

## I

(Πράξεις για την ισχύ των οποίων απαιτείται δημοσίευση)

**ΟΔΗΓΙΑ 2001/82/ΕΚ ΤΟΥ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟΥ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ****της 6ης Νοεμβρίου 2001****περί κοινοτικού κώδικος για τα κτηνιατρικά φάρμακα**

ΤΟ ΕΥΡΩΠΑΪΚΟ ΚΟΙΝΟΒΟΥΛΙΟ ΚΑΙ ΤΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΤΗΣ ΕΥΡΩΠΑΪΚΗΣ ΕΝΩΣΗΣ,

Έχοντας υπόψη:

τη συνθήκη για την ίδρυση της Ευρωπαϊκής Κοινότητας, και ιδίως το άρθρο 95,

την πρόταση της Επιτροπής,

τη γνώμη της Οικονομικής και Κοινωνικής Επιτροπής <sup>(1)</sup>,Ενεργώντας σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 251 της συνθήκης <sup>(2)</sup>,

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

(1) Η οδηγία 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 28ης Σεπτεμβρίου 1981, περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα <sup>(3)</sup> ή προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα αναλυτικά, φαρμακοτοξικολογικά και κλινικά πρότυπα και πρωτόκολλα στον τομέα του ελέγχου των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων <sup>(4)</sup>. Η οδηγία 90/677/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 13ης Δεκεμβρίου 1990 για την επέκταση του πεδίου εφαρμογής της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα και την πρόβλεψη πρόσθετων διατάξεων για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα <sup>(5)</sup>. Η οδηγία 92/74/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 22ας Σεπτεμβρίου 1992 για τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμογής της οδηγίας 81/851/ΕΟΚ περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τα κτηνιατρικά φαρμακευτικά προϊόντα και τη θέσπιση συμπληρωματικών διατάξεων για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα <sup>(6)</sup>, έχουν τροποποιηθεί επανειλημμένα και κατά τρόπο ουσιαστικό. Είναι, ως εκ τούτου, σκόπιμη, για λόγους σαφήνειας και εξορθολογισμού, η κωδικοποίηση των εν λόγω οδηγιών σε ένα ενιαίο κείμενο.

- (2) Κάθε ρύθμιση στον τομέα της παραγωγής και της διαθέσεως των κτηνιατρικών φαρμάκων πρέπει να έχει ως κύριο στόχο τη διαφύλαξη της δημόσιας υγείας.
- (3) Πάντως, ο σκοπός αυτός πρέπει να επιτευχθεί με μέσα που να μην μπορούν να παρεμποδίσουν την ανάπτυξη της βιομηχανίας και την εμπορία των φαρμάκων μέσα στην Κοινότητα.
- (4) Στο μέτρο που τα κράτη μέλη διαθέτουν ήδη ορισμένες νομοθετικές, κανονιστικές και διοικητικές διατάξεις σχετικές με τα κτηνιατρικά φάρμακα, οι διατάξεις αυτές παρουσιάζουν αποκλίσεις ως προς ουσιώδεις αρχές, έχοντας ως αποτέλεσμα την παρακώλυση των συναλλαγών των φαρμάκων στην Κοινότητα και, κατά συνέπεια, άμεση επίπτωση στη δημιουργία και λειτουργία της εσωτερικής αγοράς.
- (5) Κατά συνέπεια, πρέπει να εξαλειφθούν τα εμπόδια αυτά και ότι για να επιτευχθεί αυτός ο στόχος είναι αναγκαία η προσέγγιση των σχετικών διατάξεων.
- (6) Είναι αναγκαίο, από άποψη δημόσιας υγείας και ελεύθερης διακίνησης των κτηνιατρικών φαρμάκων, οι αρμόδιες αρχές να διαθέτουν όλα τα χρήσιμα πληροφοριακά στοιχεία για τα επιτρεπόμενα κτηνιατρικά φάρμακα, υπό μορφή εγκεκριμένης συνοπτικής περιγραφής των χαρακτηριστικών των προϊόντων.
- (7) Με εξαίρεση τα φάρμακα που υπόκεινται στην κεντρική κοινοτική διαδικασία εγκρίσεως που προβλέπεται από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 του Συμβουλίου της 22ας Ιουλίου 1993 για τη θέσπιση κοινοτικών διαδικασιών έγκρισης και εποπτείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη και κτηνιατρική χρήση και για τη σύσταση ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων <sup>(7)</sup>, η άδεια για την κυκλοφορία κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά που εκδίδεται από την αρμόδια αρχή κράτους μέλους πρέπει κατ' αρχήν να αναγνωρίζεται από τις αρμόδιες αρχές των άλλων κρατών μελών εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να δημιουργήσει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή και για το περιβάλλον. Σε περίπτωση διαφωνίας μεταξύ των κρατών μελών ως προς την ποιότητα, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα κτηνιατρικού φαρμάκου, πρέπει να πραγματοποιείται από την επιτροπή κτηνιατρικών και φαρμακευτικών προϊόντων, που λειτουργεί

<sup>(1)</sup> ΕΕ C 75 της 15.3.2000, σ. 11.<sup>(2)</sup> Γνώμη του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου της 3ης Ιουλίου 2001 (δεν δημοσιεύθηκε ακόμα στην Επίσημη Εφημερίδα) και απόφαση του Συμβουλίου της 27ης Σεπτεμβρίου 2001.<sup>(3)</sup> ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2000/37/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10.6.2000, σ. 25).<sup>(4)</sup> ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 16· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/104/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 3 της 6.1.2000, σ.18).<sup>(5)</sup> ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 26.<sup>(6)</sup> ΕΕ L 297 της 13.10.1992, σ. 12.<sup>(7)</sup> ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 1. κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 649/98 της Επιτροπής (ΕΕ L 88 της 24.3.1998, σ. 7).

- στα πλαίσια του ευρωπαϊκού οργανισμού για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων, επιστημονική αξιολόγηση του θέματος σε κοινοτικό επίπεδο προκειμένου να εκδοθεί ενιαία απόφαση σχετικά με τα σημεία της διαφωνίας, η οποία είναι δεσμευτική για τα οικεία κράτη μέλη. Η απόφαση αυτή πρέπει να λαμβάνεται με ταχεία διαδικασία που διασφαλίζει τη στενή συνεργασία μεταξύ της Επιτροπής και των κρατών μελών.
- (8) Για το σκοπό αυτό, πρέπει να συσταθεί μία επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων υπαγόμενη στον ευρωπαϊκό οργανισμό για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που συνεστήθη από τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.
- (9) Η παρούσα οδηγία αποτελεί μια μόνο φάση στην πραγματοποίηση του στόχου της ελεύθερης κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμάκων. Προς το σκοπό αυτό, νέα μέτρα θα αποδειχθούν αναγκαία, λαμβάνοντας υπόψη την εμπειρία που θα αποκτηθεί, ιδίως στα πλαίσια της ανωτέρω επιτροπής κτηνιατρικών φαρμάκων, με σκοπό την εξάλειψη των εμποδίων στην ελεύθερη κυκλοφορία τα οποία υπάρχουν ακόμη.
- (10) Οι φαρμακούχες ζωοτροφές δεν emπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της παρούσας οδηγίας, αλλά είναι αναγκαίο, για λόγους τόσο δημόσιας υγείας όσο και οικονομικούς, να απαγορευθεί η χρησιμοποίηση μη επιτρεπομένων φαρμάκων για την παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών.
- (11) Οι έννοιες της «βλαβερότητας» και «θεραπευτικής δράσεως», μπορούν να εξετασθούν μόνο σε αμοιβαία σχέση και έχουν σχετική μόνο σημασία που εκτιμάται σε συνάρτηση με την πρόοδο της επιστήμης και λαμβανομένου υπόψη του προορισμού του φαρμάκου· τα δικαιολογητικά και τα πληροφοριακά στοιχεία που πρέπει να επισυνάπτονται στην αίτηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να καθιστούν έκδηλο ότι η θετική επίδραση της αποτελεσματικότητας υπερσχύει των πιθανών κινδύνων. Σε περίπτωση αρνητικού αποτελέσματος, η αίτηση πρέπει να απορρίπτεται.
- (12) Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά δεν πρέπει να χορηγείται όταν το φάρμακο υστερεί σε θεραπευτική δράση ή δεν είναι επαρκώς δικαιολογημένη και ως θεραπευτική δράση πρέπει να νοείται η δράση την οποία υπόσχεται ο παρασκευαστής.
- (13) Η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά δεν πρέπει να χορηγείται ούτε στην περίπτωση που ο υποδεικνυόμενος χρόνος αναιμότητας δεν επαρκεί για να εκλείψουν οι κίνδυνοι τους οποίους παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για την υγεία.
- (14) Πριν χορηγηθεί άδεια για τη διάθεση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά, ο παρασκευαστής πρέπει να αποδείξει ότι μπορεί να επιτύχει σταθερό επίπεδο ποιότητας σε όλες τις παρτίδες παραγωγής.
- (15) Οι αρμόδιες αρχές πρέπει επίσης να είναι σε θέση να απαγορεύουν τη χρήση ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου όταν οι ανοσολογικές αντιδράσεις των ζώων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία παρεμποδίζουν τη λειτουργία εθνικού ή κοινοτικού προγράμματος για τη διάγνωση, την εξάλειψη, ή τον έλεγχο των ζωικών ασθενειών.
- (16) Θα πρέπει κατά προτεραιότητα να παρασχεθεί στους χρήστες των ομοιοπαθητικών φαρμάκων μια ένδειξη που να τονίζει σαφώς τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα και να τους δίδονται επαρκείς εγγυήσεις ως προς το αβλαβές και την ποιότητά τους.
- (17) Πρέπει να εναρμονιστούν οι κανόνες σχετικά με την παρασκευή, τον έλεγχο και τις επιθεωρήσεις των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων ώστε να είναι δυνατή η κυκλοφορία σε όλη την Κοινότητα ασφαλών και καλής ποιότητας φαρμάκων.
- (18) Λόγω των ιδιαίτερων χαρακτηριστικών των ομοιοπαθητικών φαρμάκων, όπως η πολύ χαμηλή περιεκτικότητά τους σε δραστικές ουσίες και η δυσκολία εφαρμογής σ' αυτά της συμβατικής στατιστικής μεθοδολογίας σχετικά με τις κλινικές δοκιμές, φαίνεται προτιμότερο να προβλεφθεί μια ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης για τα παραδοσιακά ομοιοπαθητικά φάρμακα, που κυκλοφορούν στην αγορά χωρίς θεραπευτική ένδειξη, με φαρμακευτική μορφή και σε δόσολογία που δεν παρουσιάζει κίνδυνο για τα ζώα.
- (19) Για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά με θεραπευτικές ενδείξεις ή υπό μορφή που ενδέχεται να παρουσιάζει κινδύνους σε σχέση με το αναμενόμενο θεραπευτικό αποτέλεσμα, πρέπει να εφαρμόζονται οι συνήθεις κανόνες αδειας κυκλοφορίας των κτηνιατρικών φαρμάκων. Εντούτοις, τα κράτη μέλη πρέπει να μπορούν να εφαρμόζουν ιδιαίτερους κανόνες για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων των δοκιμών που αποβλέπουν στην εξακρίβωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων αυτών που προορίζονται για τα κατοικίδια ζώα και τα εξωτικά είδη ζώων, υπό την προϋπόθεση ότι θα τους κοινοποιούν στην Επιτροπή.
- (20) Για την καλύτερη προστασία της υγείας του ανθρώπου και των ζώων, και προς αποφυγή της άσκοπης επανάληψης εργασιών κατά την εξέταση αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου, τα κράτη μέλη πρέπει να καταρτίζουν συστηματικά εκθέσεις αξιολόγησης για κάθε κτηνιατρικό φάρμακο που εγκρίνουν και να τις ανταλλάσσουν εφόσον αυτό ζητείται· περαιτέρω, ένα κράτος μέλος πρέπει να μπορεί να αναστέλλει την εξέταση αιτήσεως για άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου που βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος με προοπτική να αναγνωρίσει την απόφαση στην οποία πρόκειται να καταλήξει το τελευταίο αυτό κράτος μέλος.
- (21) Για να διευκολυνθεί η κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμάκων και για να αποφευχθεί η επανάληψη σε ένα

- κράτος μέλος των ελέγχων που έγιναν ήδη σε άλλο κράτος μέλος, πρέπει να εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φάρμακα ελάχιστοι όροι παρασκευής και εισαγωγής προελεύσεως τρίτων χωρών και χορήγησης των αντιστοιχών αδειών.
- (22) Πρέπει να διασφαλιστούν οι εγγυήσεις ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων που παρασκευάζονται στην Κοινότητα, και προς το σκοπό αυτόν, πρέπει να απαιτείται από τους παρασκευαστές να τηρούν τις αρχές της ορθής πρακτικής παρασκευής των φαρμάκων αυτών ανεξάρτητα από τον τελικό προορισμό των φαρμάκων αυτών.
- (23) Πρέπει να ληφθούν επίσης μέτρα για να διασφαλιστεί ότι οι διανομείς κτηνιατρικών φαρμάκων έχουν λάβει άδεια από τα κράτη μέλη και τηρούν κατάλληλα μητρώα.
- (24) Τα πρότυπα και τα πρωτόκολλα για την εκτέλεση των δοκιμασιών επί των κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία συνιστούν αποτελεσματικό μέσο για τον έλεγχο των φαρμάκων αυτών και, κατά συνέπεια, για την προστασία της δημόσιας υγείας, δύναται να διευκολύνουν την κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμάκων με τη θέσπιση κοινών κανόνων για τη διεξαγωγή των δοκιμών και τη σύνταξη των φακέλων και επιτρέπουν στις αρμόδιες αρχές να αποφαινούνται με βάση ομοιόμορφες δοκιμασίες και σύμφωνα με κοινά κριτήρια.
- (25) Κρίνεται σκόπιμο να προσδιοριστούν σαφέστερα οι περιπτώσεις στις οποίες δεν χρειάζεται να υποβάλλονται τα αποτελέσματα φαρμακολογικών και τοξικολογικών κλινικών δοκιμών προκειμένου να δοθεί άδεια εμπορίας ενός κτηνιατρικού φαρμάκου το οποίο είναι κατ' ουσία παρεμφερές με ένα νέο φάρμακο, και παράλληλα να εξασφαλίζεται ότι οι εταιρείες που παράγουν το νέο αυτό φάρμακο δεν τίθενται σε μειονεκτική θέση. Ωστόσο, πρέπει, για λόγους δημοσίου συμφέροντος, να μην επαναλαμβάνονται, χωρίς να υπάρχει απόλυτη ανάγκη, δοκιμές που έχουν ήδη πραγματοποιηθεί σε ζώα.
- (26) Μετά την εγκαθίδρυση της εσωτερικής αγοράς, οι ειδικοί έλεγχοι για τη διασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων που εισάγονται από τρίτες χώρες είναι δυνατόν να καταργηθούν μόνο εφόσον η Κοινότητα προβεί στις κατάλληλες ρυθμίσεις προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι αναγκαίοι έλεγχοι διενεργούνται στη χώρα εξαγωγής.
- (27) Προκειμένου να εξασφαλισθεί ότι τα χρησιμοποιούμενα κτηνιατρικά φάρμακα είναι ασφαλή σε διαρκή βάση, απαιτείται συνεχής προσαρμογή των κοινοτικών συστημάτων φαρμακοεπαγρύπνησης στην επιστημονική και τεχνική πρόοδο.
- (28) Για την προστασία της δημόσιας υγείας είναι σκόπιμο να συγκεντρώνονται και να αξιολογούνται κατάλληλα στοιχεία σχετικά με τις παρενέργειες στον άνθρωπο που συνεπάγεται η χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων.
- (29) Τα συστήματα φαρμακοεπαγρύπνησης θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την μείωση αποτελεσματικότητας των φαρμάκων.
- (30) Πέραν τούτου, η συγκέντρωση πληροφοριών για παρενέργειες οφειλόμενες σε μη προβλεπόμενη χρήση φαρμάκου, για έρευνες σχετικά με την καταλληλότητα του χρόνου αναμονής και για ενδεχόμενα περιβαλλοντικά προβλήματα δύναται να συμβάλει στη βελτίωση της τακτικής παρακολούθησης της ορθής χρήσης των κτηνιατρικών φαρμάκων.
- (31) Είναι απαραίτητο να λαμβάνονται υπόψη οι αλλαγές που συνεπάγεται η διεθνής εναρμόνιση των ορισμών, της ορολογίας και των τεχνολογικών επιτευγμάτων στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.
- (32) Η εντεινόμενη χρήση ηλεκτρονικών μέσων επικοινωνίας για τη διαβίβαση πληροφοριών σχετικά με τις παρενέργειες κτηνιατρικών φαρμάκων που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας επιτρέπει την ύπαρξη ενός ενιαίου κέντρου για την αναφορά των παρενεργειών ενώ, παράλληλα, εξασφαλίζει την πρόσβαση των αρμοδίων αρχών όλων των κρατών μελών στις εν λόγω πληροφορίες.
- (33) Είναι προς το συμφέρον της Κοινότητας να εξασφαλίσει την εναρμόνιση των συστημάτων κτηνιατρικής φαρμακοεπαγρύπνησης που εφαρμόζονται για φάρμακα εγκριθέντα με την κεντρική διαδικασία με εκείνα που αφορούν φάρμακα εγκριθέντα με άλλες διαδικασίες.
- (34) Οι κάτοχοι αδειών κυκλοφορίας πρέπει να είναι υπεύθυνοι σε προληπτική βάση για τις διεξαγόμενες δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης που αφορούν τα κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία έδωσαν σε κυκλοφορία.
- (35) Τα απαιτούμενα μέτρα για την εφαρμογή της παρούσας οδηγίας θεσπίζονται σύμφωνα με την απόφαση 1999/468/ΕΚ του Συμβουλίου της 28ης Ιουνίου 1999 για τον καθορισμό των όρων άσκησης των εκτελεστικών αρμοδιοτήτων που ανατίθενται στην Επιτροπή <sup>(1)</sup>.
- (36) Προς βελτίωση της προστασίας της δημόσιας υγείας, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται ότι τα τρόφιμα για ανθρώπινη κατανάλωση δεν είναι δυνατόν να λαμβάνονται από ζώα που έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές δοκιμές κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός αν έχει θεσπιστεί μέγιστο όριο καταλοίπων για το συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο σύμφωνα με τις διατάξεις του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 του Συμβουλίου της 26ης Ιουνίου 1990 για τη θέσπιση κοινοτικής διαδικασίας για τον καθορισμό ανώτατων ορίων καταλοίπων κτηνιατρικών φαρμάκων στα τρόφιμα ζωικής προέλευσης <sup>(2)</sup>.
- (37) Η Επιτροπή πρέπει να εξουσιοδοτηθεί να θεσπίζει τις αναγκαίες τροποποιήσεις στο παράρτημα Ι για να το προσαρμόζει στην επιστημονική και την τεχνική πρόοδο.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 184 της 17.7.1999, σ. 23.

<sup>(2)</sup> ΕΕ L 224 της 18.8.1990, σ. 1· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1274/2001 της Επιτροπής (ΕΕ L 175 της 28.6.2001, σ. 14).

(38) Η παρούσα οδηγία δεν επηρεάζει τις υποχρεώσεις των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο των οδηγιών που αναφέρονται στο παράρτημα II, μέρος Β,

— χημική, όπως:

χημικά στοιχεία, φυσικά, χημικές ύλες και χημικά προϊόντα λαμβανόμενα εκ μετατροπής και συνθέσεως.

ΕΞΕΔΩΣΑΝ ΤΗΝ ΠΑΡΟΥΣΑ ΟΔΗΓΙΑ:

ΤΙΤΛΟΣ I

**ΟΡΙΣΜΟΙ**

Άρθρο 1

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας νοείται ως:

**1. Φαρμακευτικό ιδιοσκευάσμα:**

κάθε φάρμακο παρασκευασμένο εκ των προτέρων, που τίθεται στην κυκλοφορία υπό ειδική ονομασία και σε ιδιαίτερη συσκευασία.

**2. Κτηνιατρικό φάρμακο:**

κάθε ουσία ή σύνθεση ουσιών που χαρακτηρίζεται ως έχουσα θεραπευτικές ή προληπτικές ιδιότητες έναντι ασθενειών ζώων.

Θεωρείται, ομοίως, ως κτηνιατρικό φάρμακο, κάθε ουσία ή σύνθεση ουσιών που δύναται να χορηγηθεί σε ζώο, προς το σκοπό να γίνει ιατρική διάγνωση ή να αποκατασταθούν, να βελτιωθούν ή να τροποποιηθούν φυσιολογικές λειτουργίες στο ζώο.

**3. Ετοιμόχρηστο κτηνιατρικό φάρμακο:**

νοείται κάθε κτηνιατρικό φάρμακο εκ των προτέρων παρασκευασμένο, το οποίο δεν ανταποκρίνεται στον ορισμό των φαρμακευτικών ιδιοσκευασμάτων, και το οποίο διατίθεται στην αγορά υπό φαρμακευτική μορφή που μπορεί να χρησιμοποιηθεί χωρίς άλλη επεξεργασία.

**4. Ουσία:**

κάθε ουσία ανεξαρτήτως προελεύσεως, που μπορεί να είναι:

— ανθρώπινη, όπως:

το ανθρώπινο αίμα και τα παράγωγα του ανθρώπινου αίματος,

— ζωική, όπως:

οι μικροοργανισμοί, ολόκληρα ζώα, τμήματα οργάνων, ζωικές εκκρίσεις, τοξίνες, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσματος, παράγωγα του αίματος,

— φυτική, όπως:

μικροοργανισμοί, φυτά, τμήματα φυτών, φυτικές εκκρίσεις, ουσίες λαμβανόμενες δι' εκχυλίσεως,

**5. Πρόμειγμα για φαρμακούχες ζωοτροφές:**

κάθε κτηνιατρικό φάρμακο εκ των προτέρων παρασκευασμένο με σκοπό τη μεταγενέστερη παρασκευή φαρμακούχων ζωοτροφών.

**6. Φαρμακούχες ζωοτροφές:**

κάθε μείγμα κτηνιατρικού φαρμάκου και ζωοτροφής που διατίθεται στην αγορά έτοιμο προς χρήση και προορίζεται να χορηγηθεί στα ζώα χωρίς άλλη επεξεργασία, λόγω των θεραπευτικών ή προληπτικών ιδιοτήτων του ή των άλλων ιδιοτήτων του φαρμάκου όπως αυτές αναφέρονται στο σημείο 2.

**7. Ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο:**

το κτηνιατρικό φάρμακο που χορηγείται στα ζώα με σκοπό την πρόκληση ενεργητικής ή παθητικής ανοσίας, ή τη διάγνωση του επιπέδου ανοσίας.

**8. Ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο:**

κάθε κτηνιατρικό φάρμακο που λαμβάνεται από προϊόντα, ουσίες ή συνθέσεις που καλούνται ομοιοπαθητικές πηγές, με μέθοδο ομοιοπαθητικής παρασκευής που περιγράφεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, ελλείψει αυτής, στις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επισήμως στα κράτη μέλη.

**9. Χρόνος αναμονής:**

η αναγκαία περίοδος μεταξύ της τελευταίας χορήγησης του κτηνιατρικού φαρμάκου σε ζώα υπό συνήθεις συνθήκες χρήσης και της παραγωγής τροφίμων από τα εν λόγω ζώα, ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα αυτά δεν περιέχουν κατάλοιπα σε ποσότητες που υπερβαίνουν τα καθορισμένα ανώτατα όρια σε εφαρμογή του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90.

**10. Παρενέργεια:**

αντίδραση που εμφανίζεται σε δόσεις χρησιμοποιούμενες κανονικά στα ζώα για λόγους προφύλαξης, διάγνωσης ή θεραπείας ασθένειας ή για την τροποποίηση φυσιολογικής λειτουργίας.

**11. Παρενέργεια στον άνθρωπο:**

μια επιβλαβής και ανεπιθύμητη αντίδραση που εμφανίζεται στον άνθρωπο μετά την έκθεσή του σε κτηνιατρικό φάρμακο.

## 12. Σοβαρή παρενέργεια:

η παρενέργεια που επιφέρει θάνατο, θέτει σε κίνδυνο τη ζωή του ασθενούς, οδηγεί σε σημαντική αναπηρία ή ανικανότητα, εκφράζεται με συγγενή ανωμαλία/διαμαρτυρία διαπλάσεως, ή προκαλεί μόνιμα ή παρατεταμένα συμπτώματα στα υπό αγωγή ζώα.

## 13. Απροσδόκητη παρενέργεια:

η παρενέργεια της οποίας η φύση, η σοβαρότητα ή το αποτέλεσμα δεν ανταποκρίνεται στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

## 14. Περιοδικές ενημερωμένες εκδόσεις για την ασφάλεια:

οι περιοδικές ενημερωμένες εκδόσεις για την ασφάλεια που περιέχουν τα στοιχεία των αρχείων που αναφέρονται στο άρθρο 75.

## 15. Μελέτες εποπτείας μετά τη θέση σε κυκλοφορία:

οι φαρμακοεπιδημιολογικές μελέτες ή κλινικές δοκιμές που διεξάγονται σύμφωνα με τους όρους της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος, με σκοπό τον εντοπισμό και τη διερεύνηση κινδύνου για την ασφάλεια εγκριθέντος κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος.

## 16. Μη προβλεπόμενη χρήση:

η χρήση κτηνιατρικού φαρμάκου, η οποία δεν ανταποκρίνεται στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος, ιδίως η κακή χρήση ή η σοβαρή κατάχρηση του προϊόντος.

## 17. Χονδρεμπόριο κτηνιατρικών φαρμάκων:

κάθε δραστηριότητα που περιλαμβάνει την αγορά, την πώληση, την εισαγωγή, ή εξαγωγή ή οποιαδήποτε άλλη εμπορική πράξη με αντικείμενο κτηνιατρικά φάρμακα, επί κέρδει ή μη, εξαιρουμένων:

- της προμήθειας, από παρασκευαστή, κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία έχει παρασκευάσει ο ίδιος,
- της λιανικής πώλησης κτηνιατρικών φαρμάκων από πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται η άσκηση της δραστηριότητας αυτής σύμφωνα με το άρθρο 66.

## 18. Οργανισμός:

ο ευρωπαϊκός οργανισμός για την αξιολόγηση των φαρμακευτικών προϊόντων που συνεστήθη με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

## 19. Κίνδυνος για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον:

κάθε κίνδυνος που αφορά στην ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου.

## ΤΙΤΛΟΣ II

## ΠΕΔΙΟ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ

## Άρθρο 2

Οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται να τεθούν στην κυκλοφορία ιδίως υπό μορφή φαρμάκων, ετοιμόχρηστων κτηνιατρικών φαρμάκων, ή προμειγμάτων για φαρμακούχες ζωοτροφές.

## Άρθρο 3

Οι διατάξεις της παρούσας οδηγίας δεν εφαρμόζονται:

1. στις φαρμακούχες ζωοτροφές όπως ορίζονται στην οδηγία 90/167/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 26ης Μαρτίου 1990, για τον καθορισμό των όρων παρασκευής, διάθεσης στην αγορά και χρήσης των φαρμακούχων ζωοