφόσον καμία αρμόδια αρχή δεν έχει ενημερώσει την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς ότι έχει αντίρρηση επ' αυτής, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 5, η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς καταγράφει ότι υπάρχει συμφωνία, περατώνει τη διαδικασία και, χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα και τις αρμόδιες αρχές σε όλα τα κράτη μέλη. Οι αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών χορηγούν άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με την έκθεση αξιολόγησης εντός 30 ημερών από την παραλαβή αφενός των πληροφοριών σχετικά με τη συμφωνία από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς και αφετέρου της πλήρους μετάφρασης της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης από τον αιτούντα.

▼B

8. Εάν η έκθεση αξιολόγησης είναι αρνητική και εφόσον καμία από τις αρμόδιες αρχές στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν έχει ενημερώσει την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς ότι έχει αντίρρηση επ' αυτής, όπως ορίζεται στην παράγραφο 5, η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς καταγράφει ότι υπάρχει άρνηση χορήγησης της άδειας κυκλοφορίας, περατώνει τη διαδικασία και, χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα και τις αρμόδιες αρχές σε όλα τα κράτη μέλη.

9. Όταν μια αρμόδια αρχή του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους ενημερώσει την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για αντίρρηση στην έκθεση αξιολόγησης σύμφωνα με την παράγραφο 5 του παρόντος άρθρου, εφαρμόζεται η διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 54.

10. Εάν, σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας για αποκεντρωμένη άδεια κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή σε οικείο κράτος μέλος επικαλεστεί τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 110 παράγραφος 1 για την απαγόρευση του κτηνιατρικού φαρμάκου, το εν λόγω κράτος μέλος δεν θεωρείται πλέον το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

11. Οι αρμόδιες αρχές στο κράτος μέλος αναφοράς δημοσιοποιούν την έκθεση αξιολόγησης, αφού πρώτα αφαιρέσουν τυχόν εμπιστευτικές πληροφορίες εμπορικού χαρακτήρα.

*Άρθρο 50***Αίτηση από τον αιτούντα για επανεξέταση της έκθεσης αξιολόγησης**

1. Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 49 παράγραφος 5, ο αιτών μπορεί να ειδοποιήσει εγγράφως την αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς ότι ζητεί επανεξέταση της έκθεσης αξιολόγησης. Στην περίπτωση αυτή, ο αιτών διαβιβάζει στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς τους λεπτομερείς λόγους υποβολής του εν λόγω αιτήματός του εντός 60 ημερών από την παραλαβή της εν λόγω έκθεσης αξιολόγησης. Η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς διαβιβάζει χωρίς καθυστέρηση την αίτηση αυτή και τους λεπτομερείς λόγους στην ομάδα συντονισμού.

2. Εντός 60 ημερών από την παραλαβή των λεπτομερών λόγων του αιτήματος για επανεξέταση της έκθεσης αξιολόγησης, η ομάδα συντονισμού επανεξετάζει την έκθεση αξιολόγησης. Τα πορίσματα στα οποία καταλήγει η ομάδα συντονισμού και οι λόγοι που οδηγούν στα εν λόγω πορίσματα επισυνάπτονται στην έκθεση αξιολόγησης και αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της.

3. Εντός 15 ημερών από την επανεξέταση της έκθεσης αξιολόγησης, η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς διαβιβάζει την έκθεση αξιολόγησης στον αιτούντα.

4. Εν συνεχεία της διαδικασίας που ορίζεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου, εφαρμόζεται το άρθρο 49 παράγραφοι 7, 8, 10 και 11.

*Τμήμα 4***Αμοιβαία αναγνώριση εθνικών αδειών κυκλοφορίας***Άρθρο 51***Πεδίο εφαρμογής της αμοιβαίας αναγνώρισης των εθνικών αδειών κυκλοφορίας**

Η εθνική άδεια κυκλοφορίας για ένα κτηνιατρικό φάρμακο που χορηγείται σύμφωνα με το άρθρο 47 αναγνωρίζεται σε άλλα κράτη μέλη σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 52.

*Άρθρο 52***Διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης των εθνικών αδειών κυκλοφορίας**

1. Μια αίτηση για αμοιβαία αναγνώριση εθνικής άδειας κυκλοφορίας υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος που χορήγησε την εθνική άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 47 («κράτος μέλος αναφοράς») και στις αρμόδιες αρχές στα κράτη μέλη στα οποία ο αιτών επιδιώκει να λάβει άδεια κυκλοφορίας («ενδιαφερόμενα κράτη μέλη»).
2. Η αίτηση για αμοιβαία αναγνώριση περιλαμβάνει κατάλογο των ενδιαφερόμενων κρατών μελών.
3. Ανάμεσα στην απόφαση για τη χορήγηση της εθνικής άδειας κυκλοφορίας και την υποβολή της αίτησης για αμοιβαία αναγνώριση της εν λόγω άδειας κυκλοφορίας πρέπει να μεσολαβήσει διάστημα τουλάχιστον έξι μηνών.
4. Εάν ο αιτών δηλώνει ότι ένα ή περισσότερα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη δεν θα πρέπει να θεωρούνται πλέον κράτη στα οποία ο αιτών επιθυμεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας, οι αρμόδιες αρχές στα εν λόγω κράτη μέλη παρέχουν στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς και στις αρμόδιες αρχές στα άλλα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη κάθε πληροφορία την οποία θεωρούν σημαντική σε σχέση με την απόσυρση της αίτησης.
5. Εντός 90 ημερών από την παραλαβή έγκυρης αίτησης για αμοιβαία αναγνώριση, η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς καταρτίζει επικαιροποιημένη έκθεση αξιολόγησης που περιλαμβάνει τις πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 33 για το κτηνιατρικό φάρμακο και τη διαβιβάζει στις αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών και στον αιτούντα.
6. Εντός 90 ημερών από την παραλαβή της επικαιροποιημένης έκθεσης αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5, οι αρμόδιες αρχές στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη εξετάζουν την έκθεση αξιολόγησης και ενημερώνουν την αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς κατά πόσον έχουν αντιρρήσεις για την έκθεση αξιολόγησης με το σκεπτικό ότι το κτηνιατρικό φάρμακο θα δημιουργούσε δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για την υγεία των ανθρώπων ή την υγεία των ζώων ή για το περιβάλλον. Η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς διαβιβάζει την έκθεση αξιολόγησης που προκύπτει από την εν λόγω εξέταση στις αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών και στον αιτούντα.
7. Εάν ζητηθεί από την αρμόδια αρχή στα κράτη μέλη αναφοράς ή την αρμόδια αρχή σε οποιοδήποτε οικείο κράτος μέλος, συγκαλείται η συντονιστική ομάδα για να εξετάσει την επικαιροποιημένη έκθεση αξιολόγησης εντός της περιόδου που αναφέρεται στην παράγραφο 6.
8. Εάν καμία αρμόδια αρχή σε κανένα οικείο κράτος μέλος δεν έχει ενημερώσει την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς ότι έχει αντίρρηση επί της επικαιροποιημένης έκθεσης αξιολόγησης, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 6, η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς καταγράφει ότι υπάρχει συμφωνία, περατώνει τη διαδικασία και, χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση, ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα και τις αρμόδιες αρχές σε όλα τα κράτη μέλη. Οι αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών χορηγούν άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με την επικαιροποιημένη έκθεση αξιολόγησης εντός 30 ημερών από την παραλαβή των πληροφοριών σχετικά με τη συμφωνία από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς και της πλήρους μετάφρασης της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης από τον αιτούντα.

▼B

9. Όταν αρμόδια αρχή οικείου κράτους μέλους ενημερώσει την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς για αντίρρηση στην επικαιροποιημένη έκθεση αξιολόγησης σύμφωνα με την παράγραφο 6 του παρόντος άρθρου, εφαρμόζεται η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 54.

10. Εάν, σε οποιοδήποτε στάδιο της διαδικασίας για αμοιβαία αναγνώριση, η αρμόδια αρχή σε οικείο κράτος μέλος επικαλεστεί τους λόγους που αναφέρονται στο άρθρο 110 παράγραφος 1 για την απαγόρευση του κτηνιατρικού φαρμάκου, το εν λόγω κράτος μέλος δεν θεωρείται πλέον κράτος μέλος στο οποίο ο αιτών επιθυμεί να λάβει άδεια κυκλοφορίας.

11. Η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς δημοσιοποιεί την έκθεση αξιολόγησης, αφού πρώτα αφαιρέσει τυχόν εμπιστευτικές πληροφορίες εμπορικού χαρακτήρα.

Τμήμα 5

Μεταγενέστερη αναγνώριση διαδικασιών αμοιβαίας αναγνώρισης και αποκεντρωμένων διαδικασιών για την έγκριση άδειας κυκλοφορίας*Άρθρο 53***Μεταγενέστερη αναγνώριση αδειών κυκλοφορίας από πρόσθετα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη**

1. Μετά την ολοκλήρωση της αποκεντρωμένης διαδικασίας που προβλέπεται στο άρθρο 49 ή διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης που προβλέπεται στο άρθρο 52 για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να υποβάλει αίτηση για άδεια κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φάρμακο στις αρμόδιες αρχές σε πρόσθετα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς που αναφέρεται στο άρθρο 49 ή 52, κατά περίπτωση, σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο παρόν άρθρο. Εκτός από τα δεδομένα που αναφέρονται στο άρθρο 8, η αίτηση περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- α) κατάλογο όλων των αποφάσεων χορήγησης, αναστολής ή ανάκλησης αδειών κυκλοφορίας που αφορούν το κτηνιατρικό φάρμακο·
- β) πληροφορίες σχετικά με τις τροποποιήσεις που έχουν εγκριθεί μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας με την αποκεντρωμένη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 49 παράγραφος 7 ή με τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης που προβλέπεται στο άρθρο 52 παράγραφος 8·
- γ) συνοπτική έκθεση σχετικά με τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης.

2. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς που αναφέρεται στο άρθρο 49 ή 52, κατά περίπτωση, διαβιβάζει εντός 60 ημερών στις αρμόδιες αρχές στα πρόσθετα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη την απόφαση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας και τυχόν τροποποιήσεις της και, εντός της περιόδου αυτής, καταρτίζει και διαβιβάζει επικαιροποιημένη έκθεση αξιολόγησης που αφορά την εν λόγω άδεια κυκλοφορίας και τις εν λόγω τροποποιήσεις, κατά περίπτωση, και ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα.

3. Η αρμόδια αρχή σε κάθε πρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος χορηγεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με την επικαιροποιημένη έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 2 εντός 60 ημερών από την παραλαβή των δεδομένων και των πληροφοριών που αναφέρονται στην παράγραφο 1 και των πλήρων μεταφράσεων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης.

▼B

4. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου, εάν η αρμόδια αρχή σε πρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος έχει λόγους να αρνηθεί τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας με το σκεπτικό ότι θα δημιουργούσε δυνητικό σοβαρό κίνδυνο για την υγεία των ανθρώπων ή την υγεία των ζώων ή για το περιβάλλον, το αργότερο εντός 60 ημερών από την παραλαβή των δεδομένων και των πληροφοριών που αναφέρονται στην παράγραφο 1 και της επικαιροποιημένης έκθεσης αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου, διατυπώνει τις αντιρρήσεις της και αιτιολογεί τη θέση της λεπτομερώς προς την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς που αναφέρεται στο άρθρο 49 ή 52, κατά περίπτωση, και στις αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών, που αναφέρονται στα εν λόγω άρθρα, και στον αιτούντα.

5. Σε περίπτωση αντιρρήσεων που διατυπώνονται από την αρμόδια αρχή σε πρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος σύμφωνα με την παράγραφο 4, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς αναλαμβάνει τα κατάλληλα βήματα προκειμένου να επιδιώξει συμφωνία όσον αφορά τις αντιρρήσεις που διατυπώθηκαν. Οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους αναφοράς και των πρόσθετων ενδιαφερόμενων κρατών μελών καταβάλλουν κάθε προσπάθεια για να καταλήξουν σε συμφωνία σχετικά με τη δράση που θα πρέπει να αναληφθεί.

6. Η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς παρέχει στον αιτούντα τη δυνατότητα να εκθέσει την άποψή του, προφορικός ή εγγράφως, σχετικά με τις αντιρρήσεις που εξέφρασε η αρμόδια αρχή στο πρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

7. Όταν, μετά τα βήματα της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους αναφοράς, επιτευχθεί συμφωνία με τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους αναφοράς και των κρατών μελών που έχουν ήδη χορηγήσει άδεια κυκλοφορίας και τις αρμόδιες αρχές στα πρόσθετα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, οι αρμόδιες αρχές στα πρόσθετα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη χορηγούν άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με την παράγραφο 3.

8. Εάν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς δεν επιτύχει συμφωνία με τις αρμόδιες αρχές των ενδιαφερόμενων κρατών μελών και των πρόσθετων ενδιαφερόμενων κρατών μελών το αργότερο εντός 60 ημερών από την ημερομηνία κατά την οποία διατυπώθηκαν οι αντιρρήσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 4 του παρόντος άρθρου, παραπέμπει την αίτηση μαζί με την επικαιροποιημένη έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου και τις αντιρρήσεις των αρμόδιων αρχών στο πρόσθετο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος στην ομάδα συντονισμού σύμφωνα με τη διαδικασία επανεξέτασης που ορίζεται στο άρθρο 54.

Τμήμα 6

Διαδικασία επανεξέτασης*Άρθρο 54***Διαδικασία επανεξέτασης**

1. Εάν η αρμόδια αρχή σε ένα ενδιαφερόμενο κράτος μέλος διατυπώσει αντίρρηση, σύμφωνα με τα άρθρα 49 παράγραφος 5, 52 παράγραφος 6, 53 παράγραφος 8 ή 66 παράγραφος 8 όπως αναφέρεται στα εν λόγω άρθρα όσον αφορά, αντιστοίχως, την έκθεση αξιολόγησης ή την επικαιροποιημένη έκθεση αξιολόγησης, παρέχει χωρίς καθυστέρηση

▼B

λεπτομερή δήλωση αιτιολόγησης της εν λόγω αντίρρησης στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς, στις αρμόδιες αρχές στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς διαβιβάζει χωρίς καθυστέρηση τα σημεία διαφωνίας στην ομάδα συντονισμού.

2. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς αναλαμβάνει εντός της περιόδου των 90 ημερών από την παραλαβή της αντίρρησης, κατάλληλα βήματα προκειμένου να επιδιώξει συμφωνία όσον αφορά την αντίρρηση που διατυπώθηκε.

3. Η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς παρέχει στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας τη δυνατότητα να εκθέσει την άποψή του προφορικά ή εγγράφως όσον αφορά την αντίρρηση που διατυπώθηκε.

4. Όταν επιτευχθεί συμφωνία μεταξύ των αρμόδιων αρχών που αναφέρονται στα άρθρα 49 παράγραφος 1, 52 παράγραφος 1, 53 παράγραφος 1 και 66 παράγραφος 1, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει σχετικά τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Οι αρμόδιες αρχές στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη χορηγούν ή τροποποιούν μια άδεια κυκλοφορίας.

5. Όταν οι αρμόδιες αρχές που αναφέρονται στα άρθρα 49 παράγραφος 1, 52 παράγραφος 1, 53 παράγραφος 1 και 66 παράγραφος 1, συναινέσουν ομόφωνα να αρνηθούν την άδεια κυκλοφορίας ή να απορρίψουν την τροποποίηση, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς περατώνει τη διαδικασία και ενημερώνει τον αιτούντα ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αιτιολογώντας δεόντως την άρνηση ή την απόρριψη. Στη συνέχεια, οι αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους αρνούνται την άδεια κυκλοφορίας ή απορρίπτουν την τροποποίηση.

6. Εάν δεν μπορεί να επιτευχθεί ομόφωνη συμφωνία μεταξύ των αρμόδιων αρχών που αναφέρονται στα άρθρα 49 παράγραφος 1, 52 παράγραφος 1, 53 παράγραφος 1 και 66 παράγραφος 1, η ομάδα συντονισμού παρέχει στην Επιτροπή την έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στα άρθρα 49 παράγραφος 5, 52 παράγραφος 6, 53 παράγραφος 4 και 66 παράγραφος 3, αντίστοιχα, συνοδευόμενη από πληροφορίες σχετικά με τα σημεία διαφωνίας, το αργότερο εντός 90 ημερών από την ημερομηνία που διατυπώνεται η αντίρρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου.

7. Εντός 30 ημερών από την παραλαβή της έκθεσης και των πληροφοριών που αναφέρονται στην παράγραφο 6, η Επιτροπή εκπονεί σχέδιο της απόφασης που θα ληφθεί όσον αφορά την αίτηση. Η Επιτροπή διαβιβάζει το σχέδιο απόφασης στις αρμόδιες αρχές και στον αιτούντα ή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

8. Η Επιτροπή μπορεί να ζητήσει διευκρινίσεις από τις αρμόδιες αρχές ή τον Οργανισμό. Η προθεσμία που ορίζεται στην παράγραφο 7 αναστέλλεται έως ότου παρασχεθούν οι διευκρινίσεις.

▼B

9. Για τους σκοπούς της διαδικασίας συνεργασίας όσον αφορά τροποποιήσεις για τις οποίες απαιτείται αξιολόγηση σύμφωνα με το άρθρο 66, οι αναφορές του παρόντος άρθρου στην αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς νοούνται ως αναφορές σε αρμόδια αρχή για την οποία έχει υπάρξει συμφωνία σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 3, και οι αναφορές σε ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ως αναφορές στα αρμόδια κράτη μέλη.

10. Η Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, λαμβάνει απόφαση να χορηγήσει, μεταβάλλει, αρνηθεί ή ανακαλέσει μια άδεια κυκλοφορίας ή να απορρίψει μια τροποποίηση. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ IV***ΜΕΤΡΑ ΜΕΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ****Τμήμα 1****Ενωσιακή βάση δεδομένων των φαρμάκων***Άρθρο 55***Ενωσιακή βάση δεδομένων για τα κτηνιατρικά φάρμακα**

1. Ο Οργανισμός δημιουργεί και τηρεί, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη, ενωσιακή βάση δεδομένων σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα («βάση δεδομένων των φαρμάκων»).

2. Η βάση δεδομένων των φαρμάκων περιέχει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:

α) για κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν λάβει άδεια στο εσωτερικό της Ένωσης από την Επιτροπή και από τις αρμόδιες αρχές:

- i) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου,
- ii) τη δραστική ουσία ή ουσίες και την περιεκτικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου,
- iii) περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος,
- iv) το φύλλο οδηγιών χρήσης,
- v) την έκθεση αξιολόγησης,
- vi) καταλόγους των εγκαταστάσεων όπου παρασκευάζεται το κτηνιατρικό φάρμακο και
- vii) τις ημερομηνίες της διάθεσης του κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά σε ένα κράτος μέλος·

β) για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που καταχωρίζονται σύμφωνα με το άρθρο με το κεφάλαιο V εντός της Ένωσης από τις αρμόδιες αρχές:

- i) ονομασία του καταχωρισμένου ομοιοπαθητικού κτηνιατρικού φαρμάκου,
- ii) φύλλο οδηγιών χρήσης και
- iii) καταλόγους των εγκαταστάσεων όπου παρασκευάζεται το καταχωρισμένο ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο·

γ) κτηνιατρικά φάρμακα των οποίων η χρήση επιτρέπεται σε ένα κράτος μέλος σύμφωνα με το άρθρο 5 παράγραφος 6·

▼B

- δ) τον ετήσιο όγκο πωλήσεων και πληροφορίες σχετικά με τη διαθεσιμότητα για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο.
3. Η Επιτροπή θεσπίζει, με εκτελεστικές πράξεις, τα αναγκαία μέτρα και τις πρακτικές ρυθμίσεις που ορίζουν:
- α) τις τεχνικές προδιαγραφές της βάσης δεδομένων των φαρμάκων συμπεριλαμβανομένου του μηχανισμού ανταλλαγής ηλεκτρονικών δεδομένων για την ανταλλαγή με τα υφιστάμενα εθνικά συστήματα και τον μορφότυπο για την ηλεκτρονική υποβολή·
- β) τις πρακτικές ρυθμίσεις για τη λειτουργία της βάσης δεδομένων των φαρμάκων, ιδίως προκειμένου να διασφαλιστούν η προστασία εμπιστευτικών πληροφοριών εμπορικού χαρακτήρα και η ασφάλεια της ανταλλαγής πληροφοριών·
- γ) λεπτομερείς προδιαγραφές για τις πληροφορίες που πρέπει να περιλαμβάνονται, να επικαιροποιούνται και να είναι προσβάσιμες στη βάση δεδομένων των φαρμάκων και από ποιον·
- δ) ρυθμίσεις έκτακτης ανάγκης που πρέπει να εφαρμόζονται στην περίπτωση που δεν είναι διαθέσιμες οποιεσδήποτε από τις λειτουργίες της βάσης δεδομένων των φαρμάκων·
- ε) κατά περίπτωση, δεδομένα που πρέπει να συμπεριληφθούν στη βάση δεδομένων των φαρμάκων επιπλέον των πληροφοριών όπως αναφέρονται στην παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου.

Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

*Άρθρο 56***Πρόσβαση στη βάση δεδομένων των φαρμάκων**

1. Οι αρμόδιες αρχές, ο Οργανισμός και η Επιτροπή έχουν πλήρη πρόσβαση στις πληροφορίες που περιέχονται στη βάση δεδομένων των φαρμάκων.
2. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας έχουν πλήρη πρόσβαση στις πληροφορίες που περιέχονται στη βάση δεδομένων των φαρμάκων όσον αφορά τις άδειες κυκλοφορίας τους.
3. Το ευρύ κοινό έχει πρόσβαση στις πληροφορίες που περιέχονται στη βάση δεδομένων των φαρμάκων χωρίς τη δυνατότητα να μεταβάλλει τις πληροφορίες που περιλαμβάνει όσον αφορά τον κατάλογο των κτηνιατρικών φαρμάκων, την περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, τα φύλλα οδηγιών χρήσης και, μετά τη διαγραφή τυχόν εμπιστευτικών πληροφοριών εμπορικού χαρακτήρα από την αρμόδια αρχή, τις εκθέσεις αξιολόγησης.

Τμήμα 2

Συλλογή δεδομένων από τα κράτη μέλη και ευθύνες των κατόχων άδειας κυκλοφορίας*Άρθρο 57***Συλλογή δεδομένων για αντιμικροβιακά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε ζώα**

1. Τα κράτη μέλη συλλέγουν κατάλληλα και συγκρίσιμα δεδομένα σχετικά με τον όγκο των πωλήσεων και τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ζώα, ιδίως για να καθίσταται

▼B

δυνατή η άμεση ή έμμεση αξιολόγηση της χρήσης αυτών των προϊόντων σε ζώα παραγωγής τροφίμων σε επίπεδο γεωργικής εκμετάλλευσης, σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος άρθρου και εντός των προθεσμιών που ορίζονται στην παράγραφο 5.

2. Τα κράτη μέλη αποστέλλουν τα συγκεντρωτικά δεδομένα σχετικά με τον όγκο των πωλήσεων και τη χρήση ανά είδος ζώου και ανά είδος αντιμικροβιακού φαρμάκου που χρησιμοποιείται σε ζώα στον Οργανισμό σύμφωνα με την παράγραφο 5 και εντός των προθεσμιών που αναφέρονται στην παράγραφο αυτή. Ο Οργανισμός συνεργάζεται με τα κράτη μέλη και με άλλους οργανισμούς της Ένωσης για να αναλύει τα εν λόγω δεδομένα και δημοσιεύει ετήσια έκθεση. Ο Οργανισμός λαμβάνει υπόψη τα εν λόγω δεδομένα κατά την έκδοση σχετικών κατευθυντήριων γραμμών και συστάσεων.

3. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147 με σκοπό τη συμπλήρωση του παρόντος άρθρου θεσπίζοντας τις απαιτήσεις όσον αφορά:

- α) τα είδη αντιμικροβιακών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ζώα για τα οποία συλλέγονται δεδομένα·
- β) τη διασφάλιση ποιότητας που θεσπίζουν τα κράτη μέλη και ο Οργανισμός προκειμένου να διασφαλίζεται η ποιότητα και η συγκρισιμότητα των δεδομένων· και
- γ) τους κανόνες σχετικά με τις μεθόδους συλλογής δεδομένων για τη χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ζώα και για τη μέθοδο διαβίβασης των δεδομένων αυτών στον Οργανισμό.

4. Η Επιτροπή καθορίζει, μέσω εκτελεστικών πράξεων, τη μορφή για τα δεδομένα που πρέπει να συλλέγονται σύμφωνα με το παρόν άρθρο. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

5. Τα κράτη μέλη μπορούν να εφαρμόζουν μια προοδευτική προσέγγιση ανά στάδια όσον αφορά τις υποχρεώσεις που προβλέπονται στο παρόν άρθρο, ούτως ώστε:

- α) εντός δύο ετών από την 28η Ιανουαρίου 2022 να έχουν συλλεγεί δεδομένα τουλάχιστον για τα είδη και τις κατηγορίες που περιλαμβάνονται στην εκτελεστική απόφαση 2013/652/ΕΕ της Επιτροπής⁽⁶⁾ στην έκδοσή της της 11ης Δεκεμβρίου 2018·
- β) εντός πέντε ετών από την 28η Ιανουαρίου 2022 να έχουν συλλεγεί δεδομένα για όλα τα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων·
- γ) εντός οκτώ ετών από την 28η Ιανουαρίου 2022 να έχουν συλλεγεί δεδομένα για άλλα ζώα που εκτρέφονται ή δεσπόζονται·

6. Καμία διάταξη στο στοιχείο γ) της παραγράφου 5 δεν θεωρείται ότι περιλαμβάνει υποχρέωση συλλογής δεδομένων από φυσικά πρόσωπα που δεσπόζουν ζώα συντροφιάς.

Άρθρο 58

Καθήκοντα των κατόχων αδειών κυκλοφορίας

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για την εμπορία των κτηνιατρικών φαρμάκων του στην αγορά. Ο ορισμός αντιπροσώπου δεν απαλλάσσει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας από τις εκ του νόμου ευθύνες του.

⁽⁶⁾ Εκτελεστική απόφαση 2013/652/ΕΕ της Επιτροπής, της 12ης Νοεμβρίου 2013, για την παρακολούθηση και την υποβολή εκθέσεων σχετικά με την αντοχή των ζωονοσογόνων βακτηρίων και των συμβιωτικών βακτηρίων στα αντιμικροβιακά (ΕΕ L 303 της 14.11.2013, σ. 26).

▼B

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει, εντός των ορίων των ευθυνών του, επαρκή και συνεχή διάθεση των κτηνιατρικών φαρμάκων του.
3. Μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, σε ό,τι αφορά τις μεθόδους παρασκευής και ελέγχου που αναφέρονται στην αίτηση για άδεια κυκλοφορίας λαμβάνει υπόψη την επιστημονική και τεχνική πρόοδο και εισάγει κάθε απαραίτητη αλλαγή ώστε η παρασκευή και ο έλεγχος του κτηνιατρικού φαρμάκου να γίνεται με γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους. Η πραγματοποίηση των αλλαγών αυτών υπόκειται στις διαδικασίες που προβλέπονται στο τμήμα 3 του παρόντος κεφαλαίου.
4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διασφαλίζει την τακτική ενημέρωση της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, του φύλλου οδηγιών χρήσης και της επισήμανσης με βάση τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις.
5. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν διαθέτει στην αγορά της Ένωσης τα γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα και τα υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα, μέχρις ότου παρέλθει η περίοδος προστασίας του τεχνικού φακέλου για το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς, όπως ορίζεται στα άρθρα 39 και 40.
6. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταχωρίζει στη βάση δεδομένων των φαρμάκων τις ημερομηνίες κατά τις οποίες τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακά του διατίθενται στην αγορά, πληροφορίες σχετικά με τη διαθεσιμότητα για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο σε κάθε σχετικό κράτος μέλος και, κατά περίπτωση, την ημερομηνία τυχόν αναστολής ή ανάκλησης των εκάστοτε αδειών κυκλοφορίας.
7. Κατόπιν αιτήματος των αρμόδιων αρχών, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας τους προσκομίζει επαρκείς ποσότητες δειγμάτων για τη διενέργεια ελέγχων στα κτηνιατρικά φάρμακά του που διατίθενται στην αγορά της Ένωσης.
8. Κατόπιν αιτήματος αρμόδιας αρχής, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προσφέρει την τεχνική πραγματογνωμοσύνη του ώστε να διευκολυνθεί η εφαρμογή της αναλυτικής μεθόδου για την ανίχνευση καταλοίπων των κτηνιατρικών φαρμάκων στο εργαστήριο αναφοράς της Ευρωπαϊκής Ένωσης που έχει καθοριστεί βάσει του κανονισμού (ΕΕ) 2017/625.
9. Κατόπιν αιτήματος αρμόδιας αρχής ή του Οργανισμού, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, εντός της ταχθείσας προθεσμίας στο αίτημα, παρέχει δεδομένα που αποδεικνύουν ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου παραμένει θετική.
10. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή που έχει χορηγήσει την άδεια κυκλοφορίας, ή την Επιτροπή, κατά περίπτωση, για κάθε απαγόρευση ή περιορισμό που επιβάλλεται από αρμόδια αρχή ή από αρχή τρίτης χώρας, καθώς και για κάθε νέα πληροφορία που ενδέχεται να επηρεάσει την αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται το εν λόγω κτηνιατρικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένης της έκβασης της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων που πραγματοποιείται σύμφωνα με το άρθρο 81.
11. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προσκομίζει στην αρμόδια αρχή, την Επιτροπή ή τον Οργανισμό, κατά περίπτωση, εντός της ταχθείσας προθεσμίας, όλα τα δεδομένα που διαθέτει σχετικά με τον όγκο των πωλήσεων του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου.
12. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταχωρίζει στη βάση δεδομένων των φαρμάκων τον ετήσιο όγκο πωλήσεων για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο.

▼B

13. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή που χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας ή την Επιτροπή, κατά περίπτωση, για τη δράση που ο κάτοχος σκοπεύει να αναλάβει για να παύσει την εμπορία ενός κτηνιατρικού φαρμάκου πριν από την ανάληψη της εν λόγω δράσης, και για τους λόγους της δράσης αυτής.

*Άρθρο 59***Μικρομεσαίες επιχειρήσεις**

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν, σύμφωνα με το εθνικό τους δίκαιο, τα κατάλληλα μέτρα για να συμβουλευθούν τις ΜΜΕ σχετικά με τη συμμόρφωση προς τις απαιτήσεις του παρόντος κανονισμού.

Τμήμα 3

Τροποποιήσεις των όρων των αδειών κυκλοφορίας*Άρθρο 60***Τροποποιήσεις**

1. Η Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, καταρτίζει κατάλογο με τις τροποποιήσεις για τις οποίες δεν απαιτείται αξιολόγηση. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.
2. Κατά την έκδοση των εκτελεστικών πράξεων που αναφέρονται στην παράγραφο 1 η Επιτροπή λαμβάνει υπόψη τα ακόλουθα κριτήρια:
 - α) την ανάγκη για επιστημονική αξιολόγηση των τροποποιήσεων, ώστε να προσδιοριστεί ο κίνδυνος για τη δημόσια υγεία ή την υγεία των ζώων ή για το περιβάλλον·
 - β) αν οι τροποποιήσεις επηρεάζουν την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου·
 - γ) αν οι τροποποιήσεις δεν συνεπάγονται πάρα μόνο ήσσονος σημασίας μεταβολές όσον αφορά την περιήληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος·
 - δ) αν οι αλλαγές είναι διοικητικού χαρακτήρα.

*Άρθρο 61***Τροποποιήσεις για τις οποίες δεν απαιτείται αξιολόγηση**

1. Όταν μια τροποποίηση περιλαμβάνεται στον κατάλογο που θεσπίζεται σύμφωνα με το άρθρο 60 παράγραφος 1, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταχωρίζει την αλλαγή, συμπεριλαμβανομένων, κατά περίπτωση, της περιήληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, της επισήμανσης ή του φύλλου οδηγιών χρήσης στις γλώσσες που αναφέρονται στο άρθρο 7, στη βάση δεδομένων των φαρμάκων εντός 30 ημερών μετά την εφαρμογή της εν λόγω τροποποίησης.
2. Εάν είναι απαραίτητο, οι αρμόδιες αρχές ή, όταν το κτηνιατρικό φάρμακο έχει λάβει άδεια σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία χορήγησης αδειάς κυκλοφορίας, η Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, τροποποιούν την άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με την αλλαγή που έχει καταχωρισθεί όπως προβλέπεται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

▼B

3. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς ή, σε περίπτωση τροποποίησης όρων εθνικής άδεια κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους, ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και τις αρμόδιες αρχές στα σχετικά κράτη μέλη σχετικά με το κατά πόσον η τροποποίηση έχει εγκριθεί ή απορριφθεί καταχωρίζοντας την εν λόγω πληροφορία στη βάση δεδομένων των προϊόντων.

*Άρθρο 62***Αίτηση για τροποποιήσεις για τις οποίες απαιτείται αξιολόγηση**

1. Όταν μια τροποποίηση δεν συμπεριλαμβάνεται στον κατάλογο που καταρτίζεται σύμφωνα με το άρθρο 60 παράγραφος 1, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει αίτηση για τροποποίηση για την οποία απαιτείται αξιολόγηση στην αρμόδια αρχή η οποία χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας ή στον Οργανισμό, κατά περίπτωση. Οι αιτήσεις υποβάλλονται ηλεκτρονικά.

2. Η αίτηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 περιέχει:

- α) περιγραφή της τροποποίησης·
- β) τα δεδομένα που αναφέρονται στο άρθρο 8 σχετικά με την τροποποίηση·
- γ) λεπτομέρειες για τις άδειες κυκλοφορίας που επηρεάζονται από την αίτηση·
- δ) όταν η τροποποίηση συνεπάγεται επακόλουθες τροποποιήσεις των όρων της ίδιας άδειας κυκλοφορίας, περιγραφή αυτών των επακόλουθων τροποποιήσεων·
- ε) όταν η τροποποίηση αφορά άδειες κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί στο πλαίσιο της διαδικασίας αμοιβαίας αναγνώρισης ή της αποκεντρωμένης διαδικασίας, κατάλογο των κρατών μελών που χορήγησαν τις εν λόγω άδειες κυκλοφορίας.

*Άρθρο 63***Επακόλουθες αλλαγές στις πληροφορίες για το προϊόν**

Όταν μια τροποποίηση συνεπάγεται επακόλουθες αλλαγές στην περιληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, την επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών χρήσης, οι αλλαγές αυτές θεωρούνται μέρος της εν λόγω τροποποίησης για τους σκοπούς της εξέτασης της αίτησης για τροποποίηση.

*Άρθρο 64***Ομάδες τροποποιήσεων**

Όταν ο κάτοχος μιας άδειας κυκλοφορίας ζητεί περισσότερες από μία τροποποιήσεις που δεν περιλαμβάνονται στον κατάλογο που καταρτίζεται σύμφωνα με το άρθρο 60 παράγραφος 1 για την ίδια άδεια κυκλοφορίας ή μία τροποποίηση που δεν εμφανίζεται στον εν λόγω κατάλογο για διάφορες άδειες κυκλοφορίας, ο εν λόγω κάτοχος άδεια κυκλοφορίας μπορεί να υποβάλει μία μόνο αίτηση για όλες τις τροποποιήσεις.



Άρθρο 65

Διαδικασία συνεργασίας

1. Όταν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ζητεί μία ή περισσότερες τροποποιήσεις οι οποίες είναι πανομοιότυπες σε όλα τα σχετικά κράτη μέλη και δεν εμφανίζονται στον κατάλογο που καταρτίζεται σύμφωνα με το άρθρο 60 παράγραφος 1 για περισσότερες από μία άδειες κυκλοφορίας που ανήκουν στον ίδιο κάτοχο άδειας κυκλοφορίας και έχουν χορηγηθεί από διαφορετικές αρμόδιες αρχές ή από την Επιτροπή, ο εν λόγω κάτοχος των αδειών κυκλοφορίας υποβάλλει πανομοιότυπη αίτηση στις αρμόδιες αρχές σε όλα τα σχετικά κράτη μέλη και, σε περίπτωση που περιλαμβάνεται κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας, στον Οργανισμό.
2. Όταν οποιαδήποτε από τις άδειες κυκλοφορίας που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου είναι κεντρική άδεια κυκλοφορίας, ο Οργανισμός αξιολογεί την αίτηση σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 66.
3. Όταν καμία από τις άδειες κυκλοφορίας που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου δεν είναι κεντρική άδεια κυκλοφορίας, η ομάδα συντονισμού συμφωνεί για μια αρμόδια αρχή μεταξύ αυτών που χορήγησαν τις άδειες κυκλοφορίας που θα αξιολογήσει την αίτηση σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 66.
4. Η Επιτροπή μπορεί, με εκτελεστικές πράξεις, να θεσπίζει τις απαιτούμενες ρυθμίσεις σχετικά με τη διαδικασία συνεργασίας. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

Άρθρο 66

Διαδικασία για τροποποιήσεις για τις οποίες απαιτείται αξιολόγηση

1. Εάν μια αίτηση τροποποίησης πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 62, η αρμόδια αρχή, ο Οργανισμός, η αρμόδια αρχή που έχει συμφωνηθεί σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 3, ή η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς, κατά περίπτωση, επιβεβαιώνει εντός 15 ημερών την παραλαβή έγκυρης αίτησης.
2. Εάν η αίτηση δεν είναι πλήρης, η αρμόδια αρχή, ο Οργανισμός, η αρμόδια αρχή που έχει συμφωνηθεί σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 3, ή η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς, κατά περίπτωση, ζητεί από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να προσκομίσει τις πληροφορίες και την τεκμηρίωση που λείπουν εντός εύλογης προθεσμίας.
3. Η αρμόδια αρχή, ο Οργανισμός, η αρμόδια αρχή που έχει συμφωνηθεί σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 3, ή η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς, κατά περίπτωση, αξιολογεί την αίτηση και καταρτίζει, αντίστοιχα, έκθεση αξιολόγησης ή γνώμη, σύμφωνα με το άρθρο 33, σχετικά με την τροποποίηση. Η εν λόγω έκθεση αξιολόγησης ή γνώμη καταρτίζεται εντός 60 ημερών από την παραλαβή έγκυρης αίτησης. Σε περίπτωση που η αξιολόγηση αίτησης απαιτεί περισσότερο χρόνο λόγω της πολυπλοκότητάς της, η σχετική αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός μπορεί, κατά περίπτωση, να παρατείνει την προθεσμία αυτή σε 90 ημέρες. Στην περίπτωση αυτή, η σχετική αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, ενημερώνει σχετικά τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

▼ B

4. Εντός της περιόδου που προβλέπεται στην παράγραφο 3, η σχετική αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να προσκομίσει συμπληρωματικές πληροφορίες εντός συγκεκριμένης προθεσμίας. Η διαδικασία αναστέλλεται μέχρις ότου υποβληθούν οι εν λόγω συμπληρωματικές πληροφορίες.

5. Όταν η γνώμη που αναφέρεται στην παράγραφο 3 καταρτίζεται από τον Οργανισμό, ο Οργανισμός τη διαβιβάζει στην Επιτροπή και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

6. Σε περίπτωση που η γνώμη που αναφέρεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου καταρτίζεται από τον Οργανισμό σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 2, ο Οργανισμός τη διαβιβάζει σε όλες τις αρμόδιες αρχές στα σχετικά κράτη μέλη, στην Επιτροπή και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

7. Όταν η έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου καταρτίζεται από την αρμόδια αρχή που έχει συμφωνηθεί σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 3, ή από την αρμόδια αρχή του κράτους αναφοράς, διαβιβάζεται στις αρμόδιες αρχές σε όλα τα σχετικά κράτη μέλη και στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

8. Εάν μια αρμόδια αρχή δεν συμφωνεί με την έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 7 του παρόντος άρθρου, την οποία παρέλαβε, εφαρμόζεται η διαδικασία επανεξέτασης που προβλέπεται στο άρθρο 54.

9. Με την επιφύλαξη της έκβασης της διαδικασίας που προβλέπεται στην παράγραφο 8, κατά περίπτωση, η γνώμη ή η έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 3 διαβιβάζεται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας χωρίς καθυστέρηση.

10. Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης ή της έκθεσης αξιολόγησης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να υποβάλει γραπτό αίτημα στην αρμόδια αρχή, τον Οργανισμό, την αρμόδια αρχή που έχει συμφωνηθεί σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 3, ή στην αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς, κατά περίπτωση, για επανεξέταση της γνώμης ή της έκθεσης αξιολόγησης. Οι λεπτομερείς λόγοι του αιτήματος για επανεξέταση κοινοποιούνται στην αρμόδια αρχή, τον Οργανισμό, την αρμόδια αρχή που έχει συμφωνηθεί σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 3, ή στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς, κατά περίπτωση, εντός 60 ημερών από την παραλαβή της γνώμης ή της έκθεσης αξιολόγησης.

11. Εντός 60 ημερών από την παραλαβή των λόγων του αιτήματος για επανεξέταση, η αρμόδια αρχή, ο Οργανισμός, η αρμόδια αρχή που έχει συμφωνηθεί σύμφωνα με το άρθρο 65 παράγραφος 3, ή στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους αναφοράς, κατά περίπτωση, επανεξετάζει τα σημεία της γνώμης ή της έκθεσης αξιολόγησης που προσδιορίζονται στο αίτημα για επανεξέταση από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και εκδίδει νέα γνώμη ή έκθεση αξιολόγησης. Η αιτιολογία των πορισμάτων επισυνάπτεται στη γνώμη ή στην έκθεση αξιολόγησης που επανεξετάστηκε.

*Άρθρο 67***Μέτρα για την περάτωση των διαδικασιών όσον αφορά τροποποιήσεις για τις οποίες απαιτείται αξιολόγηση**

1. Εντός 30 ημερών από την ολοκλήρωση της διαδικασίας που προβλέπεται στο άρθρο 66 και την παραλαβή των πλήρων μεταφράσεων

▼B

της περίληψης χαρακτηριστικών προϊόντος, της επισημάνσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, η αρμόδια αρχή, η Επιτροπή ή οι αρμόδιες αρχές στα κράτη μέλη που αναφέρονται σύμφωνα με το άρθρο 62 παράγραφος 2 στοιχείο ε), κατά περίπτωση, τροποποιεί την άδεια κυκλοφορίας ή απορρίπτει την τροποποίηση σύμφωνα με τη γνώμη ή την έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 66 και ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τους λόγους της απόρριψης.

2. Σε περίπτωση κεντρικής άδειας κυκλοφορίας, η Επιτροπή καταρτίζει σχέδιο της απόφασης που θα ληφθεί όσον αφορά την τροποποίηση. Όταν το σχέδιο απόφασης δεν συμφωνεί με τη γνώμη του Οργανισμού, η Επιτροπή παρέχει αναλυτική επεξήγηση των λόγων για τους οποίους δεν ακολούθησε τη γνώμη του Οργανισμού. Η Επιτροπή εκδίδει, μέσω εκτελεστικών πράξεων, απόφαση που τροποποιεί την άδεια κυκλοφορίας ή απορρίπτει την τροποποίηση. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

3. Η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, ενημερώνει χωρίς καθυστέρηση τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας.

4. Η αρμόδια αρχή, η Επιτροπή, ο Οργανισμός ή οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών που αναφέρονται σύμφωνα με το άρθρο 62 παράγραφος 2 στοιχείο ε), κατά περίπτωση, επικαιροποιούν αναλόγως τη βάση δεδομένων των φαρμάκων.

*Άρθρο 68***Εφαρμογή τροποποιήσεων για τις οποίες απαιτείται αξιολόγηση**

1. Ο κάτοχος μιας άδειας κυκλοφορίας μπορεί να εφαρμόσει μια τροποποίηση για την οποία απαιτείται αξιολόγηση μόνον αφού η αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, τροποποιήσει την απόφαση με την οποία χορηγήθηκε η άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με την εν λόγω τροποποίηση, ορίσει προθεσμία για την εφαρμογή και ενημερώσει σχετικά τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 67 παράγραφος 3.

2. Σε περίπτωση που ζητηθεί από μια αρμόδια αρχή ή την Επιτροπή, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προσκομίζει χωρίς καθυστέρηση όλες τις πληροφορίες που αφορούν την εφαρμογή τροποποίησης.

*Τμήμα 4***Εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος για φάρμακα που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο***Άρθρο 69***Πεδίο εφαρμογής της εναρμόνισης των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος ενός κτηνιατρικού φαρμάκου**

Συντάσσεται εναρμονισμένη περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στα άρθρα 70 και 71 για:

▼ B

- α) κτηνιατρικά φάρμακα αναφοράς τα οποία έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή και για τα οποία έχουν χορηγηθεί άδειες κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 47 σε διαφορετικά κράτη μέλη για τον ίδιο κάτοχο άδειας κυκλοφορίας·
- β) γενόσημα και υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα.

*Άρθρο 70***Διαδικασία εναρμόνισης των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος για τα κτηνιατρικά φάρμακα αναφοράς**

1. Οι αρμόδιες αρχές υποβάλλουν κατ' έτος στην ομάδα συντονισμού κατάλογο των κτηνιατρικών φαρμάκων αναφοράς και τις περιλήψεις των χαρακτηριστικών των προϊόντων για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 47 εάν, σύμφωνα με την αρμόδια αρχή, θα πρέπει να υποβληθούν στη διαδικασία εναρμόνισης των περιλήψεων των χαρακτηριστικών τους.
2. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας μπορεί να υποβάλει αίτηση για τη διαδικασία εναρμόνισης των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος για ένα κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς υποβάλλοντας στην ομάδα συντονισμού τον κατάλογο των διαφόρων ονομασιών του κτηνιατρικού φαρμάκου και τις διάφορες περιλήψεις των χαρακτηριστικών του προϊόντος για το οποίο έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 47 σε διαφορετικά κράτη μέλη.
3. Η ομάδα συντονισμού, λαμβάνοντας υπόψη τους καταλόγους που παρέχονται από τα κράτη μέλη σύμφωνα με την παράγραφο 1 ή κάθε αίτηση που παραλαμβάνεται από κάτοχο άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με την παράγραφο 2, καταρτίζει και δημοσιεύει ετησίως κατάλογο των κτηνιατρικών φαρμάκων αναφοράς τα οποία θα υποβληθούν σε εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος και ορίζει ένα κράτος μέλος αναφοράς για κάθε ένα από τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα αναφοράς.
4. Κατά την κατάρτιση του καταλόγου των κτηνιατρικών φαρμάκων αναφοράς τα οποία θα υποβληθούν σε εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος, η ομάδα συντονισμού μπορεί να λάβει απόφαση σχετικά με την ιεράρχηση των εργασιών της για την εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος, λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις του Οργανισμού σχετικά με την κατηγορία ή την ομάδα κτηνιατρικών φαρμάκων αναφοράς που πρέπει να εναρμονιστούν προκειμένου να προστατευθεί η ανθρώπινη υγεία ή η υγεία των ζώων ή το περιβάλλον, συμπεριλαμβανομένων μέτρων μετριασμού για να αποτραπεί ο κίνδυνος για το περιβάλλον.
5. Κατόπιν αιτήματος της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους αναφοράς που αναφέρεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας προσκομίζει στην ομάδα συντονισμού σύνοψη που εξειδικεύει τις διαφορές μεταξύ των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος, την πρότασή του για μια εναρμονισμένη περιλήψη των χαρακτηριστικών προϊόντος, φύλλο οδηγιών χρήσης και επισήμανση σύμφωνα με το άρθρο 7, που υποστηρίζεται από τα κατάλληλα υφιστάμενα στοιχεία που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 8 και τα οποία είναι σχετικά με την πρόταση για την εν λόγω εναρμόνιση.

▼ B

6. Εντός 180 ημερών από την παραλαβή των πληροφοριών που αναφέρονται στην παράγραφο 5, η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς εξετάζει, σε συνεννόηση με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, τα έγγραφα που υποβλήθηκαν σύμφωνα με την παράγραφο 5 και καταρτίζει έκθεση την οποία υποβάλλει στην ομάδα συντονισμού και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

7. Μετά την παραλαβή της έκθεσης, εάν η συντονιστική ομάδα συναινεί ομόφωνα ως προς την εναρμονισμένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς καταγράφει ότι υπάρχει συμφωνία, περατώνει τη διαδικασία, ενημερώνει σχετικά τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και του διαβιβάζει την εναρμονισμένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

8. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές σε κάθε σχετικό κράτος μέλος τις αναγκαίες μεταφράσεις της περίληψης των χαρακτηριστικών προϊόντος, της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης σύμφωνα με το άρθρο 7, εντός της προθεσμίας που έχει οριστεί από την ομάδα συντονισμού.

9. Μετά από συμφωνία σύμφωνα με την παράγραφο 7, οι αρμόδιες αρχές σε κάθε σχετικό κράτος μέλος τροποποιούν ανάλογα την άδεια κυκλοφορίας με βάση τη συμφωνία εντός 30 ημερών από την παραλαβή των μεταφράσεων που αναφέρονται στην παράγραφο 8.

10. Η αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος αναφοράς αναλαμβάνει κατάλληλα βήματα προκειμένου να επιδιώξει συμφωνία στο πλαίσιο της ομάδας συντονισμού πριν από την έναρξη της διαδικασίας που αναφέρεται στην παράγραφο 11.

11. Όταν δεν έχει επιτευχθεί συμφωνία ελλείψει συναίνεσης υπέρ μιας εναρμονισμένης περίληψης των χαρακτηριστικών προϊόντος, μετά τις προσπάθειες που αναφέρονται στην παράγραφο 10 του παρόντος άρθρου, εφαρμόζεται αναλόγως η διαδικασία παραπομπής για λόγους ενωσιακού συμφέροντος σύμφωνα με τα άρθρα 83 και 84.

12. Προκειμένου να διατηρηθεί το επίπεδο εναρμόνισης της περίληψης των χαρακτηριστικών προϊόντος, κάθε μελλοντική τροποποίηση των σχετικών αδειών κυκλοφορίας ακολουθεί τη διαδικασία της αμοιβαίας αναγνώρισης.

*Άρθρο 71***Διαδικασία εναρμόνισης των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος για γενόσημα και υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα**

1. Όταν η διαδικασία που αναφέρεται στο άρθρο 70 έχει περατωθεί και έχει συμφωνηθεί εναρμονισμένη περίληψη των χαρακτηριστικών προϊόντος για ένα κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς, οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας γενόσημων κτηνιατρικών φαρμάκων υποβάλλουν αίτηση, εντός 60 ημερών από τη λήψη της απόφασης από τις αρμόδιες αρχές σε κάθε κράτος μέλος και σύμφωνα με το άρθρο 62, για την εναρμόνιση των ακόλουθων τμημάτων της περίληψης των χαρακτηριστικών προϊόντος για τα σχετικά γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα, κατά περίπτωση:

α) είδη-στόχος·

β) κλινικές πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 35 παράγραφος 1 στοιχείο γ)·

γ) χρόνος αναμονής·

▼ B

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, στην περίπτωση άδειας κυκλοφορίας για ένα υβριδικό κτηνιατρικό φάρμακο που υποστηρίζεται από συμπληρωματικές προκλινικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές, τα σχετικά τμήματα της περιλήψης των χαρακτηριστικών προϊόντος που αναφέρονται στην παράγραφο 1 δεν θεωρείται ότι υπόκεινται σε εναρμόνιση.

3. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας γενόσημων και υβριδικών κτηνιατρικών φαρμάκων εξασφαλίζουν ότι οι περιλήψεις χαρακτηριστικών προϊόντος των προϊόντων τους είναι ουσιωδώς παρόμοιες με αυτές των κτηνιατρικών φαρμάκων αναφοράς.

*Άρθρο 72***Τεκμηρίωση σχετικά με την περιβαλλοντική ασφάλεια και αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου για ορισμένα κτηνιατρικά φάρμακα**

Ο κατάλογος που αναφέρεται στο άρθρο 70 παράγραφος 1 δεν περιλαμβάνει κανένα κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς που έχει εγκριθεί πριν από την 1η Οκτωβρίου 2005 και το οποίο χαρακτηρίζεται ως δυνητικά επιβλαβές για το περιβάλλον και δεν έχει υποβληθεί σε αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου.

Στην περίπτωση που το κτηνιατρικό φάρμακο αναφοράς έχει εγκριθεί πριν από την 1η Οκτωβρίου 2005 και χαρακτηρίζεται ως δυνητικά επιβλαβές για το περιβάλλον και δεν έχει υποβληθεί σε αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου, η αρμόδια αρχή ζητεί από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να επικαιροποιήσει τη σχετική τεκμηρίωση όσον αφορά την περιβαλλοντική ασφάλεια που αναφέρεται στο άρθρο 8 παράγραφος 1 στοιχείο β), λαμβάνοντας υπόψη την επανεξέταση που αναφέρεται στο άρθρο 156, και, κατά περίπτωση, την αξιολόγηση περιβαλλοντικού κινδύνου των γενόσημων κτηνιατρικών φαρμάκων των εν λόγω φαρμάκων αναφοράς.

Τμήμα 5**Φαρμακοεπαγρύπνηση***Άρθρο 73***Σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης της Ένωσης**

1. Τα κράτη μέλη, η Επιτροπή, ο Οργανισμός και οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας συνεργάζονται για τη δημιουργία και τη διατήρηση ενός συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης της Ένωσης για την εκτέλεση καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης όσον αφορά την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των εγκεκριμένων κτηνιατρικών φαρμάκων προκειμένου να διασφαλίζεται η συνεχής αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου.

2. Οι αρμόδιες αρχές, ο Οργανισμός και οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας λαμβάνουν τα απαραίτητα μέτρα ώστε να καταστήσουν διαθέσιμα μέσα για να αναφέρεται και να ενθαρρύνεται η αναφορά των ακόλουθων πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων:

- α) οποιαδήποτε δυσμενής και ανεπιθύμητη αντίδραση οποιουδήποτε ζώου σε κτηνιατρικό φάρμακο·
- β) οποιαδήποτε διαπίστωση έλλειψης αποτελεσματικότητας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου μετά τη χορήγησή του σε ζώο, είτε σύμφωνα με την περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος είτε όχι·

▼B

- γ) περιβαλλοντικά συμβάντα που παρατηρούνται μετά τη χορήγηση ενός κτηνιατρικού φαρμάκου σε ζώο·
- δ) οποιαδήποτε επιβλαβής αντίδραση σε ανθρώπους που εκτίθενται σε ένα κτηνιατρικό φάρμακο·
- ε) εντοπισμός φαρμακολογικής δραστηρικής ουσίας ή καταλοίπου-δείκτη σε προϊόν ζωικής προέλευσης σε ποσότητα η οποία υπερβαίνει τα ανώτατα όρια καταλοίπων που καθορίζονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009 μετά την τήρηση του χρόνου αναμονής·
- στ) οποιαδήποτε εικαζόμενη μετάδοση μολυσματικού παράγοντα μέσω κτηνιατρικού φαρμάκου·
- ζ) οποιαδήποτε δυσμενής και ανεπιθύμητη αντίδραση ζώου σε φάρμακο για ανθρώπινη χρήση.

*Άρθρο 74***Ενωσιακή βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης**

1. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη, καταρτίζει και διατηρεί ενωσιακή βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για την αναφορά και την καταγραφή πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρονται στο άρθρο 73 παράγραφος 2 («βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης»), που περιλαμβάνει επίσης τις πληροφορίες σχετικά με το ειδικευμένο άτομο το οποίο είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση όπως αναφέρεται στο άρθρο 77 παράγραφος 8, τους αριθμούς αναφοράς του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, τα αποτελέσματα και την έκβαση της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων και τα αποτελέσματα των επιθεωρήσεων φαρμακοεπαγρύπνησης σύμφωνα με το άρθρο 126.
2. Η βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης είναι διασυνδεδεμένη με τη βάση δεδομένων των προϊόντων που αναφέρεται στο άρθρο 55.
3. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, συντάσσει τις λειτουργικές προδιαγραφές για τη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης.
4. Ο Οργανισμός εξασφαλίζει ότι οι πληροφορίες που υποβάλλονται μεταφορτώνονται στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και καθίστανται διαθέσιμες σύμφωνα με το άρθρο 75.
5. Το σύστημα βάσης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης δημιουργείται ως δίκτυο επεξεργασίας δεδομένων που επιτρέπει τη διαβίβαση δεδομένων μεταξύ των κρατών μελών, της Επιτροπής, του Οργανισμού και των κατόχων άδειας κυκλοφορίας για να διασφαλίζεται ότι, σε περίπτωση επιφυλακής που συνδέεται με δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης, μπορούν να εξεταστούν επιλογές για τη διαχείριση κινδύνων και κάθε κατάλληλο μέτρο όπως αναφέρεται στα άρθρα 129, 130 και 134.

*Άρθρο 75***Πρόσβαση στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης**

1. Οι αρμόδιες αρχές έχουν πλήρη πρόσβαση στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης.

▼B

2. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας έχουν πρόσβαση στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης σε ό,τι αφορά τα δεδομένα που αφορούν τα κτηνιατρικά φάρμακα για τα οποία διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας και σε άλλα δεδομένα μη εμπιστευτικού χαρακτήρα που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα για τα οποία δεν διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στον βαθμό που απαιτείται για τη συμμόρφωση με τις υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως αυτές αναφέρονται στα άρθρα 77, 78 και 81.

3. Το ευρύ κοινό έχει πρόσβαση στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης χωρίς τη δυνατότητα να μεταβάλλει τις πληροφορίες που περιλαμβάνει όσον αφορά τις ακόλουθες πληροφορίες:

α) τον αριθμό και, το αργότερο, εντός δύο ετών από την 28η Ιανουαρίου 2022 την εμφάνιση πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρονται κάθε έτος, με ανάλυση ανά κτηνιατρικό φάρμακο, είδος ζώου και τύπο πιθανού ανεπιθύμητου συμβάντος·

β) τα αποτελέσματα και την έκβαση που αναφέρονται στο άρθρο 81 παράγραφος 1 που προκύπτουν από τη διαδικασία διαχείρισης σημάτων που διενεργεί ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα ή ομάδες κτηνιατρικών φαρμάκων.

*Άρθρο 76***Αναφορά και καταχώριση πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων**

1. Οι αρμόδιες αρχές καταχωρίζουν στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης όλα τα πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα που τους γνωστοποιούνται τα οποία έλαβαν χώρα στην επικράτεια του κράτους μέλους τους, εντός 30 ημερών από την παραλαβή της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων.

2. Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας καταχωρίζουν στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης όλα τα πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα που τους γνωστοποιούνται και τα οποία έλαβαν χώρα εντός της Ένωσης ή σε τρίτη χώρα ή έχουν δημοσιοποιηθεί στην επιστημονική βιβλιογραφία σε σχέση με τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακά τους, χωρίς καθυστέρηση και το αργότερο εντός 30 ημερών από την παραλαβή της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων.

3. Ο Οργανισμός μπορεί να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί με κεντρική διαδικασία έγκρισης, ή για κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο σε περίπτωση που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παραπομπής για λόγους ενωσιακού συμφέροντος που αναφέρονται στο άρθρο 82, τη συλλογή ειδικών δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης επισθέτως των δεδομένων που αναφέρονται στο άρθρο 73 παράγραφος 2, και τη διενέργεια μελετών εποπτείας μετά την εμπορία. Ο Οργανισμός αναφέρει λεπτομερώς τους λόγους του αιτήματος, ορίζει κατάλληλη προθεσμία και ενημερώνει σχετικά τις αρμόδιες αρχές.

4. Οι αρμόδιες αρχές μπορεί να ζητήσουν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο τη συλλογή ειδικών δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης επισθέτως των δεδομένων που αναφέρονται στο άρθρο 73 παράγραφος 2, και τη διενέργεια μελετών εποπτείας μετά την εμπορία. Η αρμόδια αρχή αναφέρει λεπτομερώς τους λόγους του αιτήματος, ορίζει κατάλληλη προθεσμία και ενημερώνει σχετικά τις άλλες αρμόδιες αρχές και τον Οργανισμό.

*Άρθρο 77***Υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης του κατόχου άδειας κυκλοφορίας**

1. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας καταρτίζουν και διατηρούν σύστημα για τη συλλογή, αντιπαραβολή και αξιολόγηση των πληροφοριών σχετικά με τα ύποπτα ανεπιθύμητα συμβάντα για τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακά τους, το οποίο τους επιτρέπει να εκπληρώνουν τα καθήκοντά τους όσον αφορά τη φαρμακοεπαγρύπνηση («σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης»).

2. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας καταρτίζει ένα ή περισσότερα κύρια αρχεία συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης που περιγράφουν λεπτομερώς το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης για τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακά του. Για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο, ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν διαθέτει περισσότερα του ενός κύρια αρχεία συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ορίζει τοπικό ή περιφερειακό αντιπρόσωπο για τον σκοπό της παραλαβής αναφορών για πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα, ο οποίος είναι σε θέση να επικοινωνεί στις γλώσσες των σχετικών κρατών μελών.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας είναι υπεύθυνος για τη φαρμακοεπαγρύπνηση του κτηνιατρικού φαρμάκου για το οποίο κατέχει άδεια κυκλοφορίας και αξιολογεί συνεχώς με τα κατάλληλα μέσα τη σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού αυτού φαρμάκου και, εάν χρειάζεται, λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα.

5. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας συμμορφώνεται με την ορθή πρακτική φαρμακοεπαγρύπνησης για τα κτηνιατρικά φάρμακα.

6. Η Επιτροπή εκδίδει, με εκτελεστικές πράξεις, τα αναγκαία μέτρα για την ορθή πρακτική φαρμακοεπαγρύπνησης για τα κτηνιατρικά φάρμακα, καθώς και για τη μορφή και το περιεχόμενο του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και την περιήλησή του. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

7. Σε περίπτωση που ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει αναθέσει υπεργολαβικά σε τρίτους τις υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης, οι σχετικές ρυθμίσεις περιγράφονται αναλυτικά στο κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης.

8. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ορίζει ένα ή περισσότερα ειδικευμένα άτομα τα οποία είναι υπεύθυνα για τη φαρμακοεπαγρύπνηση προκειμένου να εκτελέσουν τα καθήκοντα που προβλέπονται στο άρθρο 78. Τα άτομα αυτά διαμένουν και δραστηριοποιούνται στην Ένωση και διαθέτουν τα κατάλληλα προσόντα και είναι διαρκώς στη διάθεση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας. Για κάθε κύριο αρχείο συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ορίζει ένα μόνο τέτοιο ειδικευμένο άτομο.

9. Τα προβλεπόμενα στο άρθρο 78 καθήκοντα του ειδικευμένου ατόμου το οποίο είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση τα οποία αναφέρονται στην παράγραφο 8 του παρόντος άρθρου μπορεί να ανατίθενται υπεργολαβικά σε τρίτους υπό τους όρους που ορίζονται στην εν λόγω παράγραφο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι σχετικές ρυθμίσεις περιγράφονται αναλυτικά στην αντίστοιχη σύμβαση και περιλαμβάνονται στο κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης.

▼B

10. Με βάση την αξιολόγηση των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και όταν είναι αναγκαίο, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει χωρίς αδικαιολόγητη καθυστέρηση αίτηση για τροποποίηση στους όρους της άδειας σύμφωνα με το άρθρο 62.

11. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν προβαίνει σε δημόσια ανακοίνωση σχετικά με πληροφορίες για τη φαρμακοεπαγρύπνηση που σχετίζονται με τα κτηνιατρικά του φάρμακα χωρίς πρώτα ή ταυτόχρονα να ενημερώσει για την πρόθεσή του την αρμόδια αρχή που χορήγησε την άδεια κυκλοφορίας ή τον Οργανισμό, κατά περίπτωση.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας εξασφαλίζει ότι η εν λόγω δημόσια ανακοίνωση παρουσιάζεται με αντικειμενικό τρόπο και δεν είναι παραπλανητική.

*Άρθρο 78***Υπεύθυνος φαρμακοεπαγρύπνησης**

1. Το ειδικευμένο άτομο το οποίο είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση που αναφέρεται στο άρθρο 77 παράγραφος 8, διασφαλίζει ότι διεκπεραιώνονται τα ακόλουθα καθήκοντα:

- α) κατάρτιση και διατήρηση του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης·
- β) ορισμός αριθμών αναφοράς στο κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και καταχώριση του εν λόγω αριθμού αναφοράς στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για κάθε προϊόν·
- γ) κοινοποίηση στις αρμόδιες αρχές και τον Οργανισμό, κατά περίπτωση, του τύπου δραστηριοποίησης·
- δ) ανάπτυξη και διατήρηση ενός συστήματος το οποίο εξασφαλίζει τη συλλογή και καταγραφή όλων των πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων που περιέρχονται σε γνώση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας ώστε να είναι προσβάσιμα σε ένα τουλάχιστον σημείο εντός της Ένωσης·
- ε) συγκέντρωση των αναφορών πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρονται στο άρθρο 76 παράγραφος 2, αξιολόγηση αυτών, όπου είναι αναγκαίο, και καταχώριση των αναφορών στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης·
- στ) διασφάλιση ότι κάθε αίτημα προερχόμενο από τις αρμόδιες αρχές ή τον Οργανισμό για την παροχή πρόσθετων πληροφοριών αναγκαίων για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου ενός κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει πλήρη και ταχεία απάντηση·
- ζ) παροχή στις αρμόδιες αρχές ή στον Οργανισμό, κατά περίπτωση, κάθε άλλης πληροφορίας για τον εντοπισμό αλλαγών στη σχέση οφέλους-κινδύνου ενός κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων κατάλληλων πληροφοριών για μελέτες εποπτείας μετά τη θέση σε κυκλοφορία·
- η) εφαρμογή της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων που αναφέρεται στο άρθρο 81 και διασφάλιση της θέσπισης κάθε μέτρου για την εκπλήρωση των αρμοδιοτήτων που αναφέρονται στο άρθρο 77 παράγραφος 4·
- θ) παρακολούθηση του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης και, αν χρειαστεί, διασφάλιση της κατάρτισης και εφαρμογής κατάλληλου προληπτικού σχεδίου ή διορθωτικών μέτρων και, αν χρειαστεί, διασφάλιση των αλλαγών στο κύριο αρχείο του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης·

▼B

- i) διασφάλιση ότι όλα τα μέλη του προσωπικού του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας που συμμετέχουν στη διενέργεια των δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης λαμβάνουν συνεχή κατάρτιση·
 - ια) κοινοποίηση στις αρμόδιες αρχές και στον Οργανισμό όλων των ρυθμιστικών μέτρων που λαμβάνονται σε τρίτες χώρες και αφορούν τα δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης εντός 21 ημερών από την παραλαβή των εν λόγω πληροφοριών.
2. Το ειδικευμένο άτομο που αναφέρεται στο άρθρο 77 παράγραφος 8 είναι το σημείο επαφής για τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με τις επιθεωρήσεις φαρμακοεπαγρύπνησης.

*Άρθρο 79***Υποχρεώσεις φαρμακοεπαγρύπνησης των αρμόδιων αρχών και του Οργανισμού**

1. Οι αρμόδιες αρχές θεσπίζουν τις αναγκαίες διαδικασίες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και της έκβασης της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων που έχουν καταχωριστεί στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης σύμφωνα με το άρθρο 81 παράγραφος 2 καθώς και των πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρονται σε αυτές, εξετάζουν τις επιλογές για τη διαχείριση κινδύνου και λαμβάνουν τυχόν κατάλληλα μέτρα που αναφέρονται στα άρθρα 129, 130 και 134 σχετικά με τις άδειες κυκλοφορίας.
2. Οι αρμόδιες αρχές μπορεί να επιβάλλουν ειδικές απαιτήσεις στους κτηνιάτρους και σε άλλους επαγγελματίες της υγείας σχετικά με την αναφορά πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων. Ο Οργανισμός μπορεί να οργανώνει συνεδριάσεις ή ένα δίκτυο για ομάδες κτηνιάτρων και άλλων επαγγελματιών της υγείας, όταν υπάρχει συγκεκριμένη ανάγκη για συλλογή, αντιπαραβολή ή ανάλυση ειδικών δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης.
3. Οι αρμόδιες αρχές και ο Οργανισμός δημοσιοποιούν όλες τις σημαντικές πληροφορίες σχετικά με τα ανεπιθύμητα συμβάντα που συνδέονται με τη χρήση ενός κτηνιατρικού φαρμάκου. Αυτό γίνεται εγκαίρως με κάθε διαθέσιμο στο κοινό μέσο επικοινωνίας με προηγούμενη ή ταυτόχρονη κοινοποίηση στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.
4. Οι αρμόδιες αρχές εξακριβώνουν, μέσω ελέγχων και επιθεωρήσεων που αναφέρονται στα άρθρα 123 και 126, ότι οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας συμμορφώνονται με τις απαιτήσεις σχετικά με τη φαρμακοεπαγρύπνηση που προβλέπονται στο παρόν τμήμα.
5. Ο Οργανισμός θεσπίζει τις αναγκαίες διαδικασίες για την αξιολόγηση πιθανών ανεπιθύμητων συμβάντων που του αναφέρονται σε σχέση με κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας, και προτείνει μέτρα διαχείρισης του κινδύνου στην Επιτροπή. Η Επιτροπή λαμβάνει τυχόν κατάλληλα μέτρα που αναφέρονται στα άρθρα 129, 130 και 134 σχετικά με τις άδειες κυκλοφορίας.
6. Η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, μπορεί ανά πάσα στιγμή να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει αντίγραφο του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει το εν λόγω αντίγραφο εντός επτά ημερών το αργότερο από την παραλαβή του αιτήματος.



Άρθρο 80

Μεταβίβαση καθηκόντων από αρμόδια αρχή

1. Μια αρμόδια αρχή μπορεί να μεταβιβάσει οποιοδήποτε από τα καθήκοντα που της έχουν ανατεθεί, όπως αναφέρονται στο άρθρο 79, στην αρμόδια αρχή άλλου κράτους μέλους, υπό την προϋπόθεση ότι αυτό συμφωνεί εγγράφως.
2. Η μεταβιβάζουσα αρμόδια αρχή πληροφορεί εγγράφως την Επιτροπή, τον Οργανισμό και τις άλλες αρμόδιες αρχές για τη μεταβίβαση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 και δημοσιοποιεί αυτές τις πληροφορίες.

Άρθρο 81

Διαδικασία διαχείρισης σημάτων

1. Οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας διενεργούν διαδικασία διαχείρισης σημάτων για τα κτηνιατρικά τους φάρμακα, εφόσον απαιτείται, λαμβάνοντας υπόψη τα στοιχεία για τις πωλήσεις και άλλα συναφή δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης τα οποία μπορεί λογικά να αναμένεται ότι γνωρίζουν και ενδέχεται να είναι χρήσιμα για την εν λόγω διαδικασία διαχείρισης σημάτων. Τα δεδομένα αυτά μπορούν να περιλαμβάνουν επιστημονικές πληροφορίες από την επιστημονική βιβλιογραφία.
2. Όταν η έκβαση της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων εντοπίζει αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή νέο κίνδυνο, οι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας ενημερώνουν σχετικά χωρίς καθυστέρηση και το αργότερο εντός 30 ημερών τις αρμόδιες αρχές ή τον Οργανισμό, κατά περίπτωση, και λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 77 παράγραφος 10.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταγράφει στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, τουλάχιστον σε ετήσια βάση, όλα τα αποτελέσματα και την έκβαση της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων, συμπεριλαμβανομένου πορίσματος σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου, και, κατά περίπτωση, παραπομπών σε σχετική επιστημονική βιβλιογραφία.

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 42 παράγραφος 2 στοιχείο γ), ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας καταχωρίζει στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης όλα τα αποτελέσματα και την έκβαση της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων, συμπεριλαμβανομένου πορίσματος σχετικά με τη σχέση οφέλους-κινδύνου, και, κατά περίπτωση, παραπομπών σε σχετική επιστημονική βιβλιογραφία με βάση τη συχνότητα που ορίζεται στην άδεια κυκλοφορίας.

3. Οι αρμόδιες αρχές και ο Οργανισμός μπορεί να αποφασίσουν να διενεργήσουν στοχευμένη διαδικασία διαχείρισης σημάτων για ένα συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο ή μια ομάδα κτηνιατρικών φαρμάκων.
4. Για τους σκοπούς της παραγράφου 3, ο Οργανισμός και η ομάδα συντονισμού επιμερίζονται τα καθήκοντα που αφορούν τη στοχευμένη διαδικασία διαχείρισης σημάτων και επιλέγουν από κοινού για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο ή ομάδα κτηνιατρικών φαρμάκων, μια αρμόδια αρχή ή τον Οργανισμό ως αρμόδιο για τη στοχευμένη αυτή διαδικασία διαχείρισης σημάτων («επικεφαλής αρχή»).

▼B

5. Κατά την επιλογή μιας επικεφαλής αρχής, ο Οργανισμός και η ομάδα συντονισμού λαμβάνουν υπόψη τον δίκαιο επιμερισμό των καθηκόντων και αποφεύγουν την αλληλεπικάλυψη εργασιών.

6. Όταν οι αρμόδιες αρχές ή η Επιτροπή, κατά περίπτωση, θεωρούν ότι απαιτείται περαιτέρω δράση, λαμβάνουν κατάλληλα μέτρα όπως προβλέπεται στα άρθρα 129, 130 και 134.

Τμήμα 6

Παραπομπή για λόγους ενωσιακού συμφέροντος*Άρθρο 82***Πεδίο εφαρμογής της παραπομπής για λόγους ενωσιακού συμφέροντος**

1. Σε περιπτώσεις όπου τίγονται τα συμφέροντα της Ένωσης, και ιδίως τα συμφέροντα της δημόσιας υγείας ή της υγείας των ζώων ή του περιβάλλοντος τα οποία σχετίζονται με την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, μία ή περισσότερες από τις αρμόδιες αρχές σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη ή η Επιτροπή μπορεί να παραπέμψει τους προβληματισμούς του στον Οργανισμό για την εφαρμογή της διαδικασίας που καθορίζεται στο άρθρο 83. Το θέμα που αποτελεί την αιτία του προβληματισμού προσδιορίζεται με σαφήνεια.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, η ενδιαφερόμενη αρμόδια αρχή ή η Επιτροπή ενημερώνει τα άλλα ενδιαφερόμενα μέρη αναλόγως.

3. Οι αρμόδιες αρχές στα κράτη μέλη και οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας διαβιβάζουν στον Οργανισμό, κατόπιν αιτήματός του, όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες που αφορούν την παραπομπή για λόγους ενωσιακού συμφέροντος.

4. Ο Οργανισμός μπορεί να περιορίσει την παραπομπή για λόγους ενωσιακού συμφέροντος σε συγκεκριμένα τμήματα των όρων της άδειας κυκλοφορίας.

*Άρθρο 83***Διαδικασία παραπομπής ενωσιακού συμφέροντος**

1. Ο Οργανισμός δημοσιεύει στον δικτυακό του τόπο την πληροφορία ότι υπήρξε παραπομπή σύμφωνα με το άρθρο 82 και καλεί τα ενδιαφερόμενα μέρη να υποβάλουν παρατηρήσεις.

2. Ο Οργανισμός καλεί την επιτροπή που αναφέρεται στο άρθρο 139 να εξετάσει το θέμα που αποτελεί αντικείμενο της παραπομπής. Η επιτροπή εκδίδει αιτιολογημένη γνώμη εντός 120 ημερών από την παραπομπή του εν λόγω θέματος σε αυτή. Η περίοδος αυτή μπορεί να παραταθεί από την επιτροπή για επιπλέον διάστημα έως 60 ημερών, λαμβανομένων υπόψη των απόψεων των ενδιαφερομένων κατόχων αδειών κυκλοφορίας.

3. Προτού εκδώσει τη γνώμη της, η επιτροπή παρέχει στους ενδιαφερόμενους κατόχους άδειας κυκλοφορίας τη δυνατότητα να υποβάλουν εξηγήσεις εντός συγκεκριμένης προθεσμίας. Η επιτροπή μπορεί να αναστέλλει την προθεσμία που αναφέρεται στην παράγραφο 2 ώστε να δοθεί η δυνατότητα στους ενδιαφερόμενους κατόχους άδειας κυκλοφορίας να προετοιμάσουν τις εξηγήσεις τους.

4. Για την εξέταση του θέματος, η επιτροπή ορίζει ένα από τα μέλη της ως εισηγητή. Η επιτροπή μπορεί να ορίζει ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες για να παρέχουν συμβουλές σε συγκεκριμένα ζητήματα. Κατά τον διορισμό αυτών των εμπειρογνομώνων, η επιτροπή καθορίζει τα καθήκοντά τους και προσδιορίζει προθεσμία για την εκπλήρωση των καθηκόντων τους.

▼ **B**

5. Εντός 15 ημερών από την έκδοσή της από την επιτροπή, ο Οργανισμός διαβιβάζει τη γνώμη της επιτροπής, στα κράτη μέλη, στην Επιτροπή, και στους ενδιαφερόμενους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας, μαζί με μια έκθεση αξιολόγησης ενός ή πλειόνων κτηνιατρικών φαρμάκων και τους λόγους που αιτιολογούν τα πορίσματά της.

6. Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης της επιτροπής, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να ειδοποιήσει εγγράφως τον Οργανισμό ότι προτίθεται να ζητήσει επανεξέταση της γνώμης. Στην περίπτωση αυτή, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας διαβιβάζει στον Οργανισμό τους λεπτομερείς λόγους του αιτήματός του για επανεξέταση εντός 60 ημερών από την παραλαβή της γνώμης.

7. Εντός 60 ημερών από την παραλαβή του αιτήματος που αναφέρεται στην παράγραφο 6, η επιτροπή επανεξετάζει τη γνώμη της. Η αιτιολόγηση του συναχθέντος πορίσματος επισυνάπτεται στην έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5.

*Άρθρο 84***Απόφαση μετά την παραπομπή για λόγους ενωσιακού συμφέροντος**

1. Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης που αναφέρεται στο άρθρο 83 παράγραφος 5 και με την επιφύλαξη των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 83 παράγραφοι 6 και 7, η Επιτροπή καταρτίζει σχέδιο απόφασης. Εάν το σχέδιο απόφασης δεν συμφωνεί με τη γνώμη του Οργανισμού, η Επιτροπή επισυνάπτει επίσης αναλυτική επεξήγηση των λόγων της ασυμφωνίας ως παράρτημα στο εν λόγω σχέδιο απόφασης.

2. Η Επιτροπή διαβιβάζει το σχέδιο απόφασης στα κράτη μέλη.

3. Η Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, λαμβάνει απόφαση σχετικά με την παραπομπή για λόγους ενωσιακού συμφέροντος. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2. Εκτός εάν ορίζεται διαφορετικά στην κοινοποίηση της παραπομπής σύμφωνα με το άρθρο 82, η απόφαση της Επιτροπής ισχύει για τα κτηνιατρικά φάρμακα που αφορά η παραπομπή.

4. Όταν τα κτηνιατρικά φάρμακα που αφορά η παραπομπή έχουν λάβει άδεια σύμφωνα με την εθνική διαδικασία, τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης ή την αποκεντρωμένη διαδικασία, η απόφαση της Επιτροπής που αναφέρεται στην παράγραφο 3 απευθύνεται σε όλα τα κράτη μέλη και κοινοποιείται στους ενδιαφερόμενους κατόχους της άδειας κυκλοφορίας για ενημέρωση.

5. Οι αρμόδιες αρχές και οι ενδιαφερόμενοι κάτοχοι άδειας κυκλοφορίας λαμβάνουν κάθε αναγκαίο μέτρο σε σχέση με τις άδειες κυκλοφορίας για τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα, ώστε να συμμορφωθούν με την απόφαση της Επιτροπής που αναφέρεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου, εντός 30 ημερών από την κοινοποίηση, εκτός εάν προβλέπεται διαφορετική προθεσμία στην εν λόγω απόφαση. Τα μέτρα αυτά περιλαμβάνουν, κατά περίπτωση, αίτημα στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει αίτηση για τροποποίηση που αναφέρεται στο άρθρο 62 παράγραφος 1.

6. Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας και τα οποία αφορά η παραπομπή, η απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 3 αποστέλλεται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και κοινοποιείται επίσης στα κράτη μέλη από την Επιτροπή.

7. Τα κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί σε εθνικό επίπεδο τα οποία υπόκεινται σε διαδικασία παραπομπής στο εξής μεταφέρονται σε διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης.



ΚΕΦΑΛΑΙΟ V

ΟΜΟΙΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Άρθρο 85

Ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα

1. Τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που πληρούν τους όρους που καθορίζονται στο άρθρο 86 καταχωρίζονται σύμφωνα με το άρθρο 87.
2. Τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που δεν πληρούν τους όρους που ορίζονται στο άρθρο 86 υπόκεινται στο άρθρο 5.

Άρθρο 86

Καταχώριση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Ένα ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο που πληροί όλους τους ακόλουθους όρους υπάγεται σε διαδικασία καταχώρισης:
 - α) η οδός χορήγησης του φαρμάκου έχει περιγραφεί από την *Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία* ή, εάν όχι, από τις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται επισήμως από τα κράτη μέλη·
 - β) έχει επαρκή βαθμό αραίωσης που εξασφαλίζει την ασφάλειά του και δεν περιέχει περισσότερο από ένα μέρος ανά 10 000 του μητρικού βάμματος·
 - γ) δεν έχει καμία θεραπευτική ένδειξη που αναγράφεται στην επισήμανσή του ή σε πληροφορία σχετική με αυτό.
2. Τα κράτη μέλη μπορούν να θεσπίζουν διαδικασίες για την καταχώριση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων πέραν εκείνων που ορίζονται στο παρόν κεφάλαιο.

Άρθρο 87

Αίτηση και διαδικασία για την καταχώριση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Στην αίτηση για την καταχώριση ενός ομοιοπαθητικού κτηνιατρικού φαρμάκου περιλαμβάνονται τα ακόλουθα έγγραφα:
 - α) επιστημονική ονομασία της ή των ομοιοπαθητικών πηγών, ή οποιαδήποτε άλλη ονομασία τους περιέχεται σε μια φαρμακοποιία, με ένδειξη της οδού χορήγησης, της φαρμακοτεχνικής μορφής και του βαθμού αραίωσης προς καταχώριση·
 - β) φάκελος που περιγράφει τη λήψη και τον έλεγχο της ή των ομοιοπαθητικών πηγών και αιτιολογεί την ομοιοπαθητική τους χρήση, με βάση τη δέουσα βιβλιογραφία· στην περίπτωση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν βιολογικές ουσίες, περιγραφή των μέτρων που έχουν ληφθεί για την εξασφάλιση της απουσίας παθογόνων παραγόντων·
 - γ) φάκελος παρασκευής και ελέγχου για κάθε φαρμακοτεχνική μορφή και περιγραφή των μεθόδων αραίωσης και ενδυνάμωσης·
 - δ) η άδεια παρασκευής των συγκεκριμένων ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων·

▼B

- ε) αντίγραφο των καταχωρίσεων που έχουν ληφθεί για τα ίδια ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα σε άλλα κράτη μέλη·
- στ) το κείμενο που θα περιλαμβάνεται στο φύλλο οδηγιών χρήσης στην εξωτερική και στη στοιχειώδη συσκευασία των προς καταχώριση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων·
- ζ) στοιχεία σταθερότητας του ομοιοπαθητικού κτηνιατρικού φαρμάκου·
- η) στην περίπτωση ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για είδη ζώων παραγωγής τροφίμων, οι δραστικές ουσίες είναι οι φαρμακολογικώς δραστικές ουσίες που επιτρέπονται βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και κάθε πράξης που έχει εκδοθεί βάσει αυτού.
2. Η ειδική απλοποιημένη αίτηση καταχώρισης μπορεί να καλύπτει μια σειρά ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων της ίδιας φαρμακοτεχνικής μορφής και τα οποία λαμβάνονται από την ή τις ίδιες ομοιοπαθητικές πηγές.
3. Η αρμόδια αρχή μπορεί να καθορίζει τους όρους υπό τους οποίους το καταχωρισμένο ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο μπορεί να διατίθεται.
4. Η διαδικασία καταχώρισης ενός ομοιοπαθητικού κτηνιατρικού φαρμάκου ολοκληρώνεται εντός 90 ημερών από την υποβολή έγκυρης αίτησης.
5. Ο κάτοχος καταχώρισης ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων υπόκειται στις ίδιες υποχρεώσεις με τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 2 παράγραφος 5.
6. Καταχώριση για ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο χορηγείται μόνο σε αιτούντα εγκατεστημένο στην Ένωση. Η απαίτηση εγκατάστασης στην Ένωση εφαρμόζεται επίσης στους κατόχους καταχώρισης.

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ VI***ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ, ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΚΑΙ ΕΞΑΓΩΓΗ***Άρθρο 88***Άδειες παρασκευής**

1. Άδεια παρασκευής απαιτείται για τη διεξαγωγή οποιασδήποτε από τις ακόλουθες δραστηριότητες:
- α) παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων, ακόμη και αν προορίζονται μόνο για εξαγωγή·
- β) συμμετοχή σε οποιοδήποτε τμήμα της διαδικασίας για την παρασκευή ενός κτηνιατρικού φαρμάκου ή για να φτάσει ένα κτηνιατρικό φάρμακο στην τελική του μορφή, συμπεριλαμβανομένης της συμμετοχής στην επεξεργασία, τη συναρμολόγηση, τη συσκευασία και την επανασυσκευασία, την επισήμανση και την επανεπισήμανση, την αποθήκευση, την αποστείρωση, τον έλεγχο ή την κυκλοφορία του για τη διάθεση ως τμήμα της διαδικασίας αυτής ή
- γ) εισαγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων.
2. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 1 του παρόντος άρθρου, τα κράτη μέλη μπορούν να αποφασίσουν ότι δεν απαιτείται άδεια παρασκευής για την παρασκευή, κατάτμηση, αλλαγή συσκευασίας ή παρουσίασης κτηνιατρικών φαρμάκων, όταν οι εργασίες αυτές εκτελούνται με μοναδικό σκοπό την απευθείας διάθεση στο κοινό σύμφωνα με τα άρθρα 103 και 104.

▼ B

3. Σε περίπτωση εφαρμογής της παραγράφου 2, το φύλλο οδηγιών χρήσης παρέχεται με κάθε διαχωρισμένο μέρος και αναφέρονται με σαφήνεια ο αριθμός της παρτίδας και η ημερομηνία λήξης.
4. Οι αρμόδιες αρχές καταχωρίζουν τις άδειες παρασκευής που χορηγούν στη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης που δημιουργείται σύμφωνα με το άρθρο 91.
5. Οι άδειες παρασκευής ισχύουν σε ολόκληρη την Ένωση.

*Άρθρο 89***Αίτηση για τη χορήγηση άδειας παρασκευής**

1. Αίτηση άδειας παρασκευής υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους όπου βρίσκεται η μονάδα παρασκευής.
2. Η αίτηση για άδεια παρασκευής περιέχει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:
 - α) κτηνιατρικά φάρμακα που θα παρασκευάζονται ή θα εισάγονται·
 - β) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση ή καταστατική έδρα του αιτούντος·
 - γ) φαρμακοτεχνικές μορφές που θα παράγονται ή θα εισάγονται·
 - δ) στοιχεία σχετικά με τη μονάδα παρασκευής στην οποία θα παρασκευάζονται ή θα εισάγονται τα κτηνιατρικά φάρμακα·
 - ε) δήλωση ότι ο αιτών πληροί τις απαιτήσεις που ορίζονται στα άρθρα 93 και 97.

*Άρθρο 90***Διαδικασία για χορήγηση αδειών παρασκευής**

1. Πριν από τη χορήγηση άδειας παρασκευής, η αρμόδια αρχή διενεργεί επιθεώρηση στη μονάδα παρασκευής.
2. Η αρμόδια αρχή μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα να υποβάλει περαιτέρω πληροφορίες εκτός από εκείνες που παρέχονται στην αίτηση σύμφωνα με το άρθρο 89. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, αναστέλλεται ή ανακαλείται η προθεσμία που προβλέπεται στην παράγραφο 4 του παρόντος άρθρου μέχρις ότου ο αιτών υποβάλει τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.
3. Η άδεια παρασκευής ισχύει μόνο για τη μονάδα παρασκευής και τις φαρμακοτεχνικές μορφές που ορίζονται στην αίτηση που αναφέρεται στο άρθρο 89.
4. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν διαδικασίες για τη χορήγηση ή μη αδειών παρασκευής. Οι διαδικασίες αυτές δεν υπερβαίνουν τις 90 ημέρες από την παραλαβή από την αρμόδια αρχή της αίτησης για άδεια παρασκευής.
5. Η άδεια παρασκευής μπορεί να χορηγείται υπό όρους, με την προϋπόθεση ο αιτών να λάβει μέτρα ή να εφαρμόσει ειδικές διαδικασίες εντός συγκεκριμένης προθεσμίας. Η υπό όρους χορηγούμενη άδεια παρασκευής αναστέλλεται ή ανακαλείται σε περίπτωση μη εκπλήρωσης αυτών των απαιτήσεων.

*Άρθρο 91***Βάση δεδομένων σχετικά με την παρασκευή και τη χονδρική πώληση**

1. Ο Οργανισμός δημιουργεί και τηρεί ενωσιακή βάση δεδομένων σχετικά με την παρασκευή, εισαγωγή και χονδρική πώληση («βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης»).
2. Η βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης περιλαμβάνει πληροφορίες σχετικά με τη χορήγηση, την αναστολή ή την ανάκληση από τις αρμόδιες αρχές οιασδήποτε άδειας παρασκευής, άδειας χονδρικής πώλησης, πιστοποιητικών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, και τις καταχωρίσεις των παρασκευαστών, των εισαγωγέων και των διανομέων δραστικών ουσιών.
3. Οι αρμόδιες αρχές καταχωρίζουν στη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης πληροφορίες σχετικά με τις άδειες παρασκευής και χονδρικής πώλησης και τα πιστοποιητικά που χορηγούνται σύμφωνα με τα άρθρα 90, 94 και 100 μαζί με πληροφορίες για τους εισαγωγείς, παρασκευαστές και διανομείς δραστικών ουσιών που έχουν καταχωρισθεί σύμφωνα με το άρθρο 95.
4. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, συντάσσει λειτουργικές προδιαγραφές, συμπεριλαμβανομένου του μορφότυπου για την ηλεκτρονική υποβολή δεδομένων, για τη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης.
5. Ο Οργανισμός εξασφαλίζει ότι οι πληροφορίες που υποβάλλονται στη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης αντιπαραβάλλονται και καθίστανται προσβάσιμες και ότι γίνεται ανταλλαγή πληροφοριών.
6. Οι αρμόδιες αρχές έχουν πλήρη πρόσβαση στη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης.
7. Το ευρύ κοινό έχει πρόσβαση στις πληροφορίες της βάσης δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης, χωρίς δυνατότητα μεταβολής των πληροφοριών που περιλαμβάνει.

*Άρθρο 92***Τροποποιήσεις των αδειών παρασκευής κατόπιν αιτήματος**

1. Όταν ο κάτοχος μιας άδειας παρασκευής υποβάλλει αίτηση για τροποποίηση αυτής της άδειας, η διαδικασία για την εξέταση του αιτήματος αυτού δεν υπερβαίνει τις 30 ημέρες από την ημέρα παραλαβής του αιτήματος από την αρμόδια αρχή. Σε αιτιολογημένες περιπτώσεις, μεταξύ άλλων όταν απαιτείται επιθεώρηση, η προθεσμία αυτή μπορεί να παρατείνεται από την αρμόδια αρχή έως 90 ημέρες.
2. Η αίτηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 περιλαμβάνει περιγραφή της ζητούμενης μεταβολής.
3. Εντός της περιόδου που προβλέπεται στην παράγραφο 1, η αρμόδια αρχή μπορεί να απαιτήσει από τον κάτοχο της άδειας παρασκευής να προσκομίσει συμπληρωματικές πληροφορίες εντός συγκεκριμένης προθεσμίας και μπορεί να αποφασίσει να διενεργήσει επιθεώρηση. Η διαδικασία αναστέλλεται μέχρι να υποβληθούν οι συμπληρωματικές πληροφορίες.
4. Η αρμόδια αρχή αξιολογεί την αίτηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας παρασκευής για το αποτέλεσμα της αξιολόγησης και, ανάλογα με την περίπτωση, τροποποιεί την άδεια παρασκευής και επικαιροποιεί, ανάλογα με την περίπτωση, τη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης.



Άρθρο 93

Υποχρεώσεις του κατόχου άδειας παρασκευής

1. Ο κάτοχος μιας άδειας παρασκευής οφείλει:
 - α) να διαθέτει κατάλληλους και επαρκείς χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και εγκαταστάσεις δοκιμών για τις δραστηριότητες που προσδιορίζονται στην άδεια παρασκευής του·
 - β) να διαθέτει τουλάχιστον ένα ειδικευμένο πρόσωπο υπεύθυνο που αναφέρεται στο άρθρο 97 και να εξασφαλίζει ότι το ειδικευμένο πρόσωπο ενεργεί σύμφωνα με το εν λόγω άρθρο·
 - γ) να φροντίζει ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 97 να μπορεί να εκπληρώνει την αποστολή του, παρέχοντας ειδικότερα πρόσβαση στα αναγκαία έγγραφα και χώρους και θέτοντας στη διάθεσή του όλο τον αναγκαίο τεχνικό εξοπλισμό και εγκαταστάσεις δοκιμών·
 - δ) να αποστέλλει προειδοποίηση τουλάχιστον 30 ημερών στην αρμόδια αρχή πριν από την αντικατάσταση του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 97, ή, εάν η προειδοποίηση δεν είναι δυνατή επειδή η αντικατάσταση είναι απρόβλεπτη, να ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή·
 - ε) να διαθέτει προσωπικό το οποίο ανταποκρίνεται στις νόμιμες προϋποθέσεις που προβλέπονται από το σχετικό κράτος μέλος, από την άποψη τόσο της παρασκευής, όσο και των ελέγχων·
 - στ) να επιτρέπει, οποτεδήποτε, στους εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής την πρόσβαση στις εγκαταστάσεις του·
 - ζ) να τηρεί αναλυτικό μητρώο όλων των κτηνιατρικών φαρμάκων που παρέχει ο κάτοχος άδειας παρασκευής, σύμφωνα με το άρθρο 96, και να τηρεί δείγματα κάθε παρτίδας·
 - η) να διαθέτει κτηνιατρικά φάρμακα μόνο σε χονδρεμπόρους κτηνιατρικών φαρμάκων·
 - θ) να ενημερώνει την αρμόδια αρχή και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας αμέσως εάν ο κάτοχος άδειας παρασκευής λάβει πληροφορία ότι κτηνιατρικά φάρμακα που εμπίπτουν στο πεδίο της άδειας παρασκευής που διαθέτει είναι, ή υπάρχει η υπόνοια ότι είναι, ψευδεπίγραφα, ανεξάρτητα από το εάν αυτά τα κτηνιατρικά φάρμακα είχαν διανεμηθεί στη νόμιμη αλυσίδα εφοδιασμού ή με παράνομα μέσα, περιλαμβανομένης της παράνομης πώλησης μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας·
 - ι) να τηρεί την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα και να χρησιμοποιεί ως αρχικά υλικά μόνο δραστικές ουσίες που έχουν παρασκευασθεί σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τις δραστικές ουσίες και διανεμηθεί σύμφωνα με τις πρακτικές ορθής διανομής για δραστικές ουσίες·
 - ια) να επαληθεύει ότι κάθε παρασκευαστής, διανομέας και εισαγωγέας εντός της Ένωσης από τον οποίο ο κάτοχος της άδειας παρασκευής λαμβάνει δραστικές ουσίες είναι καταχωρισμένος στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο ο παρασκευαστής, διανομέας και εισαγωγέας είναι εγκατεστημένος, σύμφωνα με το άρθρο 95·
 - ιβ) να διενεργεί ελέγχους βάσει αξιολόγησης κινδύνου για τους παρασκευαστές, διανομείς και εισαγωγείς από τους οποίους ο κάτοχος της άδειας παρασκευής λαμβάνει δραστικές ουσίες.

▼B

2. Η Επιτροπή εκδίδει, με εκτελεστικές πράξεις, μέτρα σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά που αναφέρονται στην παράγραφο 1 στοιχείο ι) του παρόντος άρθρου. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

*Άρθρο 94***Πιστοποιητικά ορθής παρασκευαστικής πρακτικής**

1. Εντός 90 ημερών από την επιθεώρηση, η αρμόδια αρχή εκδίδει πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής του παρασκευαστή για την οικεία μονάδα παρασκευής εάν η επιθεώρηση καταλήξει στο συμπέρασμα ότι ο εν λόγω παρασκευαστής συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις που ορίζονται στον παρόντα κανονισμό και με την εκτελεστική πράξη που αναφέρεται στο άρθρο 93 παράγραφος 2.

2. Αν από την επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου προκύψει ότι ο παρασκευαστής δεν τηρεί την ορθή παρασκευαστική πρακτική, η πληροφορία αυτή καταχωρίζεται στη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης που προβλέπεται στην παράγραφο 91.

3. Τα πορίσματα που συνάγονται μετά από επιθεώρηση παρασκευαστή ισχύουν σε ολόκληρη την Ένωση.

4. Με την επιφύλαξη τυχόν ρυθμίσεων μεταξύ της Ένωσης και τρίτης χώρας, μια αρμόδια αρχή, η Επιτροπή ή ο Οργανισμός μπορούν να ζητούν από έναν παρασκευαστή εγκατεστημένο σε τρίτη χώρα να υποβληθεί στην επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

5. Οι εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμάκων διασφαλίζουν, προτού τα προϊόντα αυτά διατεθούν στην Ένωση, ότι ο παρασκευαστής που είναι εγκατεστημένος σε τρίτη χώρα διαθέτει πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής που έχει εκδοθεί από αρμόδια αρχή, ή ότι υπάρχει ισοδύναμη βεβαίωση σε περίπτωση που η τρίτη χώρα είναι συμβαλλόμενο μέρος συμφωνίας που έχει συναφθεί μεταξύ της Ένωσης και της τρίτης χώρας.

*Άρθρο 95***Εισαγωγείς, παρασκευαστές και διανομείς δραστικών ουσιών εγκατεστημένοι στην Ένωση**

1. Οι εισαγωγείς, παρασκευαστές και διανομείς δραστικών ουσιών που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα οι οποίοι είναι εγκατεστημένοι στην Ένωση, καταχωρίζουν τη δραστηριότητά τους στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένοι και συμμορφώνονται με την ορθή παρασκευαστική πρακτική ή την ορθή πρακτική διανομής, κατά περίπτωση.

2. Το έντυπο καταχώρισης της δραστηριότητας στην αρμόδια αρχή περιλαμβάνει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:

- α) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση ή καταστατική έδρα,
- β) τις δραστικές ουσίες που πρόκειται να εισαχθούν, να παρασκευασθούν ή να διανεμηθούν,
- γ) στοιχεία σχετικά με τις εγκαταστάσεις και τον τεχνικό εξοπλισμό.

▼B

3. Οι εισαγωγείς, παρασκευαστές και διανομείς δραστικών ουσιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1 υποβάλλουν το έντυπο καταχώρισης στην αρμόδια αρχή τουλάχιστον 60 ημέρες πριν από την προβλεπόμενη έναρξη της δραστηριότητάς τους. Οι εισαγωγείς, παρασκευαστές και διανομείς δραστικών ουσιών που δραστηριοποιούνται πριν από την 28η Ιανουαρίου 2022 υποβάλλουν το έντυπο καταχώρισης στην αρμόδια αρχή από την 29η Μαρτίου 2022.
4. Η αρμόδια αρχή μπορεί, βάσει αξιολόγησης κινδύνου, να αποφασίσει να διενεργήσει επιθεώρηση. Σε περίπτωση που η αρμόδια αρχή γνωστοποιήσει στον αιτούντα εντός 60 ημερών από την παραλαβή του εντύπου καταχώρισης ότι θα διενεργηθεί επιθεώρηση, η δραστηριότητα δεν αρχίζει προτού η αρμόδια αρχή ενημερώσει ότι είναι δυνατή η έναρξη της δραστηριότητας. Στην περίπτωση αυτή, η αρμόδια αρχή διενεργεί την επιθεώρηση και κοινοποιεί στους εισαγωγείς, παρασκευαστές και διανομείς δραστικών ουσιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1 τα αποτελέσματα της επιθεώρησης εντός 60 ημερών από την κοινοποίηση της πρόθεσής της να διενεργήσει την επιθεώρηση. Εάν, εντός 60 ημερών από την παραλαβή του εντύπου καταχώρισης, η αρμόδια αρχή δεν έχει ενημερώσει ότι θα διενεργηθεί επιθεώρηση, η δραστηριότητα μπορεί να αρχίσει.
5. Οι εισαγωγείς, παρασκευαστές και διανομείς δραστικών ουσιών που αναφέρονται στην παράγραφο 1 κοινοποιούν στην αρμόδια αρχή ετησίως τις αλλαγές που έχουν πραγματοποιηθεί σε σχέση με τις πληροφορίες που παρέχονται στο έντυπο καταχώρισης. Οιοσδήποτε αλλαγές ενδέχεται να επηρεάσουν την ποιότητα ή την ασφάλεια των δραστικών ουσιών που παρασκευάζονται, εισάγονται ή διανέμονται κοινοποιούνται αμέσως.
6. Οι αρμόδιες αρχές εισάγουν τις πληροφορίες που παρέχονται σύμφωνα με την παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου και με το άρθρο 132 στη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης που αναφέρεται στο άρθρο 91.
7. Το παρόν άρθρο ισχύει υπό την επιφύλαξη του άρθρου 94.
8. Η Επιτροπή εκδίδει, με εκτελεστικές πράξεις, μέτρα σχετικά με την ορθή πρακτική διανομής για τις δραστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται ως αρχικά υλικά σε κτηνιατρικά φάρμακα. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

*Άρθρο 96***Τήρηση μητρώου**

1. Ο κάτοχος άδειας παρασκευής καταχωρίζει τις ακόλουθες πληροφορίες σχετικά με όλα τα κτηνιατρικά φάρμακα που διαθέτει:
- α) ημερομηνία της συναλλαγής·
 - β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου, και αριθμό άδειας κυκλοφορίας, κατά περίπτωση, καθώς και φαρμακοτεχνική μορφή και περιεκτικότητα, κατά περίπτωση·
 - γ) διατεθείσα ποσότητα·
 - δ) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση ή καταστατική έδρα του παραλήπτη·
 - ε) αριθμό παρτίδας·
 - στ) ημερομηνία λήξης.

▼ B

2. Τα αρχεία που αναφέρονται στην παράγραφο 1 είναι διαθέσιμα για επιθεώρηση από τις αρμόδιες αρχές επί ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας ή τουλάχιστον πέντε έτη από την τήρηση των αρχείων, ανάλογα με το ποιο διάστημα είναι μεγαλύτερο.

*Άρθρο 97***Ειδικευμένο άτομο υπεύθυνο για την παρασκευή και την έγκριση παρτίδων**

1. Ο κάτοχος άδειας παρασκευής έχει μονίμως στη διάθεσή του τις υπηρεσίες ενός τουλάχιστον ειδικευμένου ατόμου το οποίο ανταποκρίνεται στους όρους που προβλέπονται στο παρόν άρθρο και είναι υπεύθυνο, ιδίως, για την εκπλήρωση των καθηκόντων που ορίζονται στο παρόν άρθρο.

2. Το ειδικευμένο άτομο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 είναι κάτοχος πανεπιστημιακού τίτλου σε έναν ή περισσότερους από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και φαρμακευτική τεχνολογία, ή βιολογία.

3. Το ειδικευμένο άτομο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 έχει αποκτήσει πρακτική εμπειρία επί δύο τουλάχιστον χρόνια, σε μια ή περισσότερες επιχειρήσεις που έχουν άδεια παρασκευής, σε δραστηριότητες ποιοτικής ανάλυσης των φαρμάκων, ποσοτικής ανάλυσης δραστικών ουσιών, καθώς και στις δοκιμές που είναι απαραίτητες για τη διασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων.

Η διάρκεια της πρακτικής εμπειρίας που αναφέρεται το πρώτο εδάφιο μπορεί να μειωθεί κατά ένα έτος εφόσον ο πανεπιστημιακός εκπαιδευτικός κύκλος διαρκεί πέντε τουλάχιστον έτη, και κατά ενάμισι έτος, εφόσον ο πανεπιστημιακός εκπαιδευτικός κύκλος διαρκεί έξι τουλάχιστον έτη.

4. Ο κάτοχος άδειας παρασκευής, εάν είναι φυσικό πρόσωπο, μπορεί να αναλάβει την ευθύνη που προβλέπεται στην παράγραφο 1, εάν πληροί προσωπικά τους όρους που προβλέπονται στις παραγράφους 2 και 3.

5. Η αρμόδια αρχή μπορεί να θεσπίζει κατάλληλες διοικητικές διαδικασίες για να επαληθεύει κατά πόσον ένα ειδικευμένο άτομο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 πληροί τους όρους που αναφέρονται στις παραγράφους 2 και 3.

6. Το ειδικευμένο άτομο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 εξασφαλίζει ότι κάθε παρτίδα των κτηνιατρικών φαρμάκων παράγεται σύμφωνα με την ορθή παρασκευαστική πρακτική και υποβάλλεται σε δοκιμές σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας. Το εν λόγω ειδικευμένο άτομο συντάσσει έκθεση ελέγχου προς τον σκοπό αυτό. Οι εν λόγω εκθέσεις ελέγχου ισχύουν σε ολόκληρη την Ένωση.

7. Σε περίπτωση εισαγωγής κτηνιατρικών φαρμάκων, το ειδικευμένο άτομο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 εξασφαλίζει ότι κάθε εισαγόμενη παρτίδα παρασκευής έχει υποβληθεί εντός της Ένωσης σε πλήρη ποιοτική και ποσοτική ανάλυση τουλάχιστον όλων των δραστικών ουσιών, καθώς και σε όλες τις άλλες δοκιμές που είναι αναγκαίες για τη διασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων, σύμφωνα με τις απαιτήσεις της άδειας κυκλοφορίας και ότι η παραχθείσα παρτίδα είναι σύμφωνη με την ορθή παρασκευαστική πρακτική.

▼B

8. Το ειδικευμένο άτομο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 τηρεί μητρώο για κάθε παρτίδα παρασκευής που εγκρίνεται. Το μητρώο αυτό ενημερώνεται ανάλογα με τις πραγματοποιούμενες εργασίες και παραμένει στη διάθεση της αρμόδιας αρχής επί ένα έτος μετά την ημερομηνία λήξης της παρτίδας ή επί πέντε έτη τουλάχιστον από την τήρηση μητρώου, ανάλογα με το ποιο διάστημα είναι μεγαλύτερο.

9. Σε περίπτωση εξαγωγής κτηνιατρικών φαρμάκων που παράγονται στην Ένωση και εν συνεχεία επανεισαγωγής τους από τρίτη χώρα στην Ένωση, εφαρμόζεται η παράγραφος 6.

10. Σε περίπτωση εισαγωγής κτηνιατρικών φαρμάκων από τρίτες χώρες με τις οποίες η Ένωση έχει προβεί σε ρυθμίσεις σχετικά με την εφαρμογή προτύπων ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμων με εκείνα που ορίζονται σύμφωνα με το άρθρο 93 παράγραφος 2 και όταν αποδεικνύεται ότι έχουν διενεργηθεί στη χώρα εξαγωγής οι δοκιμές που αναφέρονται στην παράγραφο 6 του παρόντος άρθρου, το ειδικευμένο άτομο μπορεί να συντάξει την έκθεση ελέγχου που αναφέρεται στην παράγραφο 6 του παρόντος άρθρου χωρίς τη διενέργεια των αναγκαίων δοκιμών που αναφέρονται στην παράγραφο 7 του παρόντος άρθρου, εκτός εάν η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους εισαγωγής λάβει διαφορετική απόφαση.

*Άρθρο 98***Πιστοποιητικά κτηνιατρικών φαρμάκων**

1. Κατόπιν αιτήματος παρασκευαστή ή εξαγωγέα κτηνιατρικών φαρμάκων ή των αρχών μιας τρίτης χώρας εισαγωγής, η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός πιστοποιεί ότι:

- α) ο παρασκευαστής έχει άδεια παρασκευής·
- β) ο παρασκευαστής διαθέτει πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής, όπως προβλέπεται στο άρθρο 94· ή
- γ) το εν λόγω κτηνιατρικό φάρμακο έχει λάβει άδεια κυκλοφορίας στο εν λόγω κράτος μέλος, ή, σε περίπτωση αιτήματος προς τον Οργανισμό, ότι έχει χορηγηθεί κεντρική άδεια κυκλοφορίας.

2. Κατά την έκδοση των πιστοποιητικών αυτών, η αρμόδια αρχή ή ο Οργανισμός, κατά περίπτωση, λαμβάνει υπόψη τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις όσον αφορά το περιεχόμενο και τη μορφή των εν λόγω πιστοποιητικών.

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ VII***ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΧΡΗΣΗ****Τμήμα 1****Χονδρική πώληση***Άρθρο 99***Άδειες χονδρικής πώλησης**

1. Η χονδρική πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων υπόκειται στην κατοχή άδειας χονδρικής πώλησης.

2. Οι κάτοχοι άδειας χονδρικής πώλησης είναι εγκατεστημένοι στην Ένωση.

▼B

3. Οι άδειες χονδρικής πώλησης ισχύουν σε ολόκληρη την Ένωση.
4. Τα κράτη μέλη μπορούν να αποφασίζουν ότι η διάθεση μικρών ποσοτήτων κτηνιατρικών φαρμάκων από έναν έμπορο λιανικής πώλησης σε άλλον στο ίδιο κράτος μέλος δεν υπόκειται στην απαίτηση κατοχής άδειας χονδρικής πώλησης.
5. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1, ο κάτοχος άδειας παρασκευής δεν απαιτείται να είναι κάτοχος άδειας χονδρικής πώλησης για τα κτηνιατρικά φάρμακα που καλύπτονται από την άδεια παρασκευής.
6. Η Επιτροπή εκδίδει, με εκτελεστικές πράξεις, μέτρα σχετικά με την ορθή πρακτική διανομής για τα κτηνιατρικά φάρμακα. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

*Άρθρο 100***Εφαρμογή και διαδικασία για άδειες χονδρικής πώλησης**

1. Μια αίτηση για άδεια χονδρικής πώλησης υποβάλλεται στην αρμόδια αρχή στο κράτος μέλος στο οποίο στο οποίο βρίσκεται η μονάδα ή οι μονάδες του εμπόρου χονδρικής πώλησης.
2. Ο αιτών αποδεικνύει στην αίτηση ότι πληροί τις ακόλουθες απαιτήσεις:
 - α) ο αιτών διαθέτει τεχνικά καταρτισμένο προσωπικό και ιδίως τουλάχιστον ένα πρόσωπο που έχει οριστεί ως υπεύθυνος το οποίο πληροί τους όρους που προβλέπονται στο εθνικό δίκαιο·
 - β) ο αιτών διαθέτει κατάλληλες και επαρκείς εγκαταστάσεις που ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις για τη διατήρηση και τον χειρισμό των κτηνιατρικών φαρμάκων τις οποίες προβλέπει το σχετικό κράτος μέλος·
 - γ) ο αιτών διαθέτει σχέδιο έκτακτης ανάγκης το οποίο διασφαλίζει την αποτελεσματική εφαρμογή τυχόν απόσυρσης ή ανάκλησης από την αγορά που επιβάλλουν οι αρμόδιες αρχές ή η Επιτροπή ή η οποία πραγματοποιείται σε συνεργασία με τον παρασκευαστή ή τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου·
 - δ) ο αιτών διαθέτει κατάλληλο σύστημα τήρησης μητρώου το οποίο εξασφαλίζει τη συμμόρφωση με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 101·
 - ε) ο αιτών διαθέτει δήλωση ότι πληροί τις απαιτήσεις που αναφέρονται στο άρθρο 101.
3. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν διαδικασίες για τη χορήγηση, άρνηση, αναστολή, ανάκληση ή μεταβολή αδειών χονδρικής πώλησης.
4. Οι διαδικασίες που αναφέρονται στην παράγραφο 3 δεν υπερβαίνουν τις 90 ημέρες, προθεσμία που αρχίζει, κατά περίπτωση, από την ημέρα παραλαβής από την αρμόδια αρχή αίτησης σύμφωνα με το εθνικό δίκαιο.
5. Η αρμόδια αρχή:
 - α) ενημερώνει τον αιτούντα σχετικά με το αποτέλεσμα της αξιολόγησης,

▼ B

- β) χορηγεί, αρνείται ή μεταβάλλει την άδεια χονδρικής πώλησης και
- γ) μεταφορτώνει τα σχετικά στοιχεία της άδειας στη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης που αναφέρεται στο άρθρο 91.

*Άρθρο 101***Υποχρεώσεις των εμπόρων χονδρικής πώλησης**

1. Οι έμποροι χονδρικής πώλησης λαμβάνουν κτηνιατρικά φάρμακα μόνον από κατόχους άδειας παρασκευής ή από άλλους κατόχους άδειας χονδρικής πώλησης.
2. Οι έμποροι χονδρικής πώλησης διαθέτουν κτηνιατρικά φάρμακα μόνο σε πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται η άσκηση δραστηριοτήτων λιανικής πώλησης σε ένα κράτος μέλος σύμφωνα με το άρθρο 103 παράγραφος 1, σε άλλους εμπόρους χονδρικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμάκων και σε άλλα πρόσωπα ή φορείς σύμφωνα με το εθνικό δίκαιο.
3. Ο κάτοχος άδειας χονδρικής πώλησης έχει μονίμως στη διάθεσή του τις υπηρεσίες τουλάχιστον ενός προσώπου υπεύθυνου για τη χονδρική πώληση.
4. Οι έμποροι χονδρικής πώλησης, εντός των ορίων της ευθύνης τους, διασφαλίζουν τον κατάλληλο και συνεχή εφοδιασμό με το κτηνιατρικό φάρμακο των προσώπων στα οποία επιτρέπεται να το διαθέτουν σύμφωνα με το άρθρο 103 παράγραφος 1, έτσι ώστε να καλύπτονται οι ανάγκες για την υγεία των ζώων στο σχετικό κράτος μέλος.
5. Ο έμπορος χονδρικής πώλησης συμμορφώνεται με την ορθή πρακτική διανομής των κτηνιατρικών φαρμάκων, όπως αναφέρεται στο άρθρο 99 παράγραφος 6.
6. Οι έμποροι χονδρικής πώλησης ενημερώνουν αμέσως την αρμόδια αρχή και, όπου είναι σκόπιμο, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα που παραλαμβάνουν ή τα οποία τους προσφέρονται τα οποία εντοπίζουν ότι είναι ψευδεπίγραφα ή εικάζουν ότι είναι ψευδεπίγραφα.
7. Ο έμπορος χονδρικής πώλησης τηρεί λεπτομερές μητρώο τουλάχιστον με τα ακόλουθα στοιχεία για κάθε συναλλαγή:
 - α) ημερομηνία της συναλλαγής·
 - β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων, κατά περίπτωση, της φαρμακοτεχνικής μορφής και της περιεκτικότητας·
 - γ) αριθμό παρτίδας·
 - δ) ημερομηνία λήξης του κτηνιατρικού φαρμάκου·
 - ε) ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε, με αναφορά του μεγέθους συσκευασίας και του αριθμού συσκευασιών·

▼B

στ) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση ή καταστατική έδρα του προμηθευτή σε περίπτωση αγοράς ή του παραλήπτη σε περίπτωση πώλησης.

8. Τουλάχιστον μία φορά κάθε χρόνο, ο κάτοχος της άδειας χονδρικής πώλησης διενεργεί λεπτομερή έλεγχο του αποθέματος και συγκρίνει τον κατάλογο εισόδου και εξόδου κτηνιατρικών φαρμάκων με το υπάρχον απόθεμα κτηνιατρικών φαρμάκων. Για οποιαδήποτε διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση. Το μητρώο παραμένει στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς έλεγχο επί πέντε έτη.

*Άρθρο 102***Παράλληλη εμπορία κτηνιατρικών φαρμάκων**

1. Για τους σκοπούς της παράλληλης εμπορίας κτηνιατρικών φαρμάκων, ο έμπορος χονδρικής πώλησης διασφαλίζει ότι το κτηνιατρικό φάρμακο που προτίθεται να προμηθευθεί από κράτος μέλος («κράτος μέλος προέλευσης») και να διανείμει σε άλλο κράτος μέλος («κράτος μέλος προορισμού») έχει κοινή προέλευση με το κτηνιατρικό φάρμακο που έχει ήδη εγκριθεί στο κράτος μέλος προορισμού. Τα κτηνιατρικά φάρμακα θεωρείται ότι έχουν κοινή προέλευση εφόσον πληρούν όλες τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες και έκδοχα·
- β) έχουν την ίδια φαρμακοτεχνική μορφή·
- γ) έχουν τις ίδιες κλινικές πληροφορίες και, κατά περίπτωση, τον ίδιο χρόνο αναμονής· και
- δ) έχουν παρασκευασθεί από τον ίδιο παρασκευαστή ή από παρασκευαστή που εργάζεται βάσει αδείας σύμφωνα με την ίδια σύνθεση.

2. Το κτηνιατρικό φάρμακο που προέρχεται από κράτος μέλος προέλευσης συμμορφώνεται με την επισήμανση και τις γλωσσικές απαιτήσεις του κράτους μέλους προορισμού.

3. Οι αρμόδιες αρχές θεσπίζουν διοικητικές διαδικασίες για την παράλληλη εμπορία κτηνιατρικών φαρμάκων και διοικητική διαδικασία για την έγκριση της αίτησης για παράλληλη εμπορία των προϊόντων αυτών.

4. Οι αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους προορισμού δημοσιοποιούν, στη βάση δεδομένων των προϊόντων που αναφέρεται στο άρθρο 55, τον κατάλογο κτηνιατρικών φαρμάκων που αποτελούν αντικείμενο παράλληλης εμπορίας στο εν λόγω κράτος μέλος.

5. Ο έμπορος χονδρικής πώλησης που δεν είναι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κοινοποιεί στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους προέλευσης την πρόθεσή του για παράλληλη εμπορία του κτηνιατρικού φαρμάκου σε κράτος μέλος προορισμού.

6. Κάθε έμπορος χονδρικής πώλησης που προτίθεται να προβεί σε παράλληλη εμπορία ενός κτηνιατρικού φαρμάκου σε κράτος μέλος προορισμού συμμορφώνεται τουλάχιστον με τις ακόλουθες υποχρεώσεις:

- α) να υποβάλει δήλωση στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους προορισμού και να λάβει κατάλληλα μέτρα ώστε να διασφαλίζεται ότι ο έμπορος χονδρικής πώλησης στο κράτος μέλος προέλευσης τηρεί την αρμόδια αρχή ενήμερη για οιαδήποτε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης·

▼B

- β) να ενημερώνει τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας στο κράτος μέλος προορισμού σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο που θα προμηθευθεί από το κράτος μέλος προέλευσης και το οποίο προορίζεται να διατεθεί στην αγορά στο κράτος μέλος προορισμού τουλάχιστον έναν μήνα πριν από την υποβολή στην αρμόδια αρχή της αίτησης για παράλληλη εμπορία του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) να υποβάλει γραπτή δήλωση στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους προορισμού ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στο κράτος μέλος προορισμού έχει ενημερωθεί σύμφωνα με το στοιχείο β), μαζί με αντίγραφο της εν λόγω ενημέρωσης·
- δ) να μην εμπορεύεται κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο έχει ανακληθεί από την αγορά του κράτους μέλους προέλευσης ή του κράτους μέλους προορισμού για λόγους ποιότητας, ασφάλειας ή αποτελεσματικότητας·
- ε) να συγκεντρώνει τα πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα και να υποβάλλει σχετική έκθεση στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου που αποτελεί αντικείμενο παράλληλης εμπορίας.
7. Οι ακόλουθες πληροφορίες επισυνάπτονται στον κατάλογο που αναφέρεται στην παράγραφο 4 για όλα τα κτηνιατρικά φάρμακα:
- α) ονομασία των κτηνιατρικών φαρμάκων·
- β) δραστικές ουσίες·
- γ) φαρμακοτεχνικές μορφές·
- δ) ταξινόμηση των κτηνιατρικών φαρμάκων στο κράτος μέλος προορισμού·
- ε) αριθμός της άδειας κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμάκων στο κράτος μέλος προέλευσης·
- στ) αριθμός της άδειας κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμάκων στο κράτος μέλος προορισμού·
- ζ) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση ή καταστατική έδρα του εμπόρου χονδρικής πώλησης στο κράτος μέλος προέλευσης και του εμπόρου χονδρικής πώλησης στο κράτος μέλος προορισμού.
8. Το παρόν άρθρο δεν εφαρμόζεται στα κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας.

Τμήμα 2

Λιανική πώληση*Άρθρο 103***Λιανική πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων και τήρηση μητρώου**

- Οι κανόνες σχετικά με τη λιανική πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων καθορίζονται από το εθνικό δίκαιο, εκτός εάν προβλέπεται διαφορετικά στον παρόντα κανονισμό.
- Με την επιφύλαξη του άρθρου 99 παράγραφος 4, οι έμποροι λιανικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμάκων λαμβάνουν κτηνιατρικά φάρμακα μόνο από κατόχους άδειας χονδρικής πώλησης.
- Οι έμποροι λιανικής πώλησης που εμπορεύονται κτηνιατρικά φάρμακα τηρούν λεπτομερές μητρώο με τα ακόλουθα στοιχεία για κάθε συναλλαγή κτηνιατρικών φαρμάκων για τα οποία απαιτείται κτηνιατρική συνταγή σύμφωνα με το άρθρο 34:

▼B

- α) ημερομηνία της συναλλαγής·
- β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων, κατά περίπτωση, της φαρμακοτεχνικής μορφής και της περιεκτικότητας·
- γ) αριθμό παρτίδας·
- δ) ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε·
- ε) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση ή καταστατική έδρα του προμηθευτή σε περίπτωση αγοράς ή του παραλήπτη σε περίπτωση πώλησης·
- στ) όνομα και στοιχεία επικοινωνίας του κτηνιάτρου που συνέταξε την κτηνιατρική συνταγή και αντίγραφο της συνταγής αν ενδείκνυται·
- ζ) αριθμό της άδειας κυκλοφορίας.

4. Σε περίπτωση που τα κράτη μέλη το κρίνουν αναγκαίο, μπορούν να απαιτούν από τους εμπόρους λιανικής πώλησης να τηρούν λεπτομερή αρχεία για κάθε συναλλαγή που αφορά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία δεν υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή.

5. Τουλάχιστον μία φορά κάθε χρόνο, ο έμπορος λιανικής πώλησης διενεργεί λεπτομερή έλεγχο του αποθέματος και συγκρίνει τον κατάλογο εισόδου και εξόδου κτηνιατρικών φαρμάκων με το υπάρχον απόθεμα κτηνιατρικών φαρμάκων. Για οποιαδήποτε διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση. Τα αποτελέσματα του λεπτομερούς ελέγχου και το μητρώο που αναφέρεται στην παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου παραμένουν στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς έλεγχο σύμφωνα με το άρθρο 123 επί πέντε έτη.

6. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν όρους που δικαιολογούνται για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας και της υγείας των ζώων ή του περιβάλλοντος για το λιανικό εμπόριο κτηνιατρικών φαρμάκων στην επικράτειά τους, υπό την προϋπόθεση ότι οι όροι αυτοί συνάδουν με το ενωσιακό δίκαιο, είναι αναλογικοί και δεν εισάγουν διακρίσεις.

*Άρθρο 104***Λιανική πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων εξ αποστάσεως**

1. Τα πρόσωπα που επιτρέπεται να διαθέτουν κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με το άρθρο 103 παράγραφος 1 του παρόντος κανονισμού μπορούν να προσφέρουν κτηνιατρικά φάρμακα μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών κατά την έννοια της οδηγίας (ΕΕ) 2015/1535 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽⁷⁾ σε φυσικά ή νομικά πρόσωπα εγκατεστημένα στην Ένωση, υπό τον όρο ότι τα εν λόγω κτηνιατρικά φάρμακα δεν υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή σύμφωνα με το άρθρο 34 του παρόντος κανονισμού και ότι συμμορφώνονται με τον παρόντα κανονισμό και το ισχύον δίκαιο του κράτους μέλους στο οποίο τα κτηνιατρικά προϊόντα πωλούνται λιανικά.

⁽⁷⁾ Οδηγία (ΕΕ) 2015/1535 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 9ης Σεπτεμβρίου 2015, για την καθιέρωση μιας διαδικασίας πληροφόρησης στον τομέα των τεχνικών προδιαγραφών και των κανόνων σχετικά με τις υπηρεσίες της κοινωνίας των πληροφοριών (ΕΕ L 241 της 17.9.2015, σ. 1).

▼B

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέπουν στα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται να διαθέτουν κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με το άρθρο 103 παράγραφος 1 να προσφέρουν κτηνιατρικά φάρμακα που υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή σύμφωνα με το άρθρο 34 μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, υπό τον όρο ότι το κράτος μέλος παρέχει ένα ασφαλές σύστημα για την εν λόγω διάθεση. Η εν λόγω άδεια χορηγείται μόνο σε πρόσωπα εγκατεστημένα στην επικράτειά του και η διάθεση πραγματοποιείται μόνον εντός της επικράτειας του συγκεκριμένου κράτους μέλους.

3. Το κράτος μέλος που αναφέρεται στην παράγραφο 2 διασφαλίζει ότι υφίστανται προσαρμοσμένα μέτρα τα οποία εγγυώνται ότι οι απαιτήσεις σχετικά με την κτηνιατρική συνταγή τηρούνται όσον αφορά τη διάθεση μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών και ενημερώνει την Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη εάν κάνει χρήση της παρέκκλισης που αναφέρεται στην παράγραφο 2 και, όταν χρειάζεται, συνεργάζεται με την Επιτροπή και άλλα κράτη μέλη για να αποφευχθούν τυχόν ακούσιες συνέπειες αυτής της διάθεσης. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν κανόνες σχετικά με κατάλληλες κυρώσεις για να διασφαλιστεί η τήρηση των εθνικών κανόνων που έχουν εγκριθεί, συμπεριλαμβανομένων κανόνων σχετικά με την απόσυρση των εν λόγω αδειών.

4. Τα πρόσωπα και οι δραστηριότητες που αναφέρονται στις παραγράφους 1 και 2 του παρόντος άρθρου υπόκεινται στους ελέγχους που προβλέπονται στο άρθρο 123 από την αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο έμπορος λιανικής πώλησης.

5. Εκτός από τις προϋποθέσεις πληροφόρησης που προβλέπονται στο άρθρο 6 της οδηγίας 2000/31/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽⁸⁾, οι έμποροι λιανικής πώλησης που προσφέρουν κτηνιατρικά φάρμακα μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών παρέχουν τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:

- α) τα στοιχεία επικοινωνίας της αρμόδιας αρχής του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο έμπορος λιανικής πώλησης που προσφέρει τα κτηνιατρικά φάρμακα·
- β) υπερσύνδεσμο προς τον δικτυακό τόπο του κράτους μέλους εγκατάστασης ο οποίος έχει δημιουργηθεί σύμφωνα με την παράγραφο 8 του παρόντος άρθρου·
- γ) τον κοινό λογότυπο που έχει καθοριστεί σύμφωνα με την παράγραφο 6 του παρόντος άρθρου και ο οποίος πρέπει να εμφανίζεται σαφώς σε κάθε σελίδα του δικτυακού τόπου που σχετίζεται με τη διάθεση προς πώληση εξ αποστάσεως κτηνιατρικών φαρμάκων και να περιέχει υπερσύνδεσμο προς την καταχώριση του εμπόρου λιανικής πώλησης στον κατάλογο εμπόρων λιανικής πώλησης που έχουν λάβει άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 8 στοιχείο γ) του παρόντος άρθρου.

6. Η Επιτροπή καθιερώνει κοινό λογότυπο σύμφωνα με την παράγραφο 7 αναγνωρίσιμο σε όλη την Ένωση ο οποίος επιτρέπει ταυτόχρονα την ταυτοποίηση του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένο το πρόσωπο που προσφέρει τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για πώληση εξ αποστάσεως. Ο λογότυπος αυτός εμφανίζεται σαφώς στους δικτυακούς τόπους που προσφέρουν κτηνιατρικά φάρμακα για πώληση εξ αποστάσεως.

7. Η Επιτροπή εγκρίνει, μέσω εκτελεστικών πράξεων, τον σχεδιασμό του κοινού λογοτύπου που αναφέρεται στην παράγραφο 6 του παρόντος άρθρου. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

⁽⁸⁾ Οδηγία 2000/31/EK του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 8ης Ιουνίου 2000, για ορισμένες νομικές πτυχές των υπηρεσιών της κοινωνίας της πληροφορίας, ιδίως του ηλεκτρονικού εμπορίου, στην εσωτερική αγορά («οδηγία για το ηλεκτρονικό εμπόριο») (ΕΕ L 178 της 17.7.2000, σ. 1).

▼B

8. Κάθε κράτος μέλος δημιουργεί δικτυακό τόπο για θέματα σχετικά με την πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων εξ αποστάσεως, ο οποίος παρέχει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες:

α) πληροφορίες σχετικά με το ισχύον εθνικό δίκαιο όσον αφορά την προσφορά κτηνιατρικών φαρμάκων προς πώληση εξ αποστάσεως μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών, σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2, οι οποίες περιλαμβάνουν ενημέρωση σχετικά με το γεγονός ότι ενδέχεται να υπάρχουν διαφορές μεταξύ των κρατών μελών σε σχέση με την ταξινόμηση των κτηνιατρικών φαρμάκων ως προς τον τρόπο διάθεσής τους·

β) πληροφορίες σχετικά με τον κοινό λογότυπο·

γ) κατάλογο των εμπόρων λιανικής πώλησης που είναι εγκατεστημένοι στο κράτος μέλος στους οποίους επιτρέπεται να προσφέρουν κτηνιατρικά φάρμακα προς πώληση εξ αποστάσεως μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2, καθώς και τις διευθύνσεις των δικτυακών τόπων των εν λόγω εμπόρων.

9. Ο Οργανισμός δημιουργεί δικτυακό τόπο ο οποίος παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον κοινό λογότυπο. Ο δικτυακός τόπος του Οργανισμού αναφέρει ρητώς ότι οι δικτυακοί τόποι των κρατών μελών περιέχουν πληροφορίες σχετικά με τα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται να προσφέρουν κτηνιατρικά φάρμακα εξ αποστάσεως μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών στο σχετικό κράτος μέλος.

10. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν όρους, που δικαιολογούνται για λόγους προστασίας της δημόσιας υγείας, σε ό,τι αφορά τη λιανική πώληση στο έδαφός τους κτηνιατρικών φαρμάκων που προσφέρονται προς πώληση εξ αποστάσεως μέσω υπηρεσιών της κοινωνίας των πληροφοριών.

11. Οι δικτυακοί τόποι που έχουν συσταθεί από τα κράτη μέλη περιέχουν υπερσύνδεσμο προς τον δικτυακό τόπο του Οργανισμού ο οποίος έχει συσταθεί σύμφωνα με την παράγραφο 9.

Άρθρο 105

Κτηνιατρικές συνταγές

1. Κτηνιατρική συνταγή για αντιμικροβιακό φάρμακο για μεταφύλαξη εκδίδεται μόνο μετά από διάγνωση λοιμώδους νόσου από κτηνίατρο.

2. Ο κτηνίατρος είναι σε θέση να αιτιολογήσει τη συνταγογράφηση αντιμικροβιακών φαρμάκων, ιδίως για λόγους μεταφύλαξης και προφύλαξης.

3. Κτηνιατρική συνταγή εκδίδεται μόνο μετά από κλινική εξέταση ή οιαδήποτε άλλη κατάλληλη αξιολόγηση της κατάστασης της υγείας του ζώου ή της ομάδας ζώων από κτηνίατρο.

4. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 4 σημείο 33 και από την παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου, ένα κράτος μέλος μπορεί να επιτρέψει την έκδοση κτηνιατρικής συνταγής από επαγγελματία πλην του κτηνίατρο, εξουσιοδοτημένο προς τούτο σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία κατά την ημερομηνία έναρξης ισχύος του παρόντος κανονισμού. Οι συνταγές αυτές είναι έγκυρες μόνο στο εν λόγω κράτος μέλος και από αυτές εξαιρούνται οι συνταγογραφήσεις αντιμικροβιακών φαρμάκων και τυχόν άλλων κτηνιατρικών φαρμάκων σε περίπτωση που απαιτείται διάγνωση από κτηνίατρο.

Κτηνιατρικές συνταγές που εκδίδονται από επαγγελματία άλλον εκτός από κτηνίατρο, υπόκεινται κατ' αναλογία στις παραγράφους 5, 6, 8, 9 και 11 του παρόντος άρθρου.

▼ B

5. Μια κτηνιατρική συνταγή περιλαμβάνει τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:
- α) προσδιορισμό του ζώου ή των ομάδων ζώων που πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία·
 - β) ονοματεπώνυμο και στοιχεία επικοινωνίας του ιδιοκτήτη ή του εκτροφέα του ζώου·
 - γ) ημερομηνία έκδοσης·
 - δ) ονοματεπώνυμο και στοιχεία επικοινωνίας του κτηνιάτρου, συμπεριλαμβανομένου, αν υπάρχει, του αριθμού επαγγελματικού μητρώου·
 - ε) υπογραφή ή ισοδύναμη ηλεκτρονική μορφή ταυτοποίησης του κτηνιάτρου·
 - στ) ονομασία του συνταγογραφούμενου φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων των δραστικών ουσιών του·
 - ζ) φαρμακοτεχνική μορφή και περιεκτικότητα·
 - η) συνταγογραφούμενη ποσότητα, ή αριθμό συσκευασιών, συμπεριλαμβανομένου του μεγέθους της συσκευασίας·
 - θ) δοσολογικό σχήμα·
 - ι) για είδη ζώων παραγωγής τροφίμων, χρόνο αναμονής έστω και αν είναι μηδενικός·
 - ια) προειδοποιήσεις που απαιτούνται για να διασφαλίζεται η ορθή χρήση, μεταξύ άλλων, κατά περίπτωση, για τη διασφάλιση της συνετής χρήσης των αντιμικροβιακών·
 - ιβ) όταν ένα φάρμακο συνταγογραφείται σύμφωνα με τα άρθρα 112, 113 και 114, σχετική δήλωση·
 - ιγ) όταν ένα φάρμακο συνταγογραφείται σύμφωνα με τα άρθρα 107 παράγραφοι 3 και 4, σχετική δήλωση.
6. Η συνταγογραφούμενη ποσότητα φαρμάκων περιορίζεται στην απαιτούμενη για τη συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Όσον αφορά τα αντιμικροβιακά φάρμακα για μεταφύλαξη ή προφύλαξη, αυτά συνταγογραφούνται μόνο για περιορισμένο χρονικό διάστημα με στόχο την κάλυψη της περιόδου κινδύνου.
7. Οι κτηνιατρικές συνταγές που εκδίδονται σύμφωνα με την παράγραφο 3 αναγνωρίζονται σε ολόκληρη την Ένωση.
8. Η Επιτροπή μπορεί, με εκτελεστικές πράξεις, να καθορίσει υπόδειγμα εντύπου για τις απαιτήσεις που καθορίζονται στην παράγραφο 5 του παρόντος άρθρου. Αυτό το υπόδειγμα εντύπου καθίσταται επίσης διαθέσιμο σε ηλεκτρονική μορφή. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.
9. Η διάθεση ενός συνταγογραφούμενου φαρμάκου γίνεται σύμφωνα με το εφαρμοστέο εθνικό δίκαιο.
10. Μια κτηνιατρική συνταγή για αντιμικροβιακά φάρμακα ισχύει για πέντε ημέρες από την ημερομηνία έκδοσής της.
11. Πέραν των απαιτήσεων που ορίζονται στο παρόν άρθρο, τα κράτη μέλη μπορούν να θεσπίζουν κανόνες για την τήρηση αρχείων για τους κτηνιάτρους κατά την έκδοση κτηνιατρικών συνταγών.

▼B

12. Με την επιφύλαξη του άρθρου 34, τα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία ταξινομούνται ως υποκείμενα σε κτηνιατρική συνταγή σύμφωνα με το εν λόγω άρθρο μπορούν να χορηγούνται από τον ίδιο τον κτηνίατρο αυτοπροσώπως χωρίς κτηνιατρική συνταγή, εκτός εάν προβλέπεται διαφορετικά στο ισχύον εθνικό δίκαιο. Ο κτηνίατρος τηρεί αρχείο των εν λόγω αυτοπρόσωπων χορηγήσεων χωρίς κτηνιατρική συνταγή σύμφωνα με το εφαρμοστέο εθνικό δίκαιο.

Τμήμα 3

Χρήση*Άρθρο 106***Χρήση φαρμάκων**

1. Τα κτηνιατρικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας.
2. Η χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος τμήματος δεν θίγει τα άρθρα 46 και 47 του κανονισμού (ΕΕ) 2016/429.
3. Τα κράτη μέλη μπορούν να καθορίζουν όποιες διαδικασίες κρίνουν απαραίτητες για την εφαρμογή των άρθρων 110 έως 114 και 116.
4. Τα κράτη μέλη μπορούν, εάν αιτιολογείται δεόντως, να αποφασίζουν ότι ένα κτηνιατρικό φάρμακο χορηγείται μόνο από κτηνίατρο.
5. Αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 2 παράγραφος 3 χρησιμοποιούνται μόνο στα εκεί αναφερόμενα ζώα σε εξαιρετικές περιστάσεις, σύμφωνα με κτηνιατρική συνταγή και μόνο εάν δεν έχει εγκριθεί κανένα ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο για το είδος-στόχο και την ένδειξη.
6. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147 με σκοπό τη συμπλήρωση του παρόντος άρθρου, κατά περίπτωση, σχετικά με τη θέσπιση κανόνων όσον αφορά τα κατάλληλα μέτρα για τη διασφάλιση της αποτελεσματικής και ασφαλούς χρήσης κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν εγκριθεί και συνταγογραφούνται για χορήγηση από το στόμα μέσω άλλων οδών πλην των φαρμακούχων ζωοτροφών, όπως ανάμειξη πόσιμου νερού με κτηνιατρικά φάρμακα ή ως ανάμειξη με το χέρι ενός κτηνιατρικού φαρμάκου σε ζωοτροφές και χορήγηση από τον εκτροφέα ζώων σε ζώα παραγωγής τροφίμων. Κατά την έγκριση των εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση πράξεων η Επιτροπή λαμβάνει υπόψη τις επιστημονικές συμβουλές του Οργανισμού.

*Άρθρο 107***Χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων**

1. Τα αντιμικροβιακά φάρμακα δεν χορηγούνται κατά σύστημα ούτε χρησιμοποιούνται για την αντιστάθμιση κακών συνθηκών υγιεινής, ανεπαρκούς ζωοτεχνίας ή ελλιπούς φροντίδας ή για να αντισταθμιστεί η κακή διαχείριση μιας εκμετάλλευσης.
2. Αντιμικροβιακά φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται σε ζώα με σκοπό την προαγωγή της ανάπτυξης ή την αύξηση της απόδοσης.

▼B

3. Αντιμικροβιακά φάρμακα δεν χρησιμοποιούνται για λόγους προφύλαξης παρά μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις, για τη χορήγηση σε μεμονωμένο ζώο ή περιορισμένο αριθμό ζώων, όταν ο κίνδυνος μόλυνσης ή λοιμώδους νόσου είναι πολύ υψηλός ή οι συνέπειές του είναι πιθανόν να είναι σοβαρές.

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η χρήση αντιβιοτικών φαρμάκων για προφύλαξη περιορίζεται στη χορήγηση σε μεμονωμένο μόνο ζώο, υπό τους όρους που καθορίζονται στο πρώτο εδάφιο.

4. Αντιμικροβιακά φάρμακα χρησιμοποιούνται για μεταφύλαξη μόνον όταν ο κίνδυνος εξάπλωσης μιας μόλυνσης ή λοιμώδους νόσου σε ομάδα ζώων είναι υψηλός και δεν υπάρχουν άλλες κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις. Τα κράτη μέλη μπορούν να παρέχουν καθοδήγηση όσον αφορά αυτές τις άλλες κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις και στηρίζουν ενεργά την ανάπτυξη και την εφαρμογή κατευθυντήριων γραμμών οι οποίες προωθούν την κατανόηση των παραγόντων κινδύνου που συνδέονται με τη μεταφύλαξη και περιλαμβάνουν κριτήρια για την έναρξή της.

5. Φάρμακα που περιέχουν τα οριζόμενα αντιμικροβιακά που αναφέρονται στο άρθρο 37 παράγραφος 5 δεν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τα άρθρα 112, 113 και 114.

6. Η Επιτροπή μπορεί, μέσω εκτελεστικών πράξεων και λαμβανομένης υπόψη της επιστημονικής γνώμης του Οργανισμού, να καθορίζει κατάλογο αντιμικροβιακών τα οποία:

- α) δεν χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τα άρθρα 112, 113 και 114· ή
- β) χρησιμοποιούνται μόνο σύμφωνα με τα άρθρα 112, 113 και 114 υπό συγκεκριμένους όρους·

Κατά την έγκριση των εν λόγω εκτελεστικών πράξεων, η Επιτροπή λαμβάνει υπόψη τα ακόλουθα κριτήρια:

- α) τους κινδύνους για την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία σε περίπτωση χρήσης αντιμικροβιακών σύμφωνα με τα άρθρα 112, 113 και 114·
- β) τον κίνδυνο για την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία σε περίπτωση ανάπτυξης μικροβιακής αντοχής·
- γ) τη διαθεσιμότητα άλλων θεραπειών για τα ζώα·
- δ) τη διαθεσιμότητα άλλων αντιμικροβιακών θεραπειών για τον άνθρωπο·
- ε) τον αντίκτυπο για την υδατοκαλλιέργεια και την εκμετάλλευση εάν το ζώο που έχει προσβληθεί από την πάθηση δεν υποβληθεί σε θεραπεία.

Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

7. Τα κράτη μέλη μπορούν να περιορίσουν περαιτέρω ή να απαγορεύσουν τη χρήση ορισμένων αντιμικροβιακών σε ζώα εντός της επικράτειάς τους, εφόσον η χορήγηση των εν λόγω αντιμικροβιακών σε ζώα είναι αντίθετη με την εφαρμογή της εθνικής πολιτικής για τη συνετή χρήση αντιμικροβιακών.

8. Τα μέτρα που εγκρίνονται από τα κράτη μέλη βάσει της παραγράφου 7 είναι αναλογικά και δικαιολογημένα.

9. Τα κράτη μέλη ενημερώνουν την Επιτροπή για όλα τα μέτρα που λαμβάνουν βάσει της παραγράφου 7.



Άρθρο 108

Τήρηση μητρώων από τους ιδιοκτήτες και τους εκτροφείς ζώων παραγωγής τροφίμων

1. Οι ιδιοκτήτες ή, όταν τα ζώα δεν δεσπόζονται από τους ιδιοκτήτες, οι εκτροφείς ζώων παραγωγής τροφίμων τηρούν μητρώο των φαρμάκων που χρησιμοποιούν και, ανάλογα με την περίπτωση, αντίγραφο της κτηνιατρικής συνταγής.
2. Τα αρχεία που αναφέρονται στην παράγραφο 1 περιλαμβάνουν:
 - α) ημερομηνία της πρώτης χορήγησης του φαρμάκου στα ζώα·
 - β) ονομασία του φαρμάκου·
 - γ) χορηγηθείσα ποσότητα του φαρμάκου·
 - δ) όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση ή καταστατική έδρα του προμηθευτή·
 - ε) αποδεικτικά στοιχεία σχετικά με την απόκτηση των κτηνιατρικών φαρμάκων που χρησιμοποιούν·
 - στ) προσδιορισμό του ζώου ή της ομάδας ζώων που υποβάλλονται σε θεραπεία·
 - ζ) όνομα και στοιχεία επικοινωνίας του κτηνιάτρου που συνέταξε τη συνταγή, κατά περίπτωση·
 - η) χρόνο αναμονής ακόμη και αν είναι μηδενικός·
 - θ) διάρκεια της θεραπείας.
3. Εάν οι πληροφορίες που πρέπει να καταχωρίζονται σύμφωνα με την παράγραφο 2 του παρόντος άρθρου είναι ήδη διαθέσιμες στο αντίγραφο της κτηνιατρικής συνταγής, σε αρχείο που τηρείται στην εκμετάλλευση ή, για τα ιπποειδή, έχουν καταγραφεί στο μοναδικό ισόβιο έγγραφο ταυτοποίησης που αναφέρεται στο άρθρο 8 παράγραφος 4, δεν χρειάζεται να καταχωρίζονται χωριστά.
4. Τα κράτη μέλη μπορούν να θεσπίζουν πρόσθετες απαιτήσεις για την τήρηση αρχείων από τους ιδιοκτήτες και κατόχους ζώων παραγωγής τροφίμων.
5. Οι πληροφορίες που περιέχονται σε αυτά τα μητρώα παραμένουν στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς έλεγχο, σύμφωνα με το άρθρο 123, επί πέντε τουλάχιστον έτη.

Άρθρο 109

Υποχρέωση τήρησης αρχείων για τα ιπποειδή

1. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147 για τη συμπλήρωση του παρόντος κανονισμού όσον αφορά το περιεχόμενο και τη μορφή των πληροφοριών που απαιτούνται για την εφαρμογή των άρθρων 112 παράγραφος 4 και 115 παράγραφος 5 και οι οποίες πρέπει να περιλαμβάνονται στο μοναδικό ισόβιο έγγραφο ταυτοποίησης που αναφέρεται στο άρθρο 8 παράγραφος 4.
2. Η Επιτροπή, με εκτελεστικές πράξεις θεσπίζει υποδείγματα εντύπων στα οποία εγγράφονται οι πληροφορίες που απαιτούνται για την εφαρμογή των άρθρων 112 παράγραφος 4 και 115 παράγραφος 5 και οι οποίες πρέπει να περιλαμβάνονται στο μοναδικό ισόβιο έγγραφο ταυτοποίησης που αναφέρεται στο άρθρο 8 παράγραφος 4. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.



Άρθρο 110

Χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Οι αρμόδιες αρχές μπορούν, σύμφωνα με την εφαρμοστέα εθνική νομοθεσία, να απαγορεύσουν την παρασκευή, εισαγωγή, διανομή, κατοχή, πώληση, διάθεση ή χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην επικράτειά τους ή σε τμήμα αυτής, σε περίπτωση που πληροίται τουλάχιστον ένας από τους παρακάτω όρους:

- α) η χορήγηση του φαρμάκου σε ζώα μπορεί να παρεμποδίσει την εφαρμογή εθνικού προγράμματος για τη διάγνωση, τον έλεγχο ή την καταπολέμηση νόσων των ζώων·
- β) η χορήγηση του φαρμάκου σε ζώα μπορεί να δυσχεράνει την πιστοποίηση της απουσίας νόσου σε ζώντα ζώα ή της μόλυνσης τροφίμων ή άλλων προϊόντων που λαμβάνονται από τα ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το φάρμακο αυτό·
- γ) τα στελέχη νοσογόνων παραγόντων για τα οποία το φάρμακο προορίζεται να προκαλέσει ανοσία δεν υπάρχουν κατ' ουσίαν από άποψη γεωγραφικής εξάπλωσης στο εν λόγω έδαφος.

2. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 106 παράγραφος 1 του παρόντος κανονισμού, και ελλείψει κτηνιατρικού φαρμάκου που αναφέρεται στο άρθρο 116 του παρόντος κανονισμού, σε περίπτωση εμφάνισης εστίας καταγεγραμμένης νόσου όπως αναφέρεται στο άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΕ) 2016/429 ή αναδυόμενης νόσου, όπως αναφέρεται στο άρθρο 6 του εν λόγω κανονισμού, η αρμόδια αρχή μπορεί να επιτρέψει τη χρήση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν έχει λάβει άδεια εντός της Ένωσης.

3. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 106 παράγραφος 1 του παρόντος κανονισμού, όταν ένα ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο έχει εγκριθεί αλλά δεν είναι πλέον διαθέσιμο εντός της Ένωσης για μια νόσο που δεν αναφέρεται στο άρθρο 5 ή 6 του κανονισμού (ΕΕ) 2016/429 αλλά ήδη υπάρχει στην Ένωση, μια αρμόδια αρχή μπορεί, προς το συμφέρον της υγείας των ζώων, της καλής διαβίωσης των ζώων και της δημόσιας υγείας, να επιτρέψει τη χρήση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν έχει λάβει άδεια εντός της Ένωσης βάσει κατά περίπτωση εξέτασης.

4. Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνουν χωρίς καθυστέρηση την Επιτροπή όταν εφαρμόζονται οι παράγραφοι 1, 2 και 3 και παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις προϋποθέσεις που επιβάλλονται στην εφαρμογή των εν λόγω παραγράφων.

5. Σε περίπτωση εξαγωγής ζώου προς τρίτη χώρα το οποίο υπόκειται, ως εκ τούτου, σε ειδικούς υγειονομικούς κανόνες στην εν λόγω χώρα, μια αρμόδια αρχή μπορεί να επιτρέψει τη χρήση, αποκλειστικά για το συγκεκριμένο ζώο, ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου το οποίο δεν καλύπτεται από άδεια κυκλοφορίας στο σχετικό κράτος μέλος, αλλά η χρήση του οποίου επιτρέπεται στην τρίτη χώρα προς την οποία εξάγεται το ζώο.

Άρθρο 111

Χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων από κτηνιάτρους που παρέχουν υπηρεσίες σε άλλα κράτη μέλη

1. Ένας κτηνίατρος που παρέχει υπηρεσίες σε κράτος μέλος άλλο από εκείνο στο οποίο είναι εγκατεστημένος («κράτος μέλος υποδοχής») επιτρέπεται να έχει στην κατοχή του και να χορηγεί κτηνιατρικά φάρμακα που δεν έχουν λάβει άδεια στο κράτος μέλος υποδοχής σε ζώα ή

▼B

ομάδες ζώων τα οποία βρίσκονται υπό τη φροντίδα του κτηνιάτρου στην απαιτούμενη ποσότητα η οποία δεν υπερβαίνει την ποσότητα που απαιτείται για τη θεραπεία που συνταγογραφεί ο κτηνίατρος υπό την προϋπόθεση ότι πληρούνται οι ακόλουθοι όροι:

- α) έχει χορηγηθεί από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο κτηνίατρος ή από την Επιτροπή άδεια κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φάρμακο που πρόκειται να χορηγηθεί στα ζώα·
- β) τα συγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα μεταφέρονται από τον κτηνίατρο στην αρχική συσκευασία τους·
- γ) ο κτηνίατρος ακολουθεί την ορθή κτηνιατρική πρακτική που εφαρμόζεται στο κράτος μέλος υποδοχής·
- δ) ο κτηνίατρος ορίζει τον χρόνο αναμονής ο οποίος αναφέρεται στην επισήμανση ή στο φύλλο οδηγιών χρήσης του χρησιμοποιούμενου κτηνιατρικού φαρμάκου·
- ε) ο κτηνίατρος δεν πραγματοποιεί λιανική πώληση κτηνιατρικού φαρμάκου σε ιδιοκτήτη ή εκτροφέα ζώων που υποβάλλονται σε θεραπεία στο κράτος μέλος υποδοχής, εκτός εάν αυτό επιτρέπεται βάσει της νομοθεσίας του κράτους μέλους υποδοχής.

2. Η παράγραφος 1 δεν ισχύει για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα εκτός από την περίπτωση τοξινών και ορών.

*Άρθρο 112***Χρήση φαρμάκων εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας σε είδη ζώων που δεν χρησιμοποιούνται για την παραγωγή τροφίμων**

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 106 παράγραφος 1, όταν δεν υπάρχουν εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα σε ένα κράτος μέλος για ένδειξη η οποία αφορά είδος ζώου που δεν χρησιμοποιείται για την παραγωγή τροφίμων, κατ' εξαίρεση, ο αρμόδιος κτηνίατρος μπορεί, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη και ιδίως για να αποφευχθεί απαράδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, να χρησιμοποιεί για την αγωγή των συγκεκριμένων ζώων τα ακόλουθα φάρμακα:

- α) κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο βάσει του παρόντος κανονισμού στο σχετικό κράτος μέλος ή σε άλλο κράτος μέλος για χρήση στο ίδιο ή σε άλλο είδος ζώου για την ίδια ή για άλλη ένδειξη·
- β) ελλείψει κτηνιατρικού φαρμάκου που αναφέρεται στο στοιχείο α) της παρούσας παραγράφου, φάρμακο που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση εγκεκριμένο σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/EK ή τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004·
- γ) ελλείψει κτηνιατρικού φαρμάκου όπως αυτά που αναφέρονται στα στοιχεία α) ή β) της παρούσας παραγράφου, κτηνιατρικό φάρμακο που παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση σύμφωνα με κτηνιατρική συνταγή.

▼B

2. Με εξαίρεση τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα που αναφέρονται στην παράγραφο 1, ο υπεύθυνος κτηνίατρος μπορεί κατ' εξαίρεση, υπό την άμεση ευθύνη του και ιδίως για να αποφευχθεί η απαράδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, να χρησιμοποιήσει για την αγωγή ζώου που δεν προορίζεται για την παραγωγή τροφίμων κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια σε τρίτη χώρα για το ίδιο είδος ζώου και την ίδια ένδειξη.
3. Ο κτηνίατρος μπορεί να χορηγεί προσωπικά το φάρμακο ή να επιτρέπει σε άλλο άτομο να το χορηγήσει, υπό την ευθύνη του κτηνίατρο, σύμφωνα με εθνικές διατάξεις.
4. Το παρόν άρθρο εφαρμόζεται και για την αγωγή από κτηνίατρο υποκειμένου ζώου, υπό την προϋπόθεση ότι είναι δηλωμένο ως μη προοριζόμενο για σφαγή για ανθρώπινη κατανάλωση στο μοναδικό ισόβιο έγγραφο ταυτοποίησης που αναφέρεται στο άρθρο 8 παράγραφος 4.
5. Το παρόν άρθρο ισχύει επίσης όταν ένα εγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο δεν είναι διαθέσιμο στο σχετικό κράτος μέλος.

*Άρθρο 113***Χρήση φαρμάκων εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας σε χερσαία είδη ζώων που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή τροφίμων**

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 106 παράγραφος 1, όταν δεν υπάρχουν εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα σε ένα κράτος μέλος για ένδειξη η οποία αφορά χερσαίο είδος ζώων που χρησιμοποιείται για την παραγωγή τροφίμων, κατ' εξαίρεση, ο αρμόδιος κτηνίατρος δύναται, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη και ιδίως για να αποφευχθεί απαράδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, να χρησιμοποιεί για την αγωγή των συγκεκριμένων ζώων τα ακόλουθα φάρμακα:
 - α) κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο βάσει του παρόντος κανονισμού στο σχετικό κράτος μέλος ή σε άλλο κράτος μέλος για χρήση στο ίδιο ή σε άλλο χερσαίο είδος ζώων παραγωγής τροφίμων για την ίδια ή για άλλη ένδειξη·
 - β) ελλείψει κτηνιατρικού φαρμάκου όπως αναφέρεται στο στοιχείο α) της παρούσας παραγράφου, κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο βάσει του παρόντος κανονισμού στο σχετικό κράτος μέλος για χρήση σε είδος ζώου που δεν χρησιμοποιείται για την παραγωγή τροφίμων για την ίδια ένδειξη·
 - γ) ελλείψει κτηνιατρικού φαρμάκου όπως αναφέρεται στα στοιχεία α) ή β) της παρούσας παραγράφου, φάρμακο που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση εγκεκριμένο σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/EK ή τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004· ή
 - δ) ελλείψει φαρμάκου όπως αναφέρεται στα στοιχεία α), β) ή γ) της παρούσας παραγράφου, κτηνιατρικό φάρμακο που παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση σύμφωνα με κτηνιατρική συνταγή.

2. Με εξαίρεση τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα που αναφέρονται στην παράγραφο 1, ο υπεύθυνος κτηνίατρος μπορεί κατ' εξαίρεση, υπό την άμεση προσωπική ευθύνη του και ιδίως για να αποφευχθεί η απαράδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, να χρησιμοποιήσει για την αγωγή χερσαίων ζώων παραγωγής τροφίμων κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια σε τρίτη χώρα για το ίδιο είδος ζώων και την ίδια ένδειξη.

▼B

3. Ο κτηνίατρος μπορεί να χορηγεί προσωπικά το φάρμακο ή να επιτρέπει σε άλλο άτομο να το χορηγήσει, υπό την ευθύνη του κτηνιάτρου, σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις.
4. Οι φαρμακολογικά δραστικές ουσίες οι οποίες περιλαμβάνονται στο φάρμακο που χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2 του παρόντος άρθρου επιτρέπονται βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και κάθε πράξης που έχει εκδοθεί βάσει αυτού.
5. Το παρόν άρθρο ισχύει επίσης όταν ένα εγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο δεν είναι διαθέσιμο στο σχετικό κράτος μέλος.

*Άρθρο 114***Χρήση φαρμάκων για υδρόβια ζώα παραγωγής τροφίμων**

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 106 παράγραφος 1, όταν δεν υπάρχουν εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα σε ένα κράτος μέλος για ένδειξη η οποία αφορά υδρόβιο ζώο παραγωγής τροφίμων, ο αρμόδιος κτηνίατρος μπορεί, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη και ιδίως για να αποφευχθεί η απαράδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, να χρησιμοποιεί για την αγωγή των συγκεκριμένων ζώων τα ακόλουθα φάρμακα:

- α) ένα κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο βάσει του παρόντος κανονισμού στο οικείο κράτος μέλος ή σε άλλο κράτος μέλος για χρήση στο ίδιο ή σε άλλο υδρόβιο ζώο παραγωγής τροφίμων για την ίδια ή για άλλη ένδειξη·
- β) ελλείπει κτηνιατρικού φαρμάκου όπως αναφέρεται στο στοιχείο α) της παρούσας παραγράφου, κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο βάσει του παρόντος κανονισμού στο σχετικό κράτος μέλος ή σε άλλο κράτος μέλος για χρήση σε χερσαίο ζώο παραγωγής τροφίμων που περιέχει ουσία η οποία περιλαμβάνεται στον κατάλογο που καταρτίζεται σύμφωνα με την παράγραφο 3·
- γ) ελλείπει κτηνιατρικού φαρμάκου όπως αναφέρεται στα στοιχεία α) ή β) της παρούσας παραγράφου, φάρμακο που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση εγκεκριμένο σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ ή τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 που περιέχει ουσίες οι οποίες περιλαμβάνονται στον κατάλογο που καταρτίζεται σύμφωνα με την παράγραφο 3 του παρόντος άρθρου· ή
- δ) ελλείπει φαρμάκου όπως αναφέρεται στα στοιχεία α), β) ή γ) της παρούσας παραγράφου, κτηνιατρικό φάρμακο που παρασκευάζεται αμέσως πριν από τη χρήση σύμφωνα με κτηνιατρική συνταγή.

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1 στοιχεία β) και γ) της παραγράφου 1, και έως ότου καταρτιστεί ο κατάλογος που αναφέρεται στην παράγραφο 3, ο υπεύθυνος κτηνίατρος μπορεί, υπό την άμεση προσωπική του ευθύνη και ιδίως για να αποφευχθεί η απαράδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, να χρησιμοποιεί κατ' εξαίρεση για την αγωγή υδρόβιων ζώων παραγωγής τροφίμων συγκεκριμένης εκμετάλλευσης τα ακόλουθα φάρμακα:

- α) κτηνιατρικό φάρμακο εγκεκριμένο βάσει του παρόντος κανονισμού στο σχετικό κράτος μέλος ή σε άλλο κράτος μέλος για χρήση σε χερσαία είδη ζώων παραγωγής τροφίμων·
- β) ελλείπει κτηνιατρικού φαρμάκου όπως αναφέρεται στο στοιχείο α) της παρούσας παραγράφου, φάρμακο που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση εγκεκριμένο σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/ΕΚ ή τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

▼B

3. Η Επιτροπή καταρτίζει, μέσω εκτελεστικών πράξεων, το αργότερο εντός πέντε ετών από την 28η Ιανουαρίου 2022, κατάλογο των ουσιών που χρησιμοποιούνται σε κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην Ένωση για χρήση σε χερσαία ζώα παραγωγής τροφίμων ή ουσίες που περιέχονται σε φάρμακο που προορίζεται για ανθρώπινη χρήση το οποίο έχει εγκριθεί στην Ένωση σύμφωνα με την οδηγία 2001/83/EK ή τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004, που μπορούν να χρησιμοποιούνται σε υδρόβια ζώα παραγωγής τροφίμων σύμφωνα με την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

Κατά την έκδοση αυτών των εκτελεστικών πράξεων η Επιτροπή λαμβάνει υπόψη τα ακόλουθα κριτήρια:

- α) τους κινδύνους για το περιβάλλον σε περίπτωση που για την αγωγή υδρόβιων ειδών παραγωγής τροφίμων γίνει χρήση αυτών των ουσιών·
- β) τις επιπτώσεις στην υγεία των ζώων και στη δημόσια υγεία αν το προσβεβλημένο υδρόβιο ζώο δεν μπορεί να λάβει αντιμικροβιακό που περιλαμβάνεται στον κατάλογο σύμφωνα με το άρθρο 107 παράγραφος 6·
- γ) τη διαθεσιμότητα ή τη μη διαθεσιμότητα άλλων φαρμάκων, θεραπειών ή μέτρων για την πρόληψη ή τη θεραπεία νόσων ή συγκεκριμένων ενδείξεων σε υδρόβια ζώα παραγωγής τροφίμων.

4. Με εξαίρεση τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, όταν δεν υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα που αναφέρονται στις παραγράφους 1 και 2, ο υπεύθυνος κτηνίατρος μπορεί κατ' εξαίρεση, υπό την άμεση προσωπική ευθύνη του και ιδίως για να αποφευχθεί η απaráδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, να χρησιμοποιήσει για τη θεραπεία υδρόβιων ζώων παραγωγής τροφίμων κτηνιατρικό φάρμακο που έχει λάβει άδεια σε τρίτη χώρα για το ίδιο είδος και την ίδια ένδειξη.

5. Ο κτηνίατρος μπορεί να χορηγεί προσωπικά το φάρμακο ή να επιτρέπει σε άλλο άτομο να το χορηγήσει, υπό την ευθύνη του κτηνιάτρου, σύμφωνα με τις εθνικές διατάξεις.

6. Οι φαρμακολογικά δραστικές ουσίες οι οποίες περιλαμβάνονται στο φάρμακο που χρησιμοποιείται σύμφωνα με τις παραγράφους 1, 2 και 4 του παρόντος άρθρου επιτρέπονται βάσει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 470/2009 και κάθε πράξης που έχει εκδοθεί βάσει αυτού.

7. Το παρόν άρθρο ισχύει επίσης όταν ένα εγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο δεν είναι διαθέσιμο στο σχετικό κράτος μέλος.

Άρθρο 115

Χρόνος αναμονής για φάρμακα που χρησιμοποιούνται εκτός των όρων της άδειας κυκλοφορίας σε ζώα παραγωγής τροφίμων

1. Για τους σκοπούς των άρθρων 113 και 114, εάν για ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται δεν προβλέπεται χρόνος αναμονής στην περίπτωση χαρακτηριστικών του προϊόντος όσον αφορά τα εν λόγω είδη ζώων, ο κτηνίατρος ορίζει χρόνο αναμονής σύμφωνα με τα ακόλουθα κριτήρια:

- α) για το κρέας και τους εδάδιμους ιστούς από θηλαστικά και πουλερικά και εκτρεφόμενα πτερωτά θηράματα παραγωγής τροφίμων, ο χρόνος αναμονής δεν είναι μικρότερος από:

▼B

- i) τον μεγαλύτερο χρόνο αναμονής που προβλέπεται στην περίπτωση των χαρακτηριστικών για το κρέας και τους εδώδιμους ιστούς πολλαπλασιασμένος επί 1,5·
 - ii) 28 ημέρες, εάν το φάρμακο δεν έχει εγκριθεί για ζώα παραγωγής τροφίμων·
 - iii) μία ημέρα, εάν για το φάρμακο προβλέπεται μηδενικός χρόνος αναμονής και το προϊόν χρησιμοποιείται σε διαφορετική ταξινομική οικογένεια από το είδος-στόχο για το οποίο έλαβε άδεια κυκλοφορίας·
- β) για γάλα από ζώα που παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση, ο χρόνος αναμονής δεν είναι μικρότερος από:
- i) τον μεγαλύτερο χρόνο αναμονής για το γάλα που προβλέπεται στην περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος για κάθε είδος ζώου πολλαπλασιασμένος επί 1,5·
 - ii) επτά ημέρες, εάν το φάρμακο δεν έχει εγκριθεί για ζώα που παράγουν γάλα για ανθρώπινη κατανάλωση·
 - iii) μία ημέρα, αν ο χρόνος αναμονής για το φάρμακο είναι μηδενικός·
- γ) για αυγά από ζώα που παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση, ο χρόνος αναμονής δεν είναι μικρότερος από:
- i) τον μεγαλύτερο χρόνο αναμονής για τα αυγά που προβλέπεται στην περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος για κάθε ζώο πολλαπλασιασμένος επί 1,5·
 - ii) 10 ημέρες, εάν το προϊόν δεν έχει εγκριθεί για ζώα που παράγουν αυγά για ανθρώπινη κατανάλωση·
- δ) για υδρόβια είδη που παράγουν κρέας για ανθρώπινη κατανάλωση ο χρόνος αναμονής δεν είναι μικρότερος από:
- i) τον μεγαλύτερο χρόνο αναμονής για οποιοδήποτε από τα υδρόβια είδη που αναφέρονται στην περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος πολλαπλασιασμένος επί 1,5 και εκφραζόμενος ως βαθμοημέρες·
 - ii) εάν το φάρμακο έχει λάβει άδεια για χερσαία είδη ζώων παραγωγής τροφίμων, ο μεγαλύτερος χρόνος αναμονής για οποιοδήποτε από τα είδη ζώων παραγωγής τροφίμων που αναφέρονται στην περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος, πολλαπλασιασμένος επί 50 και εκφραζόμενος ως βαθμοημέρες αλλά χωρίς να υπερβαίνει τις 500 βαθμοημέρες·
 - iii) 500 βαθμοημέρες, εάν το φάρμακο δεν έχει εγκριθεί για είδη ζώων παραγωγής τροφίμων·
 - iv) 25 βαθμοημέρες εάν ο μεγαλύτερος χρόνος αναμονής για οποιοδήποτε είδος ζώων είναι μηδενικός.

▼B

2. Αν από τον υπολογισμό του χρόνου αναμονής σύμφωνα με το στοιχείο α) σημείο i), το στοιχείο β) σημείο i), το στοιχείο γ) σημείο i), το στοιχείο δ) σημεία i) και ii) της παραγράφου 1 προκύπτει κλασματικός αριθμός ημερών, ο χρόνος αναμονής στρογγυλοποιείται προς τα πάνω στον πλησιέστερο αριθμό ημερών.

3. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147 για την τροποποίηση του παρόντος άρθρου τροποποιώντας τους κανόνες που ορίζονται στις παραγράφους 1 και 4 βάσει νέων επιστημονικών στοιχείων.

4. Για τις μέλισσες, ο κτηνίατρος καθορίζει τον κατάλληλο χρόνο αναμονής αξιολογώντας την κατάσταση της συγκεκριμένης κυψέλης ή των συγκεκριμένων κυψελών κατά περίπτωση και ιδίως τον κίνδυνο καταλοίπων στο μέλι ή σε οποιαδήποτε άλλα τρόφιμα τα οποία συγκομίζονται από κυψέλες προορίζονται για ανθρώπινη κατανάλωση.

5. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 113 παράγραφοι 1 και 4, η Επιτροπή καταρτίζει, μέσω εκτελεστικών πράξεων, κατάλογο ουσιών που είναι βασικές για τη θεραπεία ιπποειδών, ή οι οποίες προσδίδουν προστιθέμενο κλινικό όφελος σε σχέση με άλλες δυνατότητες θεραπείας που προσφέρονται για τα ιπποειδή και για τις οποίες ο χρόνος αναμονής για τα ιπποειδή είναι έξι μήνες. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης που αναφέρεται στο άρθρο 145 παράγραφος 2.

*Άρθρο 116***Υγειονομική κατάσταση**

Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 106 παράγραφος 1, μια αρμόδια αρχή μπορεί να επιτρέπει τη χρήση, στο έδαφος της, κτηνιατρικών φαρμάκων που δεν έχουν λάβει άδεια στο εν λόγω κράτος μέλος, όταν το απαιτεί η κατάσταση της υγείας των ζώων ή της δημόσιας υγείας και η κυκλοφορία των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμάκων επιτρέπεται σε άλλο κράτος μέλος.

*Άρθρο 117***Συλλογή και διάθεση αποβλήτων κτηνιατρικών φαρμάκων**

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε να υπάρχουν συστήματα για τη συλλογή και τη διάθεση αποβλήτων κτηνιατρικών φαρμάκων.

*Άρθρο 118***Ζώα ή προϊόντα ζωικής προέλευσης που εισάγονται στην Ένωση**

1. Το άρθρο 107 παράγραφος 2 ισχύει, τηρουμένων των αναλογιών, για τις επιχειρήσεις σε τρίτες χώρες και αυτές οι επιχειρήσεις δεν χρησιμοποιούν τα οριζόμενα αντιμικροβιακά που αναφέρονται στο άρθρο 37 παράγραφος 5, εφόσον ενδείκνυται όσον αφορά ζώα ή προϊόντα ζωικής προέλευσης που εξάγονται από τις συγκεκριμένες τρίτες χώρες προς την Ένωση.

2. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147 με σκοπό τη συμπλήρωση του παρόντος άρθρου προβλέποντας λεπτομερείς κανόνες σχετικά με την εφαρμογή της παραγράφου 1 του παρόντος άρθρου.



Τμήμα 4

Διαφήμιση

Άρθρο 119

Διαφήμιση κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Μόνο κτηνιατρικά φάρμακα που είναι εγκεκριμένα ή καταχωρισμένα σε κράτος μέλος μπορούν να διαφημίζονται στο εν λόγω κράτος μέλος, εκτός εάν η αρμόδια αρχή λάβει διαφορετική απόφαση σύμφωνα με την εθνική νομοθεσία.
2. Η διαφήμιση ενός κτηνιατρικού φαρμάκου καθιστά σαφές ότι αποσκοπεί στην προώθηση της διάθεσης, της πώλησης, της συνταγογράφησης, της διανομής ή της χρήσης του κτηνιατρικού φαρμάκου.
3. Η διαφήμιση δεν είναι διατυπωμένη κατά τρόπο που να υποδηλώνει ότι το κτηνιατρικό φάρμακο θα μπορούσε να αποτελεί ζωοτροφή ή βιοκτόνο.
4. Η διαφήμιση συμμορφώνεται προς την περίληψη των χαρακτηριστικών του διαφημιζόμενου κτηνιατρικού φαρμάκου.
5. Η διαφήμιση δεν περιλαμβάνει πληροφορίες που θα μπορούσαν να είναι παραπλανητικές ή να οδηγήσουν σε εσφαλμένη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.
6. Η διαφήμιση ενθαρρύνει την υπεύθυνη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου, παρουσιάζοντας το φάρμακο με τρόπο αντικειμενικό και χωρίς να υπερβάλλει ως προς τις ιδιότητές του.
7. Η αναστολή της άδειας κυκλοφορίας αποκλείει κάθε διαφήμιση κατά την περίοδο αναστολής του κτηνιατρικού φαρμάκου στο κράτος μέλος στο οποίο έχει ανασταλεί.
8. Κτηνιατρικά φάρμακα δεν διανέμονται για διαφημιστικούς σκοπούς εξαιρουμένων δειγμάτων σε μικρές ποσότητες.
9. Αντιμικροβιακά κτηνιατρικά φάρμακα δεν διανέμονται για διαφημιστικούς σκοπούς ως δείγματα ή σε οιαδήποτε άλλη μορφή.
10. Τα δείγματα που αναφέρονται στην παράγραφο 8 φέρουν κατάλληλη επισήμανση που αναφέρει ότι πρόκειται για δείγματα τα οποία δίνονται απευθείας σε κτηνιάτρους ή σε άλλα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται να διαθέτουν αυτά τα κτηνιατρικά φάρμακα στο πλαίσιο επιχορηγούμενων εκδηλώσεων ή από εμπορικούς αντιπροσώπους κατά τη διάρκεια των επισκέψεών τους.

Άρθρο 120

Διαφήμιση κτηνιατρικών φαρμάκων που υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή

1. Η διαφήμιση κτηνιατρικών φαρμάκων που υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή σύμφωνα με το άρθρο 34 επιτρέπεται μόνον εφόσον γίνεται κατ' αποκλειστικότητα στα ακόλουθα πρόσωπα:
 - α) κτηνιάτρους·
 - β) πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται να διαθέτουν κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με το ισχύον εθνικό δίκαιο.

▼B

2. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, η διαφήμιση κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία υπόκεινται σε κτηνιατρική συνταγή σύμφωνα με το άρθρο 34 που απευθύνεται σε επαγγελματίες εκτροφείς ζώων μπορεί να επιτραπεί από το κράτος μέλος, εφόσον πληρούνται οι ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) η διαφήμιση περιορίζεται σε ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα·
- β) η διαφήμιση περιλαμβάνει ρητή πρόσκληση προς τους επαγγελματίες εκτροφείς ζώων να συμβουλευόνται τον κτηνίατρο σχετικά με το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο.

3. Με την επιφύλαξη των παραγράφων 1 και 2, απαγορεύεται η διαφήμιση αδρανοποιημένων ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία παράγονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα σε επιδημιολογική μονάδα και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του ζώου αυτού ή των ζώων αυτών στην ίδια επιδημιολογική μονάδα ή για τη θεραπεία ζώου ή ζώων σε μια μονάδα αφού έχει επιβεβαιωθεί η επιδημιολογική σύνδεση.

*Άρθρο 121***Προώθηση φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σε ζώα**

1. Κατά την προώθηση φαρμάκων σε πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να διαθέτουν τα φάρμακα σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό, δεν μπορούν να παρέχονται δώρα, χρηματικά οφέλη ή παροχές σε είδος ή να δίδεται υπόσχεση παροχής στα εν λόγω πρόσωπα, εκτός εάν αυτά είναι άνευ αξίας και σχετικά με την πρακτική της συνταγογράφησης ή της διάθεσης φαρμάκων.

2. Τα πρόσωπα που είναι εξουσιοδοτημένα να συνταγογραφούν ή να διαθέτουν τα φάρμακα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 δεν ζητούν ούτε δέχονται οποιοδήποτε από τα οφέλη που απαγορεύονται δυνάμει της εν λόγω παραγράφου.

3. Η παράγραφος 1 δεν εμποδίζει την άμεση ή έμμεση παροχή φιλοξενίας σε εκδηλώσεις για αμιγώς επαγγελματικούς ή επιστημονικούς σκοπούς. Η φιλοξενία αυτή περιορίζεται πάντα αυστηρά στους εν λόγω κύριους στόχους της εκδήλωσης.

4. Οι παράγραφοι 1, 2 και 3 δεν θίγουν τα υφιστάμενα εμπορικά μέτρα ή εμπορική πρακτική των κρατών μελών σε θέματα τιμής, περιθωρίων κέρδους και εκπτώσεων.

*Άρθρο 122***Εφαρμογή των διατάξεων σχετικά με τη διαφήμιση**

Τα κράτη μέλη μπορούν να καθορίζουν όποιες διαδικασίες κρίνουν απαραίτητες για την εφαρμογή των άρθρων 119, 120 και 121.

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ VIII***ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΛΕΓΧΟΙ***Άρθρο 123***Έλεγχοι**

1. Οι αρμόδιες αρχές διενεργούν ελέγχους στα ακόλουθα πρόσωπα:

- α) παρασκευαστές και εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμάκων και δραστικών ουσιών·
- β) διανομείς δραστικών ουσιών·
- γ) κατόχους αδειών κυκλοφορίας·

▼ B

- δ) κατόχους άδειας χονδρικής πώλησης·
 - ε) εμπόρους λιανικής πώλησης·
 - στ) ιδιοκτήτες και εκτροφείς ζώων παραγωγής τροφίμων·
 - ζ) κτηνιάτρους·
 - η) κατόχους καταχώρισης για ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα·
 - θ) κατόχους κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 5 παράγραφος 6· και
 - ι) οιοδήποτε άλλο πρόσωπο υπέχει υποχρεώσεις βάσει του παρόντος κανονισμού·
2. Οι έλεγχοι που αναφέρονται στην παράγραφο 1 διενεργούνται τακτικά, βάσει κινδύνου, προκειμένου να εξακριβώνεται ότι τα πρόσωπα που αναφέρονται στην παράγραφο 1 συμμορφώνονται με τον παρόντα κανονισμό.
3. Οι έλεγχοι βάσει κινδύνου που αναφέρονται στην παράγραφο 2 πραγματοποιούνται από τις αρμόδιες αρχές, οι οποίες λαμβάνουν υπόψη τουλάχιστον:
- α) τους εγγενείς κινδύνους που σχετίζονται με τις δραστηριότητες των προσώπων που αναφέρονται στην παράγραφο 1 και την τοποθεσία των δραστηριοτήτων τους·
 - β) το ιστορικό των προσώπων που αναφέρονται στην παράγραφο 1, όσον αφορά τα αποτελέσματα των ελέγχων που διενεργήθηκαν σε αυτά και την προηγούμενη συμμόρφωση τους·
 - γ) κάθε πληροφορία για τυχόν μη συμμόρφωση·
 - δ) τον πιθανό αντίκτυπο της μη συμμόρφωσης στη δημόσια υγεία, την υγεία των ζώων, την καλή διαβίωση των ζώων και το περιβάλλον.
4. Έλεγχοι μπορούν επίσης να διενεργούνται κατόπιν αιτήματος αρμόδιας αρχής άλλου κράτους μέλους, της Επιτροπής ή του Οργανισμού.
5. Οι έλεγχοι διενεργούνται από εκπροσώπους της αρμόδιας αρχής.
6. Μπορούν να διενεργούνται επιθεωρήσεις ως μέρος των ελέγχων. Οι επιθεωρήσεις αυτές είναι δυνατόν να διενεργούνται αφηνιδιαστικά. Κατά τη διάρκεια αυτών των επιθεωρήσεων οι εκπρόσωποι μιας αρμόδιας αρχής έχουν τουλάχιστον την εξουσία:
- α) να επιθεωρούν τις εγκαταστάσεις, τον εξοπλισμό, τα μέσα μεταφοράς, τα αρχεία, τα έγγραφα και τα συστήματα που σχετίζονται με τον στόχο του ελέγχου·
 - β) να επιθεωρούν και να λαμβάνουν δείγματα με σκοπό να τα υποβάλουν για ανεξάρτητη ανάλυση από επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων ή από εργαστήριο που έχει ορίσει για τον σκοπό αυτό ένα κράτος μέλος·
 - γ) να τεκμηριώνουν οποιαδήποτε αποδεικτικά στοιχεία κρίνονται αναγκαία από τους εκπροσώπους·
 - δ) να διενεργούν τους ίδιους ελέγχους σε τυχόν μέρη που εκτελούν τα καθήκοντα που απαιτούνται βάσει του παρόντος κανονισμού με, για λογαριασμό ή εξ ονόματος των προσώπων που αναφέρονται στην παράγραφο 1.
7. Οι εκπρόσωποι των αρμόδιων αρχών τηρούν αρχείο για κάθε έλεγχο που διενεργούν και, κατά περίπτωση, συντάσσουν έκθεση. Το πρόσωπο που αναφέρεται στην παράγραφο 1 ενημερώνεται αμέσως και εγγράφως από την αρμόδια αρχή για κάθε περίπτωση μη συμμόρφωσης που εντοπίζεται μέσω των ελέγχων και έχει τη δυνατότητα να υποβάλει παρατηρήσεις εντός προθεσμίας που ορίζεται από την αρμόδια αρχή.

▼ B

8. Οι αρμόδιες αρχές διαθέτουν διαδικασίες ή ρυθμίσεις για να διασφαλίζουν ότι το προσωπικό που διενεργεί τους ελέγχους δεν επηρεάζεται από συγκρούσεις συμφερόντων.

*Άρθρο 124***Έλεγχοι από την Επιτροπή**

Η Επιτροπή μπορεί να διενεργεί ελέγχους στα κράτη μέλη στις αρμόδιες αρχές τους για την επιβεβαίωση της καταλληλότητας των ελέγχων που διενεργούν οι εν λόγω αρμόδιες αρχές. Οι εν λόγω έλεγχοι συντονίζονται από το σχετικό κράτος μέλος και διενεργούνται με τρόπο ώστε να αποφεύγεται η περιττή διοικητική επιβάρυνση.

Μετά από κάθε έλεγχο, η Επιτροπή συντάσσει έκθεση η οποία περιέχει, εάν κρίνεται σκόπιμο, συστάσεις προς το σχετικό κράτος μέλος. Η Επιτροπή αποστέλλει το σχέδιο έκθεσης στην αρμόδια αρχή για την υποβολή παρατηρήσεων και λαμβάνει υπόψη τυχόν παρατηρήσεις κατά την κατάρτιση της τελικής έκθεσης. Η τελική έκθεση και οι παρατηρήσεις δημοσιοποιούνται από την Επιτροπή.

*Άρθρο 125***Πιστοποιητικό καταλληλότητας**

Για να επαληθεύσει τη συμμόρφωση των στοιχείων που υποβάλλονται για την απόκτηση πιστοποιητικού καταλληλότητας προς τις μονογραφίες της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*, ο φορέας τυποποίησης ονοματολογιών και προτύπων ποιότητας κατά την έννοια της σύμβασης για την εκπόνηση *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας* η οποία έγινε δεκτή με την απόφαση 94/358/ΕΚ του Συμβουλίου⁽⁹⁾ (Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και την Υγειονομική Περίθαλψη («EDQM»)) μπορεί να ζητήσει από την Επιτροπή ή τον Οργανισμό να διενεργήσει μια αρμόδια αρχή επιθεώρηση, όταν το σχετικό αρχικό υλικό αποτελεί αντικείμενο μονογραφίας της *Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας*.

*Άρθρο 126***Ειδικοί κανόνες για τις επιθεωρήσεις φαρμακοεπαγρύπνησης**

1. Οι αρμόδιες αρχές και ο Οργανισμός διασφαλίζουν ότι όλα τα κύρια αρχεία συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην Ένωση ελέγχονται τακτικά και ότι τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης εφαρμόζονται ορθά.

2. Ο Οργανισμός συντονίζει και οι αρμόδιες αρχές διενεργούν επιθεωρήσεις των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης των κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 44.

3. Οι αρμόδιες αρχές διενεργούν επιθεωρήσεις των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης των κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν εγκριθεί σύμφωνα με τα άρθρα 47, 49, 52 και 53.

4. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία βρίσκονται τα κύρια αρχεία του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης διενεργούν επιθεωρήσεις των κύριων αρχείων των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης.

⁽⁹⁾ Απόφαση 94/358/ΕΚ του Συμβουλίου, της 16ης Ιουνίου 1994, για την αποδοχή, εξ ονόματος της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, της σύμβασης για την εκπόνηση Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας (ΕΕ L 158 της 25.6.1994, σ. 17).

▼ B

5. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 4 του παρόντος άρθρου και σύμφωνα με το άρθρο 80, μια αρμόδια αρχή μπορεί να συμμετάσχει σε τυχόν πρωτοβουλίες για τον επιμερισμό των εργασιών και την ανάθεση αρμοδιοτήτων με άλλες αρμόδιες αρχές προκειμένου να αποφευχθεί η επικάλυψη επιθεωρήσεων των συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης.

6. Τα αποτελέσματα των επιθεωρήσεων φαρμακοεπαγρύπνησης καταχωρίζονται στη βάση δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που αναφέρεται στο άρθρο 74.

*Άρθρο 127***Απόδειξη της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων**

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας έχει στη διάθεσή του τα αποτελέσματα των ελέγχων στο κτηνιατρικό φάρμακο ή στα συστατικά και τα ενδιάμεσα προϊόντα της διαδικασίας παρασκευής, σύμφωνα με τις μεθόδους που καθορίζονται στην άδεια κυκλοφορίας.

2. Εάν μια αρμόδια αρχή διαπιστώσει ότι μια παρτίδα ενός κτηνιατρικού φαρμάκου δεν συμμορφώνεται με την έκθεση ελέγχου του παρασκευαστή ή με τις προδιαγραφές που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας, λαμβάνει μέτρα έναντι του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και του παρασκευαστή και ενημερώνει σχετικά τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών στα οποία έχει λάβει άδεια το κτηνιατρικό φάρμακο καθώς επίσης και τον Οργανισμό όταν το κτηνιατρικό φάρμακο έχει λάβει άδεια βάσει της κεντρικής διαδικασίας.

*Άρθρο 128***Απόδειξη της ειδικής ποιότητας ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων**

1. Για τους σκοπούς της εφαρμογής του άρθρου 127 παράγραφος 1, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να απαιτούν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων να υποβάλει στις αρμόδιες αρχές αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου που έχει υπογράψει ο υπεύθυνος σύμφωνα με το άρθρο 97.

2. Ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων μεριμνά για τη διατήρηση αντιπροσωπευτικών δειγμάτων από κάθε παρτίδα κτηνιατρικών φαρμάκων, σε επαρκή ποσότητα, τουλάχιστον μέχρι την ημερομηνία λήξης, και τα προσκομίζει αμέσως στις αρμόδιες αρχές αν του ζητηθούν.

3. Όταν είναι αναγκαίο για λόγους υγείας του ανθρώπου ή των ζώων, μια αρμόδια αρχή μπορεί να απαιτεί από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου να υποβάλει δείγματα παρτίδων του προϊόντος χύμα ή του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου προς έλεγχο σε επίσημο εργαστήριο ελέγχου φαρμάκων προτού το φάρμακο διατεθεί στην αγορά.

▼B

4. Κατόπιν αιτήματος αρμόδιας αρχής, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας προσκομίζει αμέσως τα δείγματα που αναφέρονται στην παράγραφο 2, συνοδευόμενα από τις εκθέσεις ελέγχου που αναφέρονται στην παράγραφο 1, για δοκιμές ελέγχου. Η αρμόδια αρχή ενημερώνει τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών στα οποία έχει λάβει άδεια το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο, καθώς και την Ευρωπαϊκή Διεύθυνση για την Ποιότητα των Φαρμάκων και την Υγειονομική Περίθαλψη (ΕΔΠΦΥΠ) και τον Οργανισμό σε περίπτωση που το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο έχει λάβει άδεια βάσει της κεντρικής διαδικασίας, για την πρόθεσή της να ελέγξει παρτίδες των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων.

5. Βάσει των εκθέσεων ελέγχου που αναφέρονται στο παρόν κεφάλαιο, το εργαστήριο που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο επαναλαμβάνει στα παρεχόμενα δείγματα, το σύνολο των δοκιμών που έχουν διενεργηθεί επί του τελικού ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου από τον παρασκευαστή, σύμφωνα με τις συναφείς προδιαγραφές στον φάκελο της άδειας κυκλοφορίας του.

6. Ο κατάλογος των δοκιμών οι οποίες πρέπει να επαναληφθούν από το εργαστήριο που είναι υπεύθυνο για τον έλεγχο περιορίζεται στις αιτιολογημένες δοκιμές, εφόσον συμφωνούν με τους περιορισμούς αυτούς όλες οι αρμόδιες αρχές στα σχετικά κράτη μέλη και, ανάλογα με την περίπτωση, η ΕΔΠΦΥΠ.

Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας, ο κατάλογος των δοκιμών που πρέπει να επαναλαμβάνονται από το εργαστήριο ελέγχου μπορεί να μειωθεί μόνον εάν συμφωνεί ο Οργανισμός.

7. Οι αρμόδιες αρχές αναγνωρίζουν τα αποτελέσματα των δοκιμών που αναφέρονται στην παράγραφο 5.

8. Εκτός από την περίπτωση κατά την οποία η Επιτροπή ενημερώνεται για την ανάγκη μεγαλύτερης προθεσμίας προκειμένου να ολοκληρωθούν οι δοκιμές, οι αρμόδιες αρχές μεριμνούν για την περάτωση του ελέγχου εντός 60 ημερών από την παραλαβή των δειγμάτων και των εκθέσεων ελέγχου.

9. Εντός της ίδιας προθεσμίας, η αρμόδια αρχή κοινοποιεί τα αποτελέσματα των δοκιμών στις αρμόδιες αρχές των άλλων σχετικών κρατών μελών, στην ΕΔΠΦΥΠ, στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και, αν κρίνεται σκόπιμο, στον παρασκευαστή.

10. Η αρμόδια αρχή επαληθεύει ότι οι παραγωγικές διαδικασίες που χρησιμοποιούνται για την παρασκευή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων είναι επικυρωμένες και ότι διασφαλίζεται η συνεχής ποιοτική πιστότητα των παρτίδων.

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΧ***ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΚΥΡΩΣΕΙΣ***Άρθρο 129***Προσωρινοί περιορισμοί ασφάλειας**

1. Σε περίπτωση κινδύνου για τη δημόσια υγεία ή την υγεία των ζώων ή το περιβάλλον που απαιτεί την ανάληψη επείγουσας δράσης, επιβάλλονται προσωρινοί περιορισμοί ασφάλειας στον κάτοχο της

▼ B

άδειας κυκλοφορίας και σε άλλα πρόσωπα που υπέχουν υποχρεώσεις βάσει του παρόντος κανονισμού από την αρμόδια αρχή και, στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που έχει λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας, και από την Επιτροπή. Οι εν λόγω προσωρινοί περιορισμοί ασφαλείας μπορεί να περιλαμβάνουν:

- α) περιορισμό της διάθεσης του κτηνιατρικού φαρμάκου κατόπιν αιτήματος της αρμόδιας αρχής και, στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που έχει λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας, κατόπιν αιτήματος και της Επιτροπής προς την αρμόδια αρχή·
- β) περιορισμό της χρήσης του κτηνιατρικού φαρμάκου κατόπιν αιτήματος της αρμόδιας αρχής και, στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου κτηνιατρικού φαρμάκου που έχει λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας, κατόπιν αιτήματος και της Επιτροπής προς την αρμόδια αρχή·
- γ) αναστολή της άδειας κυκλοφορίας από την αρμόδια αρχή που χορήγησε την εν λόγω άδεια κυκλοφορίας και, στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που έχει λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας, από την Επιτροπή.

2. Η σχετική αρμόδια αρχή ενημερώνει, το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, τις άλλες αρμόδιες αρχές και την Επιτροπή σχετικά με κάθε προσωρινό περιορισμό ασφαλείας που έχει επιβάλει. Στην περίπτωση κεντρικών αδειών κυκλοφορίας, η Επιτροπή ενημερώνει ταυτόχρονα εντός της ίδιας προθεσμίας τις αρμόδιες αρχές για κάθε προσωρινό περιορισμό ασφαλείας που έχει επιβάλει.

3. Οι αρμόδιες αρχές και η Επιτροπή μπορούν, ταυτόχρονα με την επιβολή περιορισμού σύμφωνα με την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, να παραπέμψουν το ζήτημα στον Οργανισμό σύμφωνα με το άρθρο 82.

4. Ανάλογα με την περίπτωση, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας υποβάλλει αίτηση τροποποίησης των όρων της άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 62.

Άρθρο 130

Αναστολή, ανάκληση ή τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας

1. Η αρμόδια αρχή ή, στην περίπτωση κεντρικών αδειών κυκλοφορίας, η Επιτροπή αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια κυκλοφορίας ή ζητεί από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει αίτηση για τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας όταν η σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού φαρμάκου δεν είναι πλέον θετική ή δεν επαρκεί για την κατοχύρωση της ασφάλειας των τροφίμων.

2. Η αρμόδια αρχή ή, στην περίπτωση κεντρικών αδειών κυκλοφορίας, η Επιτροπή ανακαλεί την άδεια κυκλοφορίας όταν ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν πληροί πλέον την απαίτηση σχετικά με την εγκατάσταση εντός της Ένωσης που αναφέρεται στο άρθρο 5 παράγραφος 4.

3. Η αρμόδια αρχή ή, στην περίπτωση κεντρικών αδειών κυκλοφορίας, η Επιτροπή μπορεί να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια κυκλοφορίας ή να ζητήσει από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας να υποβάλει αίτηση για τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας, κατά περίπτωση, σε περίπτωση που συντρέχουν ένας ή περισσότεροι από τους ακόλουθους λόγους:

▼B

- α) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 58·
- β) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν συμμορφώνεται με τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 127·
- γ) το σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης που έχει θεσπιστεί σύμφωνα με το άρθρο 77 παράγραφος 1 είναι ανεπαρκές·
- δ) ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας δεν εκπληρώνει τις υποχρεώσεις του οι οποίες ορίζονται στο άρθρο 77·
- ε) το ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση δεν εκπληρώνει τα καθήκοντά του όπως ορίζονται στο άρθρο 78.

4. Για τους σκοπούς των παραγράφων 1, 2 και 3, στην περίπτωση κεντρικών αδειών, πριν από την ανάληψη δράσης, η Επιτροπή ζητά, ανάλογα με την περίπτωση, τη γνώμη του Οργανισμού εντός προθεσμίας που ορίζει σε συνάρτηση με τον βαθμό επείγοντος του θέματος, ώστε να εξεταστούν οι λόγοι που αναφέρονται στις εν λόγω παραγράφους. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου καλείται να υποβάλει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις εντός ορισθείσας από την Επιτροπή προθεσμίας.

Η Επιτροπή, μετά από γνώμη του Οργανισμού, εάν είναι αναγκαίο, μπορεί να θεσπίσει προσωρινά μέτρα, τα οποία έχουν άμεση εφαρμογή. Η Επιτροπή, μέσω εκτελεστικών πράξεων, λαμβάνει οριστική απόφαση. Οι εν λόγω εκτελεστικές πράξεις εκδίδονται σύμφωνα με τη διαδικασία εξέτασης στην οποία παραπέμπει το άρθρο 145 παράγραφος 2.

5. Τα κράτη μέλη θεσπίζουν διαδικασίες για την εφαρμογή των παραγράφων 1, 2 και 3.

*Άρθρο 131***Αναστολή ή ανάκληση άδειας χονδρικής πώλησης**

1. Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης προς τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 101 παράγραφος 3, η αρμόδια αρχή αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια χονδρικής πώλησης των κτηνιατρικών φαρμάκων.

2. Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης προς τις απαιτήσεις που καθορίζονται στο άρθρο 101, πλην της παραγράφου 3, η αρμόδια αρχή μπορεί, με την επιφύλαξη τυχόν άλλων κατάλληλων μέτρων δυνάμει της εθνικής νομοθεσίας, να λάβει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα μέτρα:

- α) να αναστείλει την άδεια χονδρικής πώλησης·
- β) να αναστείλει την άδεια χονδρικής πώλησης μίας ή περισσότερων κατηγοριών κτηνιατρικών φαρμάκων·
- γ) να ανακαλέσει την άδεια χονδρικής πώλησης μίας ή περισσότερων κατηγοριών κτηνιατρικών φαρμάκων.

*Άρθρο 132***Διαγραφή εισαγωγέων, παρασκευαστών και διανομέων δραστικών ουσιών από τη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης**

Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης παρασκευαστών, εισαγωγέων και διανομέων δραστικών ουσιών προς τις απαιτήσεις που ορίζονται στο άρθρο 95, η αρμόδια αρχή διαγράφει, προσωρινά ή οριστικά, τους εν λόγω εισαγωγείς, παρασκευαστές και διανομείς από τη βάση δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης.



Άρθρο 133

Αναστολή ή ανάκληση αδειών παρασκευής

Σε περίπτωση μη συμμόρφωσης προς τις απαιτήσεις που καθορίζονται στο άρθρο 93, η αρμόδια αρχή λαμβάνει, με την επιφύλαξη τυχόν άλλων κατάλληλων μέτρων δυνάμει της εθνικής νομοθεσίας, ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα μέτρα:

- α) αναστολή της παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων·
- β) αναστολή εισαγωγών κτηνιατρικών φαρμάκων από τρίτες χώρες·
- γ) αναστολή ή ανάκληση της άδειας παρασκευής για μία ή περισσότερες φαρμακοτεχνικές μορφές·
- δ) αναστολή ή ανάκληση της άδειας παρασκευής μιας ή περισσότερων δραστηριοτήτων σε μία ή περισσότερες μονάδες παρασκευής.

Άρθρο 134

Απαγόρευση της διάθεσης κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Σε περίπτωση κινδύνου για τη δημόσια υγεία ή την υγεία των ζώων ή το περιβάλλον, η αρμόδια αρχή ή, όταν πρόκειται για κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν λάβει κεντρική άδεια, η Επιτροπή απαγορεύει τη διάθεση του κτηνιατρικού φαρμάκου και απαιτεί από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή τους προμηθευτές του να σταματήσουν την προμήθεια ή να ανακαλέσουν το κτηνιατρικό φάρμακο από την αγορά όταν παρατηρείται ένα από τα ακόλουθα:

- α) η σχέση οφέλους-κινδύνου του κτηνιατρικού φαρμάκου δεν είναι πλέον θετική·
- β) η ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση του κτηνιατρικού φαρμάκου δεν είναι αυτή που δηλώνεται στην περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος η οποία αναφέρεται στο άρθρο 35·
- γ) ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής είναι ανεπαρκής για την κατοχύρωση της ασφάλειας των τροφίμων·
- δ) δεν διενεργήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 127 παράγραφος 1· ή
- ε) η εσφαλμένη επισήμανση ίσως οδηγεί σε σοβαρό κίνδυνο για την υγεία των ζώων ή τη δημόσια υγεία.

2. Οι αρμόδιες αρχές ή η Επιτροπή μπορούν να περιορίσουν την απαγόρευση της διάθεσης και την ανάκληση από την αγορά μόνο για τις παρτίδες παρασκευής του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου που αποτελούν αντικείμενο αμφισβήτησης.

Άρθρο 135

Κυρώσεις που επιβάλλονται από τα κράτη μέλη

1. Τα κράτη μέλη καθορίζουν τους κανόνες για τις κυρώσεις που επιβάλλονται σε περίπτωση παραβιάσεων των διατάξεων του παρόντος κανονισμού και λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα για να διασφαλίσουν την εφαρμογή τους. Οι προβλεπόμενες κυρώσεις είναι αποτελεσματικές, αναλογικές και αποτρεπτικές.

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν τους εν λόγω κανόνες και τα εν λόγω μέτρα στην Επιτροπή έως την 28η Ιανουαρίου και την ενημερώνουν σχετικά με κάθε μεταγενέστερη τροποποίησή τους.

▼ **B**

2. Οι αρμόδιες αρχές διασφαλίζουν τη δημοσίευση πληροφοριών σχετικά με το είδος και τον αριθμό των περιπτώσεων στις οποίες επιβλήθηκαν οικονομικές κυρώσεις, λαμβάνοντας υπόψη το έννομο συμφέρον των ενδιαφερομένων για την προστασία του επαγγελματικού τους απορρήτου.

3. Τα κράτη μέλη ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή σχετικά με την κίνηση δικαστικής διαδικασίας κατά κατόχων άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικό προϊόν που έχει λάβει κεντρική άδεια για παράβαση του παρόντος κανονισμού.

Άρθρο 136

Οικονομικές κυρώσεις που επιβάλλονται από την Επιτροπή στους κατόχους άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά προϊόντα που έχουν λάβει κεντρική άδεια

1. Η Επιτροπή μπορεί να επιβάλει οικονομικές κυρώσεις υπό τη μορφή προστίμων ή χρηματικών ποινών στους κατόχους αδειών κυκλοφορίας για κτηνιατρικά προϊόντα που έχουν λάβει κεντρική άδεια οι οποίες έχουν χορηγηθεί βάσει του παρόντος κανονισμού σε περίπτωση μη συμμόρφωσης με τις υποχρεώσεις που ορίζονται στο παράρτημα III σε σχέση με τις εν λόγω άδειες κυκλοφορίας.

2. Η Επιτροπή μπορεί, στον βαθμό που προβλέπεται ειδικά στις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που αναφέρονται στην παράγραφο 7 στοιχείο β), να επιβάλει τις οικονομικές κυρώσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 1 και σε νομικό πρόσωπο ή νομικά πρόσωπα άλλα από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας υπό την προϋπόθεση ότι τα εν λόγω πρόσωπα αποτελούν μέρος της ίδιας οικονομικής οντότητας με τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας και ότι τα εν λόγω άλλα νομικά πρόσωπα:

- α) ασκούσαν καθοριστική επιρροή στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ή
- β) είχαν ανάμειξη στη μη συμμόρφωση με τις υποχρεώσεις την οποία διέπραξε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας, ή θα μπορούσαν να την είχαν αποτρέψει.

3. Όταν ο Οργανισμός ή μια αρμόδια αρχή κράτους μέλους εκτιμά ότι ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν συμμορφώθηκε με κάποια από τις υποχρεώσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 1, μπορεί να ζητήσει από την Επιτροπή να διερευνήσει κατά πόσον πρέπει να επιβληθούν οικονομικές κυρώσεις δυνάμει της εν λόγω παραγράφου.

4. Η Επιτροπή, προκειμένου να αποφανθεί εάν θα επιβάλει οικονομική κύρωση και κατά τον καθορισμό του ύψους της, βασίζεται στις αρχές της αποτελεσματικότητας, της αναλογικότητας και της αποτρεπτικότητας και λαμβάνει υπόψη, κατά περίπτωση, τη σοβαρότητα και τις συνέπειες της μη συμμόρφωσης με την υποχρέωση.

5. Για τους σκοπούς της παραγράφου 1, η Επιτροπή λαμβάνει επίσης υπόψη τα εξής:

- α) κάθε διαδικασία επί παραβάσει που έχει κινήσει κράτος μέλος κατά του ίδιου κατόχου άδειας κυκλοφορίας με βάση τους ίδιους νομικούς λόγους και τα ίδια πραγματικά περιστατικά και
- β) οιοσδήποτε κυρώσεις, περιλαμβανομένων ποινών, έχουν ήδη επιβληθεί στον ίδιο κάτοχο άδειας κυκλοφορίας με βάση τους ίδιους νομικούς λόγους και τα ίδια πραγματικά περιστατικά.

6. Όταν η Επιτροπή διαπιστώσει ότι ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας δεν συμμορφώθηκε, εκ προθέσεως ή εξ αμελείας, με τις υποχρεώσεις του όπως αναφέρονται στην παράγραφο 1, μπορεί να αποφασίσει την επιβολή προστίμου που δεν υπερβαίνει το 5 % του κύκλου εργασιών του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας στην Ένωση κατά την εταιρική χρήση που προηγείται της ημερομηνίας της απόφασης.

▼B

Εάν ο κάτοχος άδειας κυκλοφορίας συνεχίζει να μην συμμορφώνεται με τις υποχρεώσεις του που αναφέρονται στην παράγραφο 1, η Επιτροπή μπορεί να λάβει απόφαση να επιβάλει την πληρωμή περιοδικών οικονομικών κυρώσεων οι οποίες δεν υπερβαίνουν το 2,5 % του μέσου κύκλου εργασιών του κατόχου άδειας κυκλοφορίας στην Ένωση κατά την εταιρική χρήση που προηγείται της ημερομηνίας της εν λόγω απόφασης.

Οι περιοδικές οικονομικές κυρώσεις μπορούν να επιβάλλονται για το διάστημα που εκτείνεται από την ημερομηνία κοινοποίησης της σχετικής απόφασης της Επιτροπής μέχρι τον τερματισμό της μη συμμόρφωσης του κατόχου άδειας κυκλοφορίας με την υποχρέωση, όπως αναφέρεται στην παράγραφο 1.

7. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147, για τη συμπλήρωση του παρόντος κανονισμού ορίζοντας:

- α) τις διαδικασίες που πρέπει να εφαρμόζει η Επιτροπή κατά την επιβολή προστίμων ή οικονομικών κυρώσεων, περιλαμβανομένων κανόνων σχετικά με την έναρξη της διαδικασίας, τα αποδεικτικά μέτρα, τα δικαιώματα υπεράσπισης, την πρόσβαση στον φάκελο, τη νομική εκπροσώπηση και την εμπιστευτικότητα,
- β) περαιτέρω λεπτομερείς κανόνες για την επιβολή από την Επιτροπή οικονομικών κυρώσεων σε άλλα νομικά πρόσωπα εκτός του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας,
- γ) κανόνες σχετικά με τη διάρκεια της διαδικασίας και τις προθεσμίες παραγραφής,
- δ) στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από την Επιτροπή κατά τον καθορισμό του επιπέδου και την επιβολή προστίμων και χρηματικών ποινών, καθώς και των όρων και των μεθόδων είσπραξής τους.

8. Όταν διεξάγεται έρευνα για μη συμμόρφωση με τις υποχρεώσεις που αναφέρονται στην παράγραφο 1, η Επιτροπή μπορεί να συνεργάζεται με τις αρμόδιες εθνικές αρχές και να βασίζεται σε πόρους που παρέχονται από τον Οργανισμό.

9. Όταν η Επιτροπή εκδίδει απόφαση με την οποία επιβάλλει οικονομική κύρωση, δημοσιεύει περίληψη της υπόθεσης, στην οποία περιλαμβάνονται τα ονόματα των κατόχων αδειών κυκλοφορίας καθώς και τα ποσά των οικονομικών κυρώσεων και οι λόγοι για τους οποίους επιβάλλονται, λαμβάνοντας υπόψη το έννομο συμφέρον των κατόχων αδειών κυκλοφορίας όσον αφορά την προστασία του επιχειρηματικού απορρήτου τους.

10. Το Δικαστήριο της Ευρωπαϊκής Ένωσης διαθέτει απεριόριστη δικαιοδοσία για την επανεξέταση των αποφάσεων με τις οποίες η Επιτροπή επιβάλλει οικονομικές κυρώσεις. Το Δικαστήριο της Ευρωπαϊκής Ένωσης δύναται να ακυρώσει, να μειώσει ή να αυξήσει το πρόστιμο ή τη χρηματική ποινή που έχει επιβληθεί από την Επιτροπή.

*ΚΕΦΑΛΑΙΟ X***ΔΙΚΤΥΟ ΚΑΝΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΑΡΧΩΝ***Άρθρο 137***Αρμόδιες αρχές**

1. Τα κράτη μέλη ορίζουν τις αρμόδιες αρχές για την εκτέλεση των καθηκόντων βάσει του παρόντος κανονισμού.

2. Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν τη διάθεση επαρκών χρηματοδοτικών πόρων προκειμένου οι αρμόδιες αρχές να έχουν στη διάθεσή τους το προσωπικό και τους λοιπούς πόρους που απαιτούνται για τη διενέργεια των δραστηριοτήτων που επιτάσσει ο παρών κανονισμός.

▼B

3. Οι αρμόδιες αρχές συνεργάζονται μεταξύ τους κατά την εκτέλεση των καθηκόντων τους βάσει του παρόντος κανονισμού και παρέχουν στις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών κάθε αναγκαία και χρήσιμη υποστήριξη για τον σκοπό αυτόν. Οι αρμόδιες αρχές αλληλοενημερώνονται κατάλληλα.

4. Κατόπιν αιτιολογημένου αιτήματος, οι αρμόδιες αρχές κοινοποιούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών τα γραπτά αρχεία που προβλέπονται στο άρθρο 123 και τις εκθέσεις ελέγχου που προβλέπονται στο άρθρο 127.

*Άρθρο 138***Επιστημονική γνώμη για τους διεθνείς οργανισμούς για την υγεία των ζώων**

1. Ο Οργανισμός μπορεί να διατυπώνει επιστημονικές γνώμες, στο πλαίσιο της συνεργασίας του με διεθνείς οργανισμούς για την υγεία των ζώων, για την αξιολόγηση κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία προορίζονται να διατεθούν αποκλειστικά σε αγορές εκτός της Ένωσης. Για τον σκοπό αυτόν, υποβάλλεται αίτηση στον Οργανισμό σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 8. Ο Οργανισμός μπορεί, μετά από διαβούλευση με τον αρμόδιο οργανισμό, να συντάσσει επιστημονική γνώμη.

2. Ο Οργανισμός καταρτίζει ειδικούς διαδικαστικούς κανόνες για την εφαρμογή της παραγράφου 1.

*Άρθρο 139***Επιτροπή Κτηνιατρικών Φαρμάκων**

1. Συστήνεται, εντός του Οργανισμού, Επιτροπή Κτηνιατρικών Φαρμάκων («η επιτροπή»).

2. Ο Εκτελεστικός Διευθυντής του Οργανισμού ή ο εκπρόσωπός του και οι εκπρόσωποι της Επιτροπής έχουν το δικαίωμα να συμμετέχουν σε όλες τις συνεδριάσεις της επιτροπής, των ομάδων εργασίας και των επιστημονικών συμβουλευτικών ομάδων.

3. Η επιτροπή μπορεί να συγκροτεί μόνιμες και προσωρινές ομάδες εργασίας. Η επιτροπή μπορεί να συγκροτεί επιστημονικές συμβουλευτικές ομάδες προς αξιολόγηση συγκεκριμένων τύπων κτηνιατρικών φαρμάκων, στις οποίες μπορεί να μεταβιβάζει ορισμένα καθήκοντα συνδεδεμένα με την εκπόνηση των επιστημονικών γνώμων που αναφέρονται στο άρθρο 141 παράγραφος 1 στοιχείο β).

4. Η επιτροπή συγκροτεί μόνιμη ομάδα εργασίας της οποίας μοναδικό καθήκον είναι η παροχή επιστημονικών συμβουλών σε επιχειρήσεις. Ο εκτελεστικός διευθυντής, σε διαβούλευση με την επιτροπή, οργανώνει τις διοικητικές δομές και διαδικασίες που θα επιτρέψουν την ανάπτυξη της παροχής συμβουλών σε επιχειρήσεις, όπως αναφέρεται στο άρθρο 57 παράγραφος 1 στοιχείο ξ) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ιδίως όσον αφορά την ανάπτυξη κτηνιατρικών φαρμάκων καινοτόμου θεραπείας.

5. Η επιτροπή συγκροτεί μόνιμη ομάδα εργασίας για τη φαρμακοεπαγρύπνηση με αρμοδιότητες που περιλαμβάνουν την αξιολόγηση πιθανών σημάτων στη φαρμακοεπαγρύπνηση που απορρέουν από το ενωσιακό σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης, προτείνοντας επιλογές για τη διαχείριση του κινδύνου που αναφέρεται στο άρθρο 79 στην επιτροπή και στην ομάδα συντονισμού, και συντονίζοντας την επικοινωνία σχετικά με θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης μεταξύ των αρμόδιων αρχών και του Οργανισμού.

▼B

6. Η επιτροπή καταρτίζει τον εσωτερικό της κανονισμό. Ο κανονισμός αυτός προβλέπει ιδίως:

- α) τις διαδικασίες ορισμού και αντικατάστασης του προέδρου·
- β) τον διορισμό των μελών τυχόν ομάδων εργασίας ή επιστημονικών συμβουλευτικών ομάδων βάσει των καταλόγων διαπιστευμένων εμπειρογνομόνων που αναφέρονται στο άρθρο 62 παράγραφος 2 δεύτερο εδάφιο του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και τις διαδικασίες διαβούλευσης των ομάδων εργασίας και των επιστημονικών συμβουλευτικών ομάδων·
- γ) μια επείγουσα διαδικασία γνωμοδότησης, ιδίως σε σχέση με τις διατάξεις του παρόντος κανονισμού για την εποπτεία της αγοράς και για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Ο εσωτερικός κανονισμός τίθεται σε ισχύ μετά την έκδοση ευνοϊκής γνώμης από την Επιτροπή και από το Διοικητικό Συμβούλιο του Οργανισμού.

7. Η γραμματεία του Οργανισμού παρέχει τεχνική, επιστημονική και διοικητική υποστήριξη στην επιτροπή, και μεριμνά για τη συνοχή και την ποιότητα των γνωμοδοτήσεων της επιτροπής και τον κατάλληλο συντονισμό μεταξύ της επιτροπής και άλλων επιτροπών του Οργανισμού που αναφέρονται στο άρθρο 56 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και της ομάδας συντονισμού.

8. Οι γνώμες της επιτροπής είναι προσβάσιμες από το κοινό.

*Άρθρο 140***Μέλη της επιτροπής**

1. Κάθε κράτος μέλος, κατόπιν διαβούλευσης με το διοικητικό συμβούλιο του Οργανισμού, διορίζει για τριετή θητεία που μπορεί να ανανεωθεί, ένα μέλος και ένα αναπληρωματικό μέλος της επιτροπής. Τα αναπληρωματικά μέλη εκπροσωπούν τα τακτικά και ψηφίζουν στη θέση τους όταν αυτά απουσιάζουν, και μπορούν επίσης να διοριστούν να ενεργούν ως εισηγητές.

2. Τα τακτικά μέλη και τα αναπληρωματικά μέλη της επιτροπής διορίζονται με βάση τη σχετική εμπειρογνομοσύνη και την πείρα τους στον τομέα της επιστημονικής αξιολόγησης κτηνιατρικών φαρμάκων, κατά τρόπο ώστε να διασφαλίζεται το υψηλότερο δυνατό επίπεδο προσόντων και ένα ευρύ φάσμα σχετικών ειδικών γνώσεων.

3. Ένα κράτος μέλος μπορεί να μεταβιβάσει τα καθήκοντά του στο πλαίσιο της επιτροπής σε άλλο κράτος μέλος. Κάθε κράτος μέλος μπορεί να αντιπροσωπεύει ένα μόνο άλλο κράτος μέλος.

4. Η επιτροπή μπορεί να προσθέτει στα διορισμένα μέλη έως πέντε πρόσθετα μέλη τα οποία επιλέγονται ανάλογα με τις ειδικές επιστημονικές τους ικανότητες. Τα εν λόγω μέλη διορίζονται για τριετή θητεία με δυνατότητα ανανέωσης και δεν έχουν αναπληρωτές.

5. Ενόψει της εκλογής των μελών αυτών, η επιτροπή προσδιορίζει τις ειδικές συμπληρωματικές επιστημονικές ικανότητες των τυχόν πρόσθετων μελών. Τα πρόσθετα μέλη επιλέγονται μεταξύ εμπειρογνομόνων που υποδεικνύονται από τα κράτη μέλη ή από τον Οργανισμό.

6. Η επιτροπή μπορεί να ορίσει, για την εκτέλεση των καθηκόντων της που αναφέρονται στο άρθρο 141, ένα από τα μέλη της ως εισηγητή. Μπορεί επίσης να ορίσει ένα δεύτερο μέλος ως συνεισηγητή.

7. Τα μέλη της επιτροπής μπορούν να συνοδεύονται από εμπειρογνώμονες σε ειδικούς επιστημονικούς ή τεχνικούς τομείς.

▼B

8. Τα μέλη της επιτροπής και οι εμπειρογνώμονες για την αξιολόγηση των κτηνιατρικών φαρμάκων στηρίζονται στις επιστημονικές αξιολογήσεις και στους επιστημονικούς πόρους που έχουν στη διάθεσή τους οι αρμόδιες αρχές. Κάθε αρμόδια αρχή παρακολουθεί και διασφαλίζει το επιστημονικό επίπεδο και την ανεξαρτησία της διενεργούμενης αξιολόγησης και παρέχει κατάλληλη συνεισφορά στις εργασίες της επιτροπής, και διευκολύνει τις δραστηριότητες των διορισμένων μελών της επιτροπής και εμπειρογνομώνων. Γι' αυτόν τον σκοπό, τα κράτη μέλη παρέχουν επαρκείς επιστημονικούς και τεχνικούς πόρους στα μέλη και τους εμπειρογνώμονες που έχουν διορίσει.

9. Τα κράτη μέλη δεν δίνουν στα μέλη της επιτροπής και στους εμπειρογνώμονες οδηγίες ασυμβίβαστες με τα καθήκοντά τους ή με τα καθήκοντα της επιτροπής και τις αρμοδιότητες του Οργανισμού.

*Άρθρο 141***Καθήκοντα της επιτροπής**

1. Η επιτροπή έχει τα εξής καθήκοντα:
 - α) να εκτελεί τα καθήκοντα που της ανατίθενται βάσει του παρόντος κανονισμού και του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004,
 - β) να καταρτίζει τις επιστημονικές γνώμες του Οργανισμού για ζητήματα που σχετίζονται με την αξιολόγηση και τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων,
 - γ) να καταρτίζει γνώμες για επιστημονικά θέματα που αφορούν την αξιολόγηση και τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων κατόπιν αιτήματος του Εκτελεστικού Διευθυντή του Οργανισμού ή της Επιτροπής,
 - δ) να καταρτίζει τις γνώμες του Οργανισμού για ζητήματα σχετικά με το παραδεκτό των αιτήσεων που υποβάλλονται σύμφωνα με την κεντρική διαδικασία, και σχετικά με τη χορήγηση, την τροποποίηση, την αναστολή ή την ανάκληση αδειών κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν λάβει κεντρική άδεια κυκλοφορίας,
 - ε) να λαμβάνει δεόντως υπόψη κάθε αίτημα που καταθέτουν τα κράτη μέλη για διατύπωση επιστημονικής γνώμης,
 - στ) να παρέχει καθοδήγηση σχετικά με σημαντικά θέματα και ζητήματα γενικού επιστημονικού χαρακτήρα,
 - ζ) να διατυπώνει επιστημονική γνώμη, στο πλαίσιο της συνεργασίας με τον Παγκόσμιο Οργανισμό για την Υγεία των Ζώων, για την αξιολόγηση ορισμένων κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται να διατεθούν αποκλειστικά σε αγορές εκτός της Ένωσης,
 - η) να γνωμοδοτεί για τα ανώτατα όρια καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων και βιοκτόνων προϊόντων που χρησιμοποιούνται στην κτηνοτροφία τα οποία μπορεί να είναι αποδεκτά σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 470/2009,
 - θ) να παρέχει επιστημονική γνώμη σχετικά με τη χρήση αντιμικροβιακών και αντιπαρασιτικών στα ζώα για να ελαχιστοποιηθεί η εμφάνιση αντοχής στην Ένωση και να επικαιροποιεί τη γνώμη αυτή, εφόσον απαιτείται,
 - ι) να παρέχει αντικειμενικές επιστημονικές γνώμες στα κράτη μέλη για τα ζητήματα που αναφέρονται στην επιτροπή.
2. Τα μέλη της επιτροπής εξασφαλίζουν τον κατάλληλο συντονισμό ανάμεσα στα καθήκοντα του Οργανισμού και τις εργασίες των αρμόδιων αρχών.
3. Κατά την εκπόνηση των γνωμοδοτήσεών της, η επιτροπή καταβάλλει κάθε δυνατή προσπάθεια για την επίτευξη επιστημονικής συναίνεσης. Αν η επίτευξη της συναίνεσης αυτής είναι αδύνατη, η γνώμη περιλαμβάνει τη θέση της πλειοψηφίας των μελών και τις αποκλίνουσες απόψεις μαζί με τις αιτιολογήσεις τους.

▼ B

4. Σε περίπτωση αιτήματος επανεξέτασης μιας γνώμης που έχει εκδώσει, όταν αυτή η δυνατότητα προβλέπεται από το ενωσιακό δίκαιο, η επιτροπή διορίζει έναν εισηγητή και, κατά περίπτωση, έναν συνεισηγητή διαφορετικούς από εκείνους που είχε διορίσει για την έκδοση της γνώμης. Η διαδικασία επανεξέτασης μπορεί να αφορά μόνο τα σημεία της γνώμης που είχε αρχικά επισημάνει ο αιτών και μπορεί να βασίζεται μόνο στα επιστημονικά στοιχεία τα οποία ήταν διαθέσιμα κατά την έκδοση της αρχικής γνώμης της επιτροπής. Ο αιτών μπορεί να ζητήσει να συμβουλευθεί η επιτροπή μια επιστημονική συμβουλευτική ομάδα σε σχέση με την επανεξέταση.

*Άρθρο 142***Ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για κτηνιατρικά φάρμακα**

1. Συστήνεται η ομάδα συντονισμού για τη διαδικασία αμοιβαίας αναγνώρισης και την αποκεντρωμένη διαδικασία για κτηνιατρικά φάρμακα («η ομάδα συντονισμού»).

2. Ο Οργανισμός παρέχει γραμματειακή υποστήριξη στην ομάδα συντονισμού για να βοηθήσει στη λειτουργία των διαδικασιών της ομάδας συντονισμού και να διασφαλίσει κατάλληλη διασύνδεση μεταξύ αυτής της ομάδας, του Οργανισμού και των αρμόδιων αρχών.

3. Η ομάδα συντονισμού καταρτίζει τον εσωτερικό κανονισμό της, ο οποίος τίθεται σε ισχύ μετά την έκδοση ευνοϊκής γνώμης από την Επιτροπή. Ο εσωτερικός κανονισμός δημοσιοποιείται.

4. Ο Διευθύνων Σύμβουλος του Οργανισμού ή ο εκπρόσωπός του και οι εκπρόσωποι της Επιτροπής έχουν το δικαίωμα να συμμετέχουν σε όλες τις συνεδριάσεις της ομάδας συντονισμού.

5. Η ομάδα συντονισμού συνεργάζεται στενά με τις αρμόδιες αρχές και τον Οργανισμό.

*Άρθρο 143***Μέλη της ομάδας συντονισμού**

1. Η ομάδα συντονισμού απαρτίζεται από έναν εκπρόσωπο από κάθε κράτος μέλος, ο οποίος διορίζεται για ανανεώσιμη θητεία τριών ετών. Τα κράτη μέλη μπορούν επίσης να ορίζουν έναν αναπληρωματικό εκπρόσωπο. Τα μέλη της ομάδας συντονισμού μπορούν να συνοδεύονται από εμπειρογνώμονες.

2. Για την εκτέλεση των καθηκόντων τους, τα μέλη της ομάδας συντονισμού και οι εμπειρογνώμονές τους βασίζονται στους επιστημονικούς και κανονιστικούς πόρους που διαθέτουν οι αρμόδιες αρχές τους όσον αφορά τις σχετικές επιστημονικές αξιολογήσεις και στις συστάσεις της επιτροπής. Κάθε αρμόδια αρχή παρακολουθεί την ποιότητα των αξιολογήσεων που διενεργούνται από τον εκπρόσωπό της και διευκολύνει τις δραστηριότητές του.

3. Τα μέλη της ομάδας συντονισμού καταβάλλουν κάθε δυνατή προσπάθεια για την επίτευξη συναίνεσης σχετικά με τα θέματα υπό συζήτηση.



Άρθρο 144

Καθήκοντα της ομάδας συντονισμού

Η ομάδα συντονισμού έχει τα εξής καθήκοντα:

- α) να εξετάζει ζητήματα που αφορούν τις διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης και τις αποκεντρωμένες διαδικασίες,
- β) να εξετάζει τις συμβουλές της ομάδας εργασίας φαρμακοεπαγρύπνησης της επιτροπής σχετικά με μέτρα διαχείρισης του κινδύνου σε θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης που αφορούν κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία έχουν λάβει άδεια στα κράτη μέλη και να εκδίδει συστάσεις προς τα κράτη μέλη και τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, κατά περίπτωση,
- γ) να εξετάζει ζητήματα που αφορούν τροποποιήσεις των όρων των αδειών κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί από τα κράτη μέλη,
- δ) να προβαίνει σε συστάσεις προς τα κράτη μέλη σχετικά με το αν ένα συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο ή μια ομάδα κτηνιατρικών φαρμάκων πρέπει να θεωρείται κτηνιατρικό φάρμακο εντός του πεδίου εφαρμογής του παρόντος κανονισμού,
- ε) να συντονίζει την επιλογή της επικεφαλής αρχής που είναι υπεύθυνη για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων που αναφέρεται στο άρθρο 81 παράγραφος 4,
- στ) να καταρτίζει και να δημοσιεύει ετήσιο κατάλογο των κτηνιατρικών φαρμάκων αναφοράς που υπόκεινται σε εναρμόνιση των περιλήψεων των χαρακτηριστικών προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 70 παράγραφος 3.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ XI

ΚΟΙΝΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΔΙΚΑΣΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 145

Μόνιμη επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων

1. Η Επιτροπή επικουρείται από τη μόνιμη επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων («η μόνιμη επιτροπή»). Η μόνιμη επιτροπή είναι επιτροπή κατά την έννοια του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 182/2011.
2. Όταν γίνεται παραπομπή στην παρούσα παράγραφο, εφαρμόζεται το άρθρο 5 του κανονισμού (ΕΕ) αριθ. 182/2011.

Άρθρο 146

Τροποποιήσεις στο παράρτημα II

1. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147 παράγραφος 2, με σκοπό την τροποποίηση του παραρτήματος II προσαρμόζοντας τις απαιτήσεις σχετικά με τον τεχνικό φάκελο όσον αφορά την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων στην τεχνική και επιστημονική πρόοδο.
2. Η Επιτροπή εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις σύμφωνα με το άρθρο 147 παράγραφος 3, τροποποιώντας το παράρτημα II για να επιτευχθεί επαρκές επίπεδο λεπτομέρειας για να εξασφαλίζεται ασφάλεια δικαίου και εναρμόνιση, καθώς και κάθε αναγκαία αναπροσαρμογή, με

▼B

παράλληλη αποφυγή της περιττής διαταραχής με το παράρτημα II, μεταξύ άλλων όσον αφορά τη θέσπιση ειδικών απαιτήσεων για κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας. Κατά την έγκριση των εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση πράξεων, η Επιτροπή λαμβάνει δεόντως υπόψη την υγεία των ζώων και τη δημόσια υγεία και τα περιβαλλοντικά θέματα.

Άρθρο 147

Άσκηση της εξουσιοδότησης

1. Ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση πράξεις υπό τους όρους του παρόντος άρθρου.
2. Η προβλεπόμενη στο άρθρο 37 παράγραφος 4, στο άρθρο 57 παράγραφος 3, στο άρθρο 109 παράγραφος 1, στο άρθρο 115 παράγραφος 3, στο άρθρο 118 παράγραφος 2, στο άρθρο 136 παράγραφος 7 και στο άρθρο 146 παράγραφοι 1 και 2 εξουσία έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξεων ανατίθεται στην Επιτροπή για περίοδο πέντε ετών από την 27η Ιανουαρίου 2019. Η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση σχετικά με τις εξουσίες που της έχουν ανατεθεί το αργότερο εννέα μήνες πριν από τη λήξη της περιόδου των πέντε ετών. Η εξουσιοδότηση ανανεώνεται σιωπηρά για περιόδους της ίδιας διάρκειας, εκτός αν το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο προβάλουν αντιρρήσεις το αργότερο εντός τριών μηνών πριν από τη λήξη της κάθε περιόδου.
3. Η εξουσία έκδοσης κατ' εξουσιοδότηση πράξεων που αναφέρεται στο άρθρο 146 παράγραφος 2 ανατίθεται στην Επιτροπή για την περίοδο από την 27η Ιανουαρίου 2019 έως την 28η Ιανουαρίου 2022.
4. Η εξουσιοδότηση που προβλέπεται στο άρθρο 37 παράγραφος 4, στο άρθρο 57 παράγραφος 3, στο άρθρο 106 παράγραφος 6, στο άρθρο 109 παράγραφος 1, στο άρθρο 115 παράγραφος 3, στο άρθρο 118 παράγραφος 2, στο άρθρο 136 παράγραφος 7 και στο άρθρο 146 παράγραφοι 1 και 2 μπορεί να ανακληθεί ανά πάσα στιγμή από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο. Η απόφαση ανάκλησης περατώνει την εξουσιοδότηση που προσδιορίζεται στην εν λόγω απόφαση. Αρχίζει να ισχύει την επομένη της δημοσίευσης της απόφασης στην *Επίσημη Εφημερίδα της Ευρωπαϊκής Ένωσης* ή σε μεταγενέστερη ημερομηνία που ορίζεται σε αυτή. Δεν θίγει το κύρος των κατ' εξουσιοδότηση πράξεων που ισχύουν ήδη.
5. Πριν από την έκδοση μιας κατ' εξουσιοδότηση πράξης, η Επιτροπή διεξάγει διαβουλεύσεις με εμπειρογνώμονες που ορίζουν τα κράτη μέλη σύμφωνα με τις αρχές της διοργανικής συμφωνίας της 13ης Απριλίου 2016 για τη βελτίωση του νομοθετικού έργου.
6. Μόλις εκδώσει κατ' εξουσιοδότηση πράξη, η Επιτροπή την κοινοποιεί ταυτόχρονα στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο.
7. Η κατ' εξουσιοδότηση πράξη που εκδίδεται δυνάμει του άρθρου 37 παράγραφος 4, του άρθρου 57 παράγραφος 3, του άρθρου 106 παράγραφος 6, του άρθρου 109 παράγραφος 1, του άρθρου 115 παράγραφος 3, του άρθρου 118 παράγραφος 2, του άρθρου 136 παράγραφος 7 και του άρθρου 146 παράγραφοι 1 και 2 τίθεται σε ισχύ εφόσον δεν έχει διατυπωθεί αντίρρηση από το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο ή το Συμβούλιο εντός δύο μηνών από την ημέρα που η πράξη κοινοποιείται στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο ή αν, πριν λήξει αυτή η περίοδος, το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο ενημερώσουν αμφότερα την Επιτροπή ότι δεν θα προβάλουν αντιρρήσεις. Η προθεσμία αυτή παρατείνεται κατά δύο μήνες κατόπιν πρωτοβουλίας του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου ή του Συμβουλίου.



Άρθρο 148

Προστασία των δεδομένων

1. Τα κράτη μέλη εφαρμόζουν τον κανονισμό (ΕΕ) 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽¹⁰⁾ όσον αφορά την επεξεργασία προσωπικών δεδομένων που διενεργούν τα κράτη μέλη βάσει του παρόντος κανονισμού.
2. Ο κανονισμός (ΕΕ) 2018/1725 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου⁽¹¹⁾ εφαρμόζεται στην επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα που διενεργείται από την Επιτροπή και τον Οργανισμό σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΧΙΙ

ΜΕΤΑΒΑΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

Άρθρο 149

Κατάργηση

Η οδηγία 2001/82/ΕΚ καταργείται.

Οι παραπομπές στην καταργούμενη οδηγία θεωρούνται παραπομπές στον παρόντα κανονισμό σύμφωνα με τον πίνακα αντιστοιχίας του παραρτήματος IV.

Άρθρο 150

Σχέση με άλλες νομοθετικές πράξεις της Ένωσης

1. Καμία διάταξη του παρόντος κανονισμού δεν θεωρείται ότι θίγει τις διατάξεις της οδηγίας 96/22/ΕΚ.
2. Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής⁽¹²⁾ δεν εφαρμόζεται στα κτηνιατρικά φάρμακα που καλύπτονται από τον παρόντα κανονισμό.
3. Ο κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 658/2007 της Επιτροπής⁽¹³⁾ δεν εφαρμόζεται στα κτηνιατρικά φάρμακα που καλύπτονται από τον παρόντα κανονισμό.

⁽¹⁰⁾ Κανονισμός (ΕΕ) 2016/679 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 27ης Απριλίου 2016, για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα και για την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών και την κατάργηση της οδηγίας 95/46/ΕΚ (Γενικός Κανονισμός για την Προστασία Δεδομένων) (ΕΕ L 119 της 4.5.2016, σ. 1).

⁽¹¹⁾ Κανονισμός (ΕΕ) 2018/1725 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου της 23ης Οκτωβρίου 2018 για την προστασία των φυσικών προσώπων έναντι της επεξεργασίας δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα από τα θεσμικά και λοιπά όργανα και τους οργανισμούς της Ένωσης και την ελεύθερη κυκλοφορία των δεδομένων αυτών, και για την κατάργηση του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 45/2001 και της απόφασης αριθ. 1247/2002/ΕΚ (ΕΕ L 295 της 22.11.2018, σ. 39).

⁽¹²⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 1234/2008 της Επιτροπής, της 24ης Νοεμβρίου 2008, σχετικά με την εξέταση των τροποποιήσεων όσον αφορά τους όρους των αδειών κυκλοφορίας φαρμάκων για ανθρώπινη χρήση και κτηνιατρικών φαρμάκων (ΕΕ L 334 της 12.12.2008, σ. 7).

⁽¹³⁾ Κανονισμός (ΕΚ) αριθ. 658/2007 της Επιτροπής, της 14ης Ιουνίου 2007, σχετικά με τις οικονομικές κυρώσεις λόγω παράβασης ορισμένων υποχρεώσεων επιβαλλομένων στο πλαίσιο αδειών κυκλοφορίας που χορηγούνται δυνάμει του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου (ΕΕ L 155 της 15.6.2007, σ. 10).



Άρθρο 151

Προηγούμενες αιτήσεις

1. Οι διαδικασίες που αφορούν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα ή οι τροποποιήσεις που έχουν επικυρωθεί σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 πριν από την 28η Ιανουαρίου 2022 περατώνονται σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004.
2. Οι διαδικασίες που αφορούν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα οι οποίες έχουν επικυρωθεί σύμφωνα με την οδηγία 2001/82/ΕΚ πριν από την 28η Ιανουαρίου 2022 περατώνονται σύμφωνα με την εν λόγω οδηγία.
3. Οι διαδικασίες που κινούνται βάσει των άρθρων 33, 34, 35, 39, 40 και 78 της οδηγίας 2001/82/ΕΚ πριν από την 28η Ιανουαρίου 2022 περατώνονται σύμφωνα με την εν λόγω οδηγία.

Άρθρο 152

Υφιστάμενα κτηνιατρικά φάρμακα, άδειες κυκλοφορίας και καταχωρίσεις

1. Οι άδειες κυκλοφορίας κτηνιατρικών φαρμάκων και οι καταχωρίσεις ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν χορηγηθεί σύμφωνα με την οδηγία 2001/82/ΕΚ ή τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 πριν από την 28η Ιανουαρίου 2022 θεωρείται ότι έχουν εκδοθεί σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό, και υπόκεινται, ως εκ τούτου, στις σχετικές διατάξεις του παρόντος κανονισμού.

Το πρώτο εδάφιο της παρούσας παραγράφου δεν εφαρμόζεται στις άδειες κυκλοφορίας για αντιμικροβιακά κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν αντιμικροβιακά και τα οποία προορίζονται για θεραπεία στον άνθρωπο σύμφωνα με τις εκτελεστικές πράξεις που αναφέρονται στο άρθρο 37 παράγραφος 5.

2. Τα κτηνιατρικά φάρμακα που διατίθενται στην αγορά σύμφωνα με την οδηγία 2001/82/ΕΚ ή με τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 726/2004 μπορούν να συνεχίσουν να διατίθενται έως 29η Ιανουαρίου 2027 [πέντε έτη από την ημερομηνία εφαρμογής του παρόντος κανονισμού], ακόμη και αν δεν είναι σύμφωνα με τον παρόντα κανονισμό.

3. Κατά παρέκκλιση από την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου, οι περίοδοι προστασίας που αναφέρονται στο άρθρο 39 δεν εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φάρμακα αναφοράς για τα οποία έχει χορηγηθεί άδεια πριν από την 28η Ιανουαρίου 2022 και, αντίθετα, εξακολουθούν να ισχύουν εν προκειμένω οι αντίστοιχες διατάξεις των καταργούμενων πράξεων που αναφέρονται στην παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου.

Άρθρο 153

Μεταβατικές διατάξεις σχετικά με τις κατ' εξουσιοδότηση και τις εκτελεστικές πράξεις

1. Οι κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που αναφέρονται στο άρθρο 118 παράγραφος 2 και οι εκτελεστικές πράξεις που αναφέρονται στα άρθρα 37 παράγραφος 5, 57 παράγραφος 4, 77 παράγραφος 6, 99 παράγραφος 8, 99 παράγραφος 6 και 104 παράγραφος 7, εκδίδονται πριν από την 28η Ιανουαρίου 2022. Οι εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση και εκτελεστικές πράξεις εφαρμόζονται από την 28η Ιανουαρίου 2022.

▼B

2. Με την επιφύλαξη της ημερομηνίας εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, η Επιτροπή εκδίδει τις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που αναφέρονται στο άρθρο 37 παράγραφος 4 το αργότερο έως την 27η Σεπτεμβρίου 2021. Οι εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση πράξεις εφαρμόζονται από την 28η Ιανουαρίου 2022.

3. Με την επιφύλαξη της ημερομηνίας εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, η Επιτροπή εκδίδει τις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που αναφέρονται στα άρθρα 57 παράγραφος 3 και 146 παράγραφος 2 και τις εκτελεστικές πράξεις που αναφέρονται στα άρθρα 55 παράγραφος 3 και 60 παράγραφος 1 το αργότερο έως την 27η Ιανουαρίου 2021. Οι εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση και εκτελεστικές πράξεις εφαρμόζονται από την 28η Ιανουαρίου 2022.

4. Με την επιφύλαξη της ημερομηνίας εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, η Επιτροπή εκδίδει τις κατ' εξουσιοδότηση πράξεις που αναφέρονται στο άρθρο 109 παράγραφος 1 και τις εκτελεστικές πράξεις που αναφέρονται στα άρθρα 17 παράγραφοι 2 και 3, 93 παράγραφος 2, 109 παράγραφος 2 και 115 παράγραφος 5, το αργότερο έως την 29η Ιανουαρίου 2025. Οι εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση και εκτελεστικές πράξεις εφαρμόζονται το νωρίτερο από την 28η Ιανουαρίου 2022.

5. Με την επιφύλαξη της ημερομηνίας εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, ανατίθεται στην Επιτροπή η εξουσία να εκδίδει κατ' εξουσιοδότηση και εκτελεστικές πράξεις που προβλέπονται στον παρόντα κανονισμό από την 27η Ιανουαρίου 2019. Οι εν λόγω κατ' εξουσιοδότηση και εκτελεστικές πράξεις, εκτός εάν προβλέπεται διαφορετικά στον παρόντα κανονισμό, ισχύουν από την 28η Ιανουαρίου 2022.

Κατά την έκδοση των κατ' εξουσιοδότηση και εκτελεστικών πράξεων που αναφέρονται στο παρόν άρθρο, η Επιτροπή εξασφαλίζει επαρκές χρονικό διάστημα μεταξύ της έγκρισης και της έναρξης εφαρμογής τους.

*Άρθρο 154***Δημιουργία της βάσης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και της βάσης δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης**

Με την επιφύλαξη της ημερομηνίας εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή, σύμφωνα με τα άρθρα 74 και 91, αντίστοιχα, διασφαλίζει τη δημιουργία της βάσης δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και της βάσης δεδομένων παρασκευής και χονδρικής πώλησης το αργότερο έως την 28η Ιανουαρίου 2022.

*Άρθρο 155***Αρχική εισαγωγή στη βάση δεδομένων των φαρμάκων από τις αρμόδιες αρχές**

Το αργότερο έως την 28η Ιανουαρίου 2022, οι αρμόδιες αρχές υποβάλλουν ηλεκτρονικώς στον Οργανισμό πληροφορίες για όλα τα κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν λάβει άδεια στο αντίστοιχο κράτος μέλος κατά την ημερομηνία αυτή, χρησιμοποιώντας τον μορφότυπο που αναφέρεται στο άρθρο 55 παράγραφος 3 στοιχείο α).

*Άρθρο 156***Επανεξέταση των κανόνων για την αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου**

Έως την 28η Ιανουαρίου 2022, η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο σχετικά με μελέτη σκοπιμότητας για ένα σύστημα αναθεώρησης με βάση τη δραστική ουσία (μονογραφίες) και άλλες πιθανές εναλλακτικές λύσεις για την αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου των κτηνιατρικών φαρμάκων, που συνοδεύεται, εφόσον κρίνεται σκόπιμο, από νομοθετική πρόταση.



Άρθρο 157

Έκθεση της Επιτροπής για τα παραδοσιακά φυτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ζώων

Η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και στο Συμβούλιο έως την 29η Ιανουαρίου 2027, για τα παραδοσιακά φυτικά προϊόντα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ζώων στην Ένωση. Εάν κριθεί σκόπιμο, η Επιτροπή υποβάλλει νομοθετική πρόταση προκειμένου να καθιερώσει ένα απλουστευμένο σύστημα για την καταχώριση παραδοσιακών φυτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ζώων.

Τα κράτη μέλη παρέχουν πληροφορίες στην Επιτροπή σχετικά με αυτά τα παραδοσιακά φυτικά προϊόντα στην επικράτειά τους.

Άρθρο 158

Επανεξέταση των μέτρων που αφορούν τα ιπποειδή

Το αργότερο έως την 29η Ιανουαρίου 2025, η Επιτροπή υποβάλλει έκθεση στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο σχετικά με την αξιολόγηση της κατάστασης όσον αφορά τη θεραπεία με φάρμακα ιπποειδών και τον αποκλεισμό τους από την τροφική αλυσίδα, μεταξύ άλλων όσον αφορά τις εισαγωγές ιπποειδών από τρίτες χώρες, η οποία συνοδεύεται από κατάλληλη δράση από την Επιτροπή, λαμβανομένων υπόψη, ιδίως, της δημόσιας υγείας, της καλής διαβίωσης των ζώων, των κινδύνων απάτης και των ισότιμων όρων ανταγωνισμού με τρίτες χώρες.

Άρθρο 159

Μεταβατικές διατάξεις σχετικά με ορισμένα πιστοποιητικά ορθής παρασκευαστικής πρακτικής

Με την επιφύλαξη της ημερομηνίας εφαρμογής του παρόντος κανονισμού, οι υποχρεώσεις όσον αφορά τα πιστοποιητικά ορθής παρασκευαστικής πρακτικής για αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται από παθογόνους οργανισμούς ή αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα στην επιδημιολογική μονάδα και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εν λόγω ζώου ή των ζώων αυτών στην ίδια επιδημιολογική μονάδα ή για τη θεραπεία ζώου ή ζώων σε μονάδα για την οποία έχει επιβεβαιωθεί επιδημιολογική σχέση αρχίζουν να ισχύουν μόνο από την ημερομηνία εφαρμογής των εκτελεστικών πράξεων για τη θέσπιση ειδικών μέτρων σχετικά με την ορθή παρασκευαστική πρακτική για τα κτηνιατρικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 93 παράγραφος 2.

Άρθρο 160

Έναρξη ισχύος και εφαρμογή

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

Εφαρμόζεται από την 28η Ιανουαρίου 2022.

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



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΡΘΡΟ 8 ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 1
ΣΤΟΙΧΕΙΟ Α)**

1. Νομική βάση για την εφαρμογή της αίτησης άδειας κυκλοφορίας
2. Αιτών
 - 2.1. Όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση κατοικίας ή καταστατική έδρα του αιτούντος
 - 2.2. Όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση κατοικίας ή καταστατική έδρα του παρασκευαστή (-ών) ή του εισαγωγέα (-ων) του τελικού κτηνιατρικού φαρμάκου και όνομα ή εταιρική επωνυμία και μόνιμη διεύθυνση κατοικίας ή καταστατική έδρα του παρασκευαστή της δραστικής ουσίας (-ών)
 - 2.3. Επωνυμία και διεύθυνση των χώρων που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια της παρασκευής, εισαγωγής, ελέγχου και έγκρισης των παρτίδων
3. Ταυτοποίηση του κτηνιατρικού φαρμάκου
 - 3.1. Ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου και Ανατομικός Θεραπευτικός Χημικός Κτηνιατρικός κωδικός («ATCvet Code»)
 - 3.2. Δραστικές ουσίες και, κατά περίπτωση, αρωματικό (-ά)
 - 3.3. Περιεκτικότητα ή, σε περίπτωση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, βιολογική δραστηριότητα, ισχύς ή τίτλος
 - 3.4. Φαρμακοτεχνική μορφή
 - 3.5. Οδός χορήγησης
 - 3.6. Είδη-στόχος
4. Πληροφορίες παρασκευής και φαρμακοεπαγρύπνησης
 - 4.1. Απόδειξη της άδειας παρασκευής ή πιστοποιητικό ορθής παρασκευαστικής πρακτικής
 - 4.2. Αριθμός αναφοράς του κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης
5. Πληροφορίες για το κτηνιατρικό φάρμακο
 - 5.1. Προτεινόμενη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που συντάσσεται σύμφωνα με το άρθρο 35
 - 5.2. Περιγραφή της τελικής παρουσίασης του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της συσκευασίας και της επισήμανσης
 - 5.3. Προτεινόμενο κείμενο των πληροφοριών που πρέπει να παρέχονται στη στοιχειώδη συσκευασία, την εξωτερική συσκευασία και το φύλλο οδηγιών χρήσης σύμφωνα με τα άρθρα 10 έως 16
6. Άλλες πληροφορίες
 - 6.1. Κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει χορηγηθεί ή έχει ανακληθεί άδεια κυκλοφορίας για το κτηνιατρικό φάρμακο
 - 6.2. Αντίγραφα όλων των περιλήψεων των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως περιλαμβάνονται στους όρους των αδειών κυκλοφορίας που έχουν χορηγηθεί από τα κράτη μέλη
 - 6.3. Κατάλογος των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί ή έχει απορριφθεί αίτηση
 - 6.4. Κατάλογος των κρατών μελών στα οποία το κτηνιατρικό φάρμακο πρόκειται να διατεθεί στην αγορά
 - 6.5. Κριτικές εκθέσεις εμπειρογνομόνων σχετικά με την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου.

▼ M1

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΡΘΡΟ 8 ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 1
ΣΤΟΙΧΕΙΟ β)

Πίνακας περιεχομένων

ΤΜΗΜΑ Ι ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ

I.1. Γενικές αρχές

I.2. Απαιτήσεις σχετικά με τη σύνθεση του φακέλου

I.2.1. Μέρος 1: Περίληψη του φακέλου

I.2.2. Μέρος 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες)

I.2.3. Μέρος 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων)

I.2.4. Μέρος 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές)

I.2.5. Λεπτομερείς απαιτήσεις για διαφορετικούς τύπους κτηνιατρικών φαρμάκων ή φακέλων άδειας κυκλοφορίας

ΤΜΗΜΑ ΙΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ
ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

II.1. ΜΕΡΟΣ 1: Περίληψη του φακέλου

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

II.2A. Περιγραφή προϊόντος

II.2A1. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

II.2A2. Ανάπτυξη προϊόντος

II.2B. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής

II.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών

II.2Γ1. Δραστική/-ές ουσία/-ες

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

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

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

II.2Γ2. Έκδοχα

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

II.2Γ3.1. Δραστική ουσία

II.2Γ3.2. Τελικό προϊόν

II.2Γ3.2. Τελικό προϊόν

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

II.2E. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος

II.2E1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

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

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

II.2E4. Μικροβιολογικοί έλεγχοι

II.2E5. Ομοιογένεια των παρτίδων

II.2E6. Λοιποί έλεγχοι

▼ M1

- Π.2ΣΤ. Δοκιμή σταθερότητας
- Π.2ΣΤ1. Δραστική/-ες ουσία/-ες
- Π.2ΣΤ2. Τελικό προϊόν
- Π.2Ζ. Άλλες πληροφορίες
- Π.3 ΜΕΡΟΣ 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων)
- Π.3Α. Δοκιμές ασφάλειας
- Π.3Α1. Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών του
- Π.3Α2. Φαρμακολογία
- Π.3Α2.1. Φαρμακοδυναμική
- Π.3Α2.2. Φαρμακοκινητική
- Π.3Α3. Τοξικολογία
- Π.3Α4. Άλλες απαιτήσεις
- Π.3Α.4.1. Ειδικές μελέτες
- Π.3Α.4.2. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους
- Π.3Α.4.3. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τους ανθρώπους
- Π.3Α5. Ασφάλεια του χρήστη
- Π.3Α6. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων
- Π.3Β. Μελέτες καταλοίπων
- Π.3Β1. Ταυτοποίηση του φαρμάκου
- Π.3Β2. Απομάκρυνση των καταλοίπων (μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων)
- Π.3Β3. Μέθοδος ανάλυσης των καταλοίπων
- Π.4. ΜΕΡΟΣ 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές)
- Π.4Α. Προκλινικές μελέτες
- Π.4Α1. Φαρμακολογία
- Π.4Α.1.1. Φαρμακοδυναμική
- Π.4Α.1.2. Φαρμακοκινητική
- Π.4Α2. Ανάπτυξη ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τα ζώα
- Π.4Α3. Προσδιορισμός και επιβεβαίωση δόσης
- Π.4Α4. Ανοχή στα ζωικά είδη προορισμού
- Π.4Β. Κλινική/-ές δοκιμή/-ές
- Π.4Β1. Γενικές αρχές
- Π.4Β2. Τεκμηρίωση
- Π.4ΑΒ2.1. Αποτελέσματα προκλινικών μελετών
- Π.4ΑΒ2.2. Αποτελέσματα κλινικών μελετών

▼ M1

ΤΜΗΜΑ ΙΙΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

ΤΜΗΜΑ ΙΙΙΑ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ
ΕΚΤΟΣ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑ-
ΚΩΝ

ΙΙΙΑ.1. ΜΕΡΟΣ 1: Περίληψη του φακέλου

ΙΙΙΑ.2. ΜΕΡΟΣ 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή
μικροβιολογικές πληροφορίες)

ΙΙΙΑ.2Α. Περιγραφή προϊόντος

ΙΙΙΑ.2Α1. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση

ΙΙΙΑ.2Α2. Ανάπτυξη προϊόντος

ΙΙΙΑ.2Α3. Χαρακτηρισμός

ΙΙΙΑ.2Α3.1. Διευκρίνιση δομής και άλλων χαρακτηριστικών

ΙΙΙΑ.2Α3.2. Προσμίξεις

ΙΙΙΑ.2Β. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής

ΙΙΙΑ.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών

ΙΙΙΑ.2Γ1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες

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

ΙΙΙΑ.2Γ2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης

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

ΙΙΙΑ.2Δ. Δοκιμές ελέγχου κατά τη διαδικασία παρασκευής

ΙΙΙΑ.2Ε. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος

ΙΙΙΑ.2Ε1. Προδιαγραφή τελικού προϊόντος

ΙΙΙΑ.2Ε2. Περιγραφές των μεθόδων και επικύρωση των δοκιμών για την
έγκριση κυκλοφορίας

ΙΙΙΑ.2Ε3. Πρότυπα ή υλικά αναφοράς

ΙΙΙΑ.2ΣΤ. Ομοιογένεια των παρτίδων

ΙΙΙΑ.2ΣΤ1. Δραστική ουσία

ΙΙΙΑ.2ΣΤ2. Τελικό προϊόν

ΙΙΙΑ.2Ζ. Δοκιμές σταθερότητας

ΙΙΙΑ.2Η. Άλλες πληροφορίες

ΙΙΙΑ.3. ΜΕΡΟΣ 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοί-
πων)

ΙΙΙΑ.3Α. Δοκιμές ασφάλειας

ΙΙΙΑ.3Α1. Ακριβής ταυτοποίηση του προϊόντος και της/των δραστικής/-ών
ουσίας/-ών του:

ΙΙΙΑ.3Α2. Φαρμακολογία

ΙΙΙΑ.3Α2.1. Φαρμακοδυναμική

ΙΙΙΑ.3Α2.2. Φαρμακοκινητική

ΙΙΙΑ.3Α3. Τοξικολογία

ΙΙΙΑ.3Α3.1. Τοξικότητα εφάπαξ δόσης

ΙΙΙΑ.3Α3.2. Τοξικότητα επανειλημμένων δόσεων

▼ M1

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

▼ **M1****ΤΜΗΜΑ ΙΙΒ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

- ΙΙβ.1. **ΜΕΡΟΣ 1: Περιήληψη του φακέλου**
- ΙΙβ.2. **ΜΕΡΟΣ 2: Τεκμηρίωση ποιότητας (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές πληροφορίες)**
 - ΙΙβ.2.Α. Περιγραφή προϊόντος
 - ΙΙβ.2Α1. Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση
 - ΙΙβ.2Α2. Ανάπτυξη προϊόντος
 - ΙΙβ.2Β. Περιγραφή της μεθόδου παρασκευής
 - ΙΙβ.2Γ. Παρασκευή και έλεγχος των αρχικών υλικών
 - ΙΙβ.2Γ1. Αρχικά υλικά που περιλαμβάνονται στις φαρμακοποιίες
 - ΙΙβ.2Γ2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία
 - ΙΙβ.2Γ2.1. Αρχικά υλικά βιολογικής προέλευσης
 - ΙΙβ.2Γ2.2. Αρχικά υλικά μη βιολογικής προέλευσης
 - ΙΙβ.2Δ. Δοκιμές ελέγχου κατά τη διαδικασία παρασκευής
 - ΙΙβ.2Ε. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος
 - ΙΙβ.2ΣΤ. Ομοιογένεια των παρτίδων
 - ΙΙβ.2Ζ. Δοκιμές σταθερότητας
 - ΙΙβ.2Η. Άλλες πληροφορίες
- ΙΙβ.3. **ΜΕΡΟΣ 3: Τεκμηρίωση ασφάλειας (δοκιμές ασφάλειας και καταλοίπων) 67**
 - ΙΙβ.3Α. Γενικές απαιτήσεις
 - ΙΙβ.3Β. Προκλινικές μελέτες
 - ΙΙβ.3Γ. Κλινικές δοκιμές
 - ΙΙβ.3Δ. Αξιολόγηση περιβαλλοντικών κινδύνων 72
 - ΙΙβ.3Ε. Αξιολόγηση που απαιτείται για κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικώς τροποποιημένους οργανισμούς
 - ΙΙβ.3ΣΤ. Δοκιμές καταλοίπων που πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στις προκλινικές μελέτες
 - ΙΙβ.4Γ. Κλινικές δοκιμές
 - ΙΙβ.4Α. Γενικές απαιτήσεις
 - ΙΙβ.4Β. Προκλινικές μελέτες
 - ΙΙβ.4Γ. Κλινικές δοκιμές

ΤΜΗΜΑ ΙV ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΕΙΔΙΚΩΝ ΑΔΕΙΩΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- ΙV.1. Αιτήσεις για γενόσημα κτηνιατρικά φάρμακα
- ΙV.2. Αιτήσεις για υβριδικά κτηνιατρικά φάρμακα
- ΙV.3. Αιτήσεις για κτηνιατρικά φάρμακα σταθερού συνδυασμού
- ΙV.4. Αιτήσεις με συγκατάθεση
- ΙV.5. Αιτήσεις βάσει βιβλιογραφικών δεδομένων
- ΙV.6. Αιτήσεις για περιορισμένες αγορές
- ΙV.7. Αιτήσεις σε εξαιρετικές περιστάσεις

▼ M1**ΤΜΗΜΑ V ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΑΙΤΗΣΕΙΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΓΙΑ
ΕΙΔΙΚΑ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ**

- V.1. Κτηνιατρικά φάρμακα καινοτόμου θεραπείας**
 - V.1.1. Γενικές απαιτήσεις
 - V.1.2. Απαιτήσεις ποιότητας
 - V.1.3. Απαιτήσεις ασφάλειας
 - V.1.4. Απαιτήσεις αποτελεσματικότητας
 - V.1.5. Ειδικές απαιτήσεις υποβολής στοιχείων για ειδικούς τύπους φαρμάκων καινοτόμου θεραπείας
 - V.1.5.1. Αρχές
 - V.1.5.2. Κτηνιατρικά φάρμακα γονιδιακής θεραπείας
 - V.1.5.3. Κτηνιατρικά φάρμακα αναγεννητικής ιατρικής, μηχανικής ιστών και κυτταρικής θεραπείας
 - V.1.5.4. Κτηνιατρικά φάρμακα ειδικά σχεδιασμένα για φαγοθεραπεία
 - V.1.5.5. Κτηνιατρικά φάρμακα που προέρχονται από νανοτεχνολογίες
 - V.1.5.6. Προϊόντα θεραπείας με αντιαγγελιοφόρο RNA και παρεμβολή RNA
- V.2. Κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων**
- V.3. Φάκελος πολλαπλών στελεχών**
- V.4. Τεχνολογία πλατφόρμας εμβολίων**
- V.5. Εγκεκριμένα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα**

▼ **M1**

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.
- ▼ **M2**
- I.1.6. Οι φαρμακολογικές και οι τοξικολογικές μελέτες καθώς και οι μελέτες καταλοίπων και προκλινικής ασφάλειας πραγματοποιούνται σύμφωνα με τις διατάξεις περί ορθής εργαστηριακής πρακτικής (GLP) που θεσπίζονται στις οδηγίες 2004/10/EK ⁽¹⁾ και 2004/9/EK ⁽²⁾ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου.
- ▼ **M1**
- I.1.7. Όλα τα πειράματα σε ζώα πραγματοποιούνται λαμβανομένων υπόψη των αρχών που ορίζονται στην οδηγία 2010/63/EE, 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/EK. Οι πληροφορίες υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις της οδηγίας 2001/18/EK, 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 δημοσιευμένων στοιχείων, δεν υπόκεινται σε προστασία τεχνικού φακέλου.

⁽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 (EE 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) (EE L 50 της 20.2.2004, σ. 28).

▼ **M1****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.

Όσον αφορά το μέρος 1Β 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.

I.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.

▼ M1

- 2) Μπορούν να εφαρμόζονται όλες οι μονογραφίες, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών μονογραφιών, των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας. Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, μπορούν να εφαρμόζονται όλες οι μονογραφίες, συμπεριλαμβανομένων των ειδικών μονογραφιών, των γενικών μονογραφιών και των γενικών κεφαλαίων της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, εκτός και αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση. Εάν δεν υπάρχει μονογραφία της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας, ισχύει η μονογραφία της φαρμακοποιίας κράτους μέλους. Σε περίπτωση που μια ουσία δεν περιγράφεται ούτε στην Ευρωπαϊκή Φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία κράτους μέλους μπορεί να γίνει αποδεκτή η συμμόρφωση με μονογραφία από φαρμακοποιία τρίτης χώρας, εάν αποδεικνύεται η καταλληλότητά της· σε τέτοιες περιπτώσεις ο 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 φαρμακοποιία, η χρήση αυτών των δοκιμών αιτιολογείται με την παροχή αποδεικτικών στοιχείων ότι τα υλικά, αν εξετάζονταν σύμφωνα με τη φαρμακοποιία, θα πληρούσαν τις απαιτήσεις ποιότητας της σχετικής μονογραφίας φαρμακοποιίας.
- 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 αρμόδιων 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, συνοδευόμενη, 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 Φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία κράτους μέλους η προαναφερόμενη περιγραφή μπορεί να αντικατασταθεί από λεπτομερή παραπομπή στην εν λόγω φαρμακοποιία.
- 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.

▼ **M1**I.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·

▼ **M2**

- β) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP) για τις προκλινικές μελέτες ασφάλειας, 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, και αιτιολόγηση της μη συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική.

▼ **M1**

- 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.

I.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·

▼ **M2**

- β) δήλωση συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική (GLP) για τις προκλινικές μελέτες ασφάλειας, 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, και αιτιολόγηση της μη συμμόρφωσης με την ορθή εργαστηριακή πρακτική.

▼ **M1**

- 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.

▼ **M1**

- 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.

I.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)*

▼ **M1****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 ανοσοενισχυτών, 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 χημικώς. 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.

▼ **M1**

- 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 ενδείκνυνται 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.

▼ **M1****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 «πλαίσιο πρόσβασης» στο πιστοποιητικό είναι συμπληρωμένο και υπογεγραμμένο, η εν λόγω απαίτηση θεωρείται ότι πληρούται χωρίς να απαιτείται πρόσθετη διαβεβαίωση.

▼ **M1**

- 6) Πιστοποιητικά ανάλυσης υποβάλλονται για τα αρχικά υλικά έτσι ώστε να καταδεικνύεται η συμμόρφωση με τις καθορισμένες προδιαγραφές.

Π.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 δοκίμες (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 Υγιονομική Περίθαλψη

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

▼ **M1****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.

▼ **M1**

- 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/EK 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.

⁽³⁾ Οδηγία 2009/35/EK 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).

▼ **M1****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.
- 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 Περίθαλψη, 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.

▼ M1

- 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.2E. 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 Φαρμακοποιία ούτε στην εθνική φαρμακοποιία 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.

▼ **M1**

- 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.

▼ **M1****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.

▼ **M1**

- 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 συντμήσεων και κωδικών, ανεξαρτήτως του αν είναι διεθνώς αποδεκτά ή όχι·
 - ιγ) περιγραφή μαθηματικών και στατιστικών διαδικασιών.

▼ **M1**

- 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: AOK), για την κάλυψη ορισμένων απαιτήσεων σχετικά με την ασφάλεια είναι δυνατόν να γίνεται παραπομπή στη δημόσια έκθεση αξιολόγησης AOK 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 AOK· υποβάλλονται μόνο νέες μελέτες οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες για την αξιολόγηση των AOK. 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⁽⁵⁾, 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·
 - 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·

⁽⁵⁾ 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).

▼ **M1**

- 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, συμπιλαμβάνονται 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 4A 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.

▼ **M1****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 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.

- 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.

▼ **M1**

- 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 ασφάλειας 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-δραστικότητας και τα ευρήματα των δοκιμών τοξικότητας επανειλημμένων δόσεων που μπορεί να καταδεικνύουν την πιθανότητα υπερπλαστικών/νεοπλαστικών εξαλλιώσεων.

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).

▼ **M1**

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 επανεπιλημμένων 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.3A4. Άλλες απαιτήσεις

II.3A.4.1 Ειδικές μελέτες

Για ειδικές ομάδες ουσιών ή εάν οι επιδράσεις που παρατηρούνται κατά τη διεξαγωγή μελετών επανεπιλημμένων 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 φαρμακολογικώς 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 δυναμική 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.

▼ **M1**

Τα στοιχεία που αφορούν την αντοχή 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 αντοχής 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 αντοχής 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 αντοχή (MA) και τις επακόλουθες συνέπειες για την ανθρώπινη υγεία.
- 3) Εξετάζεται η μικροβιακή αντοχή 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 δημοσιεύτηκαν 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:

▼ **M1**

- 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 απεκρίσεις 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 (ABT) ή οι άκρωσ ανθεκτικές και άκρωσ βιοσυσσωρευσιμες (αΑαB) ουσίες ταξινομούνται σύμφωνα με τα κριτήρια στο παράρτημα XIII του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 1907/2006 του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου ⁽⁶⁾ (κανονισμός REACH) και αξιολογούνται σύμφωνα με τις οδηγίες που δημοσιεύει ο Οργανισμός για την αξιολόγηση ουσιών ABT και αΑαB 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 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 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·

⁽⁶⁾ 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).

▼ **M1**

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.
- 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.

▼ **M1**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 στατιστικά 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.

▼ **M1**

- 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 ανοχής και σχετικός κίνδυνος για τα ζώα

- 1) Για τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα (για παράδειγμα αντιμικροβιακά, αντιπαρασιτικά) παρέχονται πληροφορίες σχετικά με την υφιστάμενη ανοχή (αν υπάρχει) και την πιθανή εμφάνιση ανοχής με κλινική σπουδαιότητα για την ισχυριζόμενη ένδειξη στο ζωικό είδος προορισμού. Αν είναι δυνατόν, παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τον/τους μηχανισμό/ούς ανοχής, τη μοριακή γενετική βάση της ανοχής και τον ρυθμό μεταφοράς καθοριστικών παραγόντων ανοχής. Οποτε κρίνεται σκόπιμο, παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με τη συναντοχή 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 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 ερευνάται στα ζωικά είδη προορισμού. Στόχος των μελετών ασφάλειας στα ζωικά είδη 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. 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 ασφάλειας 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 εζή: 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.

▼ **M1****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 δραστηριότητα, συμπεριλαμβανομένων δοκιμών που καταδεικνύουν τους φαρμακοδυναμικούς μηχανισμούς στους οποίους οφείλεται το θεραπευτικό αποτέλεσμα και δοκιμών που καταδεικνύουν τα κύρια φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά·

▼ **M1**

- 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·

▼ **M1**

- 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.

▼ **M1**

- 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 δραστηριότητας, είτε ανά μονάδα δόσης είτε ανά μονάδα μάζας ή όγκου.
- 3) Όταν είναι δυνατόν, επισημαίνεται η βιολογική δραστηριότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου. Όπου έχει οριστεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή και χρησιμοποιείται, εκτός και αν υπάρχει άλλη αιτιολογία. Όταν δεν έχει οριστεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας εκφράζονται με τρόπο ώστε να παρέχουν σαφείς πληροφορίες σχετικά με τη δραστηριότητα 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·

▼ **M1**

- 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.

Πα.2Α2. 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.

▼ **M1****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 πρωτεΐνουσα, 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, εκχυλίσμα 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) Επισημαίνονται 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:
 - a) τα διάφορα στάδια παρασκευής, συμπεριλαμβανομένης της παρασκευής της δραστικής ουσίας και της περιγραφής των σταδίων κάθαρσης·

▼ **M1**

- β) παρέχεται διάγραμμα ροής διαδικασίας όλων των διαδοχικών σταδίων έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαγωγικότητα 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.

IIIα.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 σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών (ΜΣΕ), καθώς και η παρασκευή του

▼ **M1**

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 Περίθαλψη, 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/EK.
- 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 Π.2Γ2. σημεία 3 και 4.

Πα.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.

▼ **M1****IIIα.2Γ2. Αρχικά υλικά που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία****IIIα.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 υπάσχει 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 υπάσχει 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 αποτελεσματικού 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.

▼ **M1**

- 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.

IIIα.2Γ2. 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 IIIα.2Α1. 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.

IIIα.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 δραστικότητα, εκτός αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση. Ορίζονται τα ανώτερα όρια για τις προσμειξίες 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.

IIIα.2Ε. Δοκιμές ελέγχου του τελικού προϊόντος**IIIα.2Ε1. 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.

▼ **M1**

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 ωσμομοριακότητα 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 ανοσοενισχυτικού και των συστατικών του στο τελικό προϊόν, εκτός αν υπάρχει διαφορετική αιτιολόγηση.

▼ **M1**

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 μολύνσεως 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.

IIIα.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.

IIIα.2ΣΤ. **Ομοιογένεια των παρτίδων**IIIα.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.

IIIα.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.

IIIα.2Ζ. **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.

▼ **M1**

- 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 περιγραφή 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 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·

▼ **M1**

- 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 AOK. Όταν γίνεται παραπομπή σε EPMAR δεν είναι αναγκαίο να υποβάλλονται μελέτες που έχουν ήδη αξιολογηθεί στο πλαίσιο της αξιολόγησης των AOK· υποβάλλονται μόνο νέες μελέτες οι οποίες δεν είναι διαθέσιμες για την αξιολόγηση των AOK. 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.

▼ **M1**

- 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 IIIα.3Α. Ανάλογα με τη φύση του προϊόντος, ορισμένα τμήματα μπορεί να μην είναι σχετικά και οι μελέτες μπορούν να παραλείπονται, όταν αυτό δικαιολογείται.

IIIα.3Α1. 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.

IIIα.3Α2. 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.

▼ **M1**

- 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.

▼ **M1****III.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 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 δόσολογιών.

III.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 III.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.

III.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.

III.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.

▼ **M1**

Συνήθως στη/στις δραστική/-ές ουσία/-ες πραγματοποιείται μια κανονική σειρά δοκιμών γονιδιοτοξικότητας σύμφωνα με τις συνήθειες 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-δραστικότητας 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 συνήθειες 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.

▼ **M1****IIIa.3A4.2. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους**

Παρέχονται πληροφορίες ως προς το εάν οι φαρμακολογικώς 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 αντιιικά, 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·

▼ **M1**

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 γενετικά 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.

▼ **M1**

Για προϊόντα που προορίζονται για ζωικά είδη παραγωγής τροφίμων, οι ανθεκτικές, βιοσυσσωρευσιμες και τοξικές (ABT) ή οι άκρωσ ανθεκτικές και άκρωσ βιοσυσσωρευσιμες (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/EK.
- 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/EK.

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 εδάφους ιστούς ή τα αγνά, 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 αγνά 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.

▼ **M1****IIIα.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.

IIIα.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.

IIIα.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.

IIIα.4. Μέρος 4: Τεκμηρίωση σχετικά με την αποτελεσματικότητα (προκλινικές μελέτες και κλινικές δοκιμές)**IIIα.4Α. 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 ανοχή (κατά περίπτωση) και η ανοχή του φαρμάκου από το ζώο προορισμού.

IIIα.4Α1. Φαρμακολογία**IIIα.4Α1.1. Φαρμακοδυναμική**

- 1) Οι φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της/των δραστικής/-ών ουσίας/-ών που περιέχονται στο κτηνιατρικό φάρμακο προσδιορίζονται.

▼ **M1**

- 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 δραστηρική ουσία παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη δραστηριότητα, η διαφορά καταδεικνύεται και αποδεικνύεται ότι είναι στατιστικά σημαντική.
- 3) Ερευνάται κάθε επίδραση των άλλων χαρακτηριστικών των προϊόντων (όπως ο τρόπος χορήγησης ή η σύνθεση) σχετικά με τη φαρμακολογική δραστηριότητα της δραστηρικής 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.

III.4A1.2. Φαρμακοκινητική

- 1) Απαιτούνται βασικά φαρμακοκινητικά στοιχεία σχετικά με τη δραστηρική 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 δραστηρικής 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 αντίτυπο 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 αντίτυπος 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.

▼ **M1**

- 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.

III.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.

III.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.

III.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.

III.4B. Κλινικές δοκιμές**III.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.

▼ **M1**

- 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 υποστηρίζει 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.

III.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.

III.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·

▼ **M1**

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 αυτοποίηση 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 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·

▼ **M1**

- 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·
- 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.A. **Περιγραφή προϊόντος**
 - ΙΙΙβ.2A1. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση**
 - 1) Ως ποιοτική σύνθεση όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου νοούνται ο καθορισμός ή η περιγραφή:
 - α) της/των δραστικής/ών ουσίας/ών·
 - β) των συστατικών των ανοσοενισχυτικών·
 - γ) 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·
 - δ) των συνοδευτικών διαλυτών ανασύστασης.

▼ **M1**

- 2) 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.
- 3) 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 «E» 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 Πβ.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.

Πβ.2A2. 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·

▼ **M1**

- 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 ανάμιξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών, συμπεριλαμβανομένου δείγματος αντιπροσωπευτικής παρτίδας παραγωγής·

▼ **M1**

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 ανοσοολογικού 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 σπογγωδών 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 των 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.

▼ **M1**

- 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 Π.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 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.

▼ **M1**

- 5) Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν ή αποτελούνται από γενετικούς 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 ενοφθαλμισμού, συμπεριλαμβανομένων των κυτταρικών υλικών ενοφθαλμισμού 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 ενοφθαλμισμού, καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένουν αμετάβλητα έως το ανώτατο όριο διόδων που χρησιμοποιείται για την παραγωγή.
- 10) Για ζώντα εξασθενημένα εμβόλια παρέχεται επιβεβαίωση της σταθερότητας των χαρακτηριστικών εξασθένησης του υλικού ενοφθαλμισμού. Εκτός εάν ένα ειδικό χαρακτηριστικό συνδέεται με την εξασθένηση (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·

▼ **M1**

- 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 μόνιμη 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 εξεταζόταν 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 εμβόλιο 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.

▼ M1

- 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.

▼ **M1**

- 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 πλήρες 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.

▼ **M1**

- 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.2H. **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.3A. **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.

▼ **M2**

- 2) Διεξάγονται προκλινικές μελέτες ασφάλειας 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.

▼ **M1**

- 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.

▼ **M1**

- 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 B.1, B.2 και B.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 B.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 IIIβ.4B. σημείο 4 και στο μέρος IIIβ.4Γ. σημείο 3..

IIIβ.3B. 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 περίπτωση των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

▼ M1

2) Ασφάλεια χορήγησης μίας υπερβολικής δόσης

Μόνον τα ζώντα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα απαιτούν δοκιμή υπερδοσολογίας.

Χορηγείται μία υπερβολική δόση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου, συνήθως ισοδύναμο 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/-οί 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 κuoφορούντα ζώα ή σε πτηνά σε περίοδο φωτοκίας 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 κuoφορούντων και μη κuoφορούντων θηλέων διερευνάται με τη συνιστώμενη δόση και με χρήση της πιο ευαίσθητης οδού και μεθόδου χορήγησης.

▼ M1

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, επιστώντας ιδιαίτερα την προσοχή στα σημεία που παρατηρείται έντονος πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση ζώντων εμβολίων για ζωονόσους 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 δίοδοι 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.

▼ **M1**

4) Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελεχούς

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

Όσον αφορά τα εμβόλια που περιέχουν ζώντες γενετικά 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 περιήληψη 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·

▼ **M1**

- 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.
- IIIβ.3E. 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/EK 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 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/EK.
- IIIβ.3ΣΤ. 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.

▼ **M1**

- 3) Στην περίπτωση ζώντων εμβολίων για ιδιαίτερα διαδεδομένες ζωονόσους, 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.

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

Πβ.4Α. 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 περίληψη 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.

▼ **M1**

- 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 αποτελεσματικότητα 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 τη συμβολή του κτηνιατρικού φαρμάκου στην αποτελεσματικότητα 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 αναπαράγουν 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·

▼ **M2**

▼ **M1**

- 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 επιστημονικά, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συντάκτη. Τα επιμέρους δεδομένα παρουσιάζονται σε μορφή πινάκων. Τα αποτελέσματα, εν είδει εξεγήσεως και απεικόνισης, 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 παρεμπόδισης 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.

▼ M1

- 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 (σλλογική 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 παρεμπόδισας ασθένειας·

▼ **M1**

- 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 εμπειρογνομώνων 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 εγκκριμένης 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.

▼ **M1**

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

IV.1.4. Για γενόσημο κτηνιατρικό φάρμακο που περιέχει αντιπαρασιτική ουσία παρέχονται πληροφορίες σχετικά με το επίπεδο ανοχής, 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 ασφάλειας, 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 ανοχής 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 ασφάλειας 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 παρόμοιος ώστε να μπορούν να υποκαθιστούν οι μεν τις δε στις προκλινικές μελέτες ή τις κλινικές δοκιμές.

▼ M1**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.

▼ **M1**

- 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:
- α) 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·
 - β) 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·
 - γ) ο βαθμός επιστημονικού ενδιαφέροντος για τη χρήση της δραστικής ουσίας ή των δραστικών ουσιών (που αντικατοπτρίζεται στη δημοσιευμένη επιστημονική βιβλιογραφία) και
 - δ) 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.

▼ **M1**

- 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. Ελλείψει 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.

▼ **M1**

- 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:
- α) κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των βιολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων·
- β) βιολογικά κτηνιατρικά φάρμακα εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων·
- γ) 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.

▼ **M1**

- 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 ιδιάζουσα 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 οποιοσδήποτε 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 δραστηκής 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 δραστηκότητας ή προσδιορισμού της ποσότητας της δραστηκής ουσίας, και στοιχεία σταθερότητας.

▼ **M1**

- V.1.2.2. Οι απαιτήσεις υποβολής στοιχείων για την παρασκευή και δοκιμή κτηνιατρικών φαρμάκων βιολογικής προέλευσης καινοτόμου θεραπείας τα οποία ταξινομούνται ως βιολογικό 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 γενετικά 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 δυναμική 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 μεταλλάξευσης 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 ιδιοτήτων 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.

▼ **M1**

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 κάθαρσης·
- 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 προσμείξεις περιγράφονται στα κατάλληλα τμήματα του φακέλου και ειδικότερα οι προσμείξεις 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·

▼ **M1**

- 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 ουσιαστική 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 ουσιαστική/-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·

▼ M1

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 γενετικώς 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.

▼ M1

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:

- α) προσδιορίζεται η κατανομή μεγέθους των σωματιδίων·
- β) 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:

α) 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 (συσσωματώματα, 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 νανοσωματιδίων 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 νανοσωματιδίων 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 νανοσωματίδια 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 νανοσωματίδια 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 νανοσωματιδίων·

▼ **M1**

- δ) έχουν ήδη εντοπιστεί για τα νανοφάρμακα 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 νανοσωματιδίων 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 ινωδύλωση με περαιτέρω συνέπειες, όπως η θρόμβωση. Κατά συνέπεια, ελέγχεται η συμβατότητα του αίματος με τα νανοσωματίδια.

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.

▼ **M1**

- V.2. Κύριο αρχείο αντιγόνων εμβολίων**
- Για ειδικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα και κατά παρέκκλιση από το μέρος 2 τμήμα ΙΙβ. 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 ΙΙβ 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 ΙΙβ.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.

▼ **M1**

- 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 κινδύνου 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 γενετικά 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.

▼ **M1**

- V.3. **Φάκελος πολλαπλών στελεχών**
- V.3.1. Για ορισμένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα και κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις στο μέρος 2 τμήμα ΠΙΒ, 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.

▼ **M1****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 Π.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 νωρίτερο 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 Φαρμακοποιίας ή, εάν δεν υπάρχει, σε επίσημη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους.

▼ M1**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⁽⁷⁾ 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.

⁽⁷⁾ 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).



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΥΠΟΧΡΕΩΣΕΩΝ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΟΝΤΑΙ ΣΤΟ ΑΡΘΡΟ 136 ΠΑΡΑΓΡΑΦΟΣ 1

- 1) Υποχρέωση, ως αιτών, παροχής επακριβών πληροφοριών και τεκμηρίωσης, όπως αναφέρεται στο άρθρο 6 παράγραφος 4
- 2) Υποχρέωση παροχής, στο πλαίσιο αίτησης που υποβάλλεται σύμφωνα με το άρθρο 62, των δεδομένων που αναφέρονται στην παράγραφο 2 στοιχείο β) του εν λόγω άρθρου
- 3) Υποχρέωση συμμόρφωσης προς τους όρους που αναφέρονται στα άρθρα 23 και 25
- 4) Υποχρέωση συμμόρφωσης προς τους όρους που περιλαμβάνονται στην άδεια κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου, όπως αναφέρεται στο άρθρο 36 παράγραφος 1
- 5) Υποχρέωση εισαγωγής τυχόν αναγκαίων τροποποιήσεων στους όρους της άδειας κυκλοφορίας για να ληφθεί υπόψη η τεχνική και επιστημονική πρόοδος και να μπορούν τα κτηνιατρικά φάρμακα να παρασκευάζονται και να ελέγχονται σύμφωνα με γενικώς αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους, όπως προβλέπεται στο άρθρο 58 παράγραφος 3
- 6) Υποχρέωση επικαιροποίησης της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, του φύλλου οδηγιών χρήσης και της επισήμανσης με τις τρέχουσες επιστημονικές γνώσεις, όπως προβλέπεται στο άρθρο 58 παράγραφος 4
- 7) Υποχρέωση καταχώρισης στη βάση δεδομένων των προϊόντων των ημερομηνιών κατά τις οποίες τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακά του διατίθενται στην αγορά και πληροφοριών σχετικά με τη διαθεσιμότητα για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο σε κάθε σχετικό κράτος μέλος και, κατά περίπτωση, των ημερομηνιών τυχόν αναστολής ή ανάκλησης των σχετικών αδειών κυκλοφορίας, καθώς και δεδομένων σχετικά με τον όγκο πωλήσεων του φαρμάκου, όπως προβλέπεται στο άρθρο 58 παράγραφοι 6 και 11 αντίστοιχα
- 8) Υποχρέωση παροχής εντός της προθεσμίας που ορίζεται κατόπιν αιτήματος αρμόδιας αρχής ή του Οργανισμού όλων των δεδομένων που αποδεικνύουν τη διατήρηση της θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου, όπως προβλέπεται στο άρθρο 58 παράγραφος 9
- 9) Υποχρέωση παροχής τυχόν νέων πληροφοριών οι οποίες ενδεχομένως συνεπάγονται τροποποίηση των όρων της άδειας κυκλοφορίας και υποχρέωση κοινοποίησης τυχόν απαγόρευσης ή περιορισμού που έχει επιβληθεί από τις αρμόδιες αρχές κάποιας χώρας στην αγορά της οποίας διατίθεται το κτηνιατρικό φάρμακο ή υποχρέωση παροχής τυχόν πληροφορίας η οποία επηρεάζει ενδεχομένως την αξιολόγηση των κινδύνων και του οφέλους του φαρμάκου, όπως προβλέπεται στο άρθρο 58 παράγραφος 10
- 10) Υποχρέωση διάθεσης του κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά σύμφωνα με το περιεχόμενο της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και της επισήμανσης και του φύλλου οδηγιών χρήσης όπως περιέχονται στην άδεια κυκλοφορίας
- 11) Υποχρέωση καταχώρισης κάθε πιθανού ανεπιθύμητου συμβάντος για τα κτηνιατρικά τους φάρμακα, σύμφωνα με το άρθρο 76 παράγραφος 2
- 12) Υποχρέωση συλλογής ειδικών δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης επιπροσθέτως των δεδομένων που απαριθμούνται στο άρθρο 73 παράγραφος 2, και διενέργειας μελετών εποπτείας μετά την εμπορία σύμφωνα με το άρθρο 76 παράγραφος 3
- 13) Υποχρέωση να διασφαλίζεται ότι οι δημόσιες ανακοινώσεις πληροφοριών για θέματα φαρμακοεπαγρύπνησης παρουσιάζονται με τρόπο αντικειμενικό και δεν είναι παραπλανητικές και να κοινοποιούνται στον Οργανισμό, όπως προβλέπεται στο άρθρο 77 παράγραφος 11
- 14) Υποχρέωση λειτουργίας συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης για την εκτέλεση των καθηκόντων φαρμακοεπαγρύπνησης, συμπεριλαμβανομένης της τήρησης ενός κύριου αρχείου του συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης σύμφωνα με το άρθρο 77

▼ B

- 15) Υποχρέωση υποβολής, κατόπιν αιτήματος του Οργανισμού, αντιγράφου του(ων) κύριου(ων) αρχείου(ων) του οικείου συστήματος φαρμακοεπαγρύπνησης, όπως προβλέπεται στο άρθρο 79 παράγραφος 6
- 16) Υποχρέωση εκτέλεσης της διαδικασίας διαχείρισης σημάτων και καταγραφής των αποτελεσμάτων και της έκβασης της εν λόγω διαδικασίας σύμφωνα με το άρθρο 81 παράγραφοι 1 και 2
- 17) Υποχρέωση παροχής στον Οργανισμό όλων των διαθέσιμων πληροφοριών που σχετίζονται με την παραπομπή για λόγους ενωσιακού συμφέροντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 82 παράγραφος 3.



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV

ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Οδηγία 2001/82/ΕΚ	Ο παρών κανονισμός
<i>Άρθρο 1</i>	<i>Άρθρο 4</i>
Άρθρο 2 παράγραφος 1	Άρθρο 2 παράγραφος 1
Άρθρο 2 παράγραφος 2	<i>Άρθρο 3</i>
Άρθρο 2 παράγραφος 3	Άρθρο 2 παράγραφοι 2, 3 και 4
<i>Άρθρο 3</i>	Άρθρο 2 παράγραφος 4
Άρθρο 4 παράγραφος 2	Άρθρο 5 παράγραφος 6
<i>Άρθρο 5</i>	<i>Άρθρο 5</i>
Άρθρο 5 παράγραφος 1 δεύτερη περίοδος	Άρθρο 38 παράγραφος 3
Άρθρο 5 παράγραφος 2	Άρθρο 58 παράγραφος 1
Άρθρο 6 παράγραφοι 1 και 2	Άρθρο 8 παράγραφος 3
Άρθρο 6 παράγραφος 3	Άρθρο 8 παράγραφος 4
<i>Άρθρο 7</i>	<i>Άρθρο 116</i>
<i>Άρθρο 8</i>	<i>Άρθρο 116</i>
Άρθρο 8 τρίτη περίοδος	
<i>Άρθρο 9</i>	<i>Άρθρο 9</i>
<i>Άρθρο 10</i>	<i>Άρθρο 112</i>
<i>Άρθρο 11</i>	Άρθρα 113, 114 και 115
<i>Άρθρο 12</i>	<i>Άρθρο 8</i>
Άρθρο 13 παράγραφος 1	<i>Άρθρο 18</i>
Άρθρο 13 παράγραφος 2	Άρθρο 4 παράγραφοι 8 και 9
Άρθρο 13 παράγραφοι 3, 4	<i>Άρθρο 19</i>
Άρθρο 13 παράγραφος 5	Άρθρα 38, 39 και 40
Άρθρο 13 παράγραφος 6	<i>Άρθρο 41</i>
<i>Άρθρο 13α</i>	<i>Άρθρο 22</i>
<i>Άρθρο 13β</i>	<i>Άρθρο 20</i>
<i>Άρθρο 13γ</i>	<i>Άρθρο 21</i>
<i>Άρθρο 14</i>	<i>Άρθρο 35</i>
<i>Άρθρο 16</i>	<i>Άρθρο 85</i>
<i>Άρθρο 17</i>	<i>Άρθρο 86</i>
<i>Άρθρο 18</i>	<i>Άρθρο 87</i>
<i>Άρθρο 19</i>	<i>Άρθρο 85</i>
<i>Άρθρο 20</i>	<i>Άρθρο 85</i>
Άρθρο 21 παράγραφος 1	<i>Άρθρο 47</i>
Άρθρο 21 παράγραφος 2	<i>Άρθρο 46</i>
<i>Άρθρο 22</i>	<i>Άρθρο 48</i>

▼B

Οδηγία 2001/82/ΕΚ	Ο παρών κανονισμός
Άρθρο 23	Άρθρα 28 και 29
Άρθρο 24	Άρθρο 30
Άρθρο 25	Άρθρο 33
Άρθρο 26 παράγραφος 3	Άρθρα 25 και 26
Άρθρο 27	Άρθρο 58
Άρθρο 27α	Άρθρο 58 παράγραφος 6
Άρθρο 27β	Άρθρο 60
Άρθρο 28	Άρθρο 5 παράγραφος 2
Άρθρο 30	Άρθρο 37
Άρθρο 31	Άρθρα 142 και 143
Άρθρο 32	Άρθρα 49 και 52
Άρθρο 33	Άρθρο 54
Άρθρο 35	Άρθρο 82
Άρθρο 36	Άρθρο 83
Άρθρο 37	Άρθρο 84
Άρθρο 38	Άρθρο 84
Άρθρο 39	Άρθρο 60
Άρθρο 40	Άρθρο 129
Άρθρο 44	Άρθρο 88
Άρθρο 45	Άρθρο 89
Άρθρο 46	Άρθρο 90
Άρθρο 47	Άρθρο 90
Άρθρο 48	Άρθρο 92
Άρθρο 49	Άρθρο 90
Άρθρο 50	Άρθρα 93 και 96
Άρθρο 50α	Άρθρο 95
Άρθρο 51	Άρθρο 89
Άρθρο 52	Άρθρο 97
Άρθρο 53	Άρθρο 97
Άρθρο 55	Άρθρο 97
Άρθρο 56	Άρθρο 97
Άρθρο 58	Άρθρα 10 και 11
Άρθρο 59	Άρθρο 12
Άρθρο 60	Άρθρο 11 παράγραφος 4
Άρθρο 61	Άρθρο 14
Άρθρο 64	Άρθρο 16
Άρθρο 65	Άρθρα 99 και 100
Άρθρο 66	Άρθρο 103

▼ **B**

Οδηγία 2001/82/ΕΚ	Ο παρών κανονισμός
Άρθρο 67	Άρθρο 34
Άρθρο 68	Άρθρο 103
Άρθρο 69	Άρθρο 108
Άρθρο 70	Άρθρο 111
Άρθρο 71	Άρθρο 110
Άρθρο 72	Άρθρο 73
Άρθρο 73	Άρθρα 73 και 74
Άρθρο 74	Άρθρο 78
Άρθρο 75	Άρθρο 77
Άρθρο 76	Άρθρο 79
Άρθρο 78 παράγραφος 2	Άρθρο 130
Άρθρο 80	Άρθρο 123
Άρθρο 81	Άρθρο 127
Άρθρο 82	Άρθρο 128
Άρθρο 83	Άρθρα 129 και 130
Άρθρο 84	Άρθρο 134
Άρθρο 85 παράγραφοι 1 και 2	Άρθρο 133
Άρθρο 85 παράγραφος 3	Άρθρα 119 και 120
Άρθρο 87	Άρθρο 79 παράγραφος 2
Άρθρο 88	Άρθρο 146
Άρθρο 89	Άρθρο 145
Άρθρο 90	Άρθρο 137
Άρθρο 93	Άρθρο 98
Άρθρο 95	Άρθρο 9 παράγραφος 2
Άρθρο 95α	Άρθρο 117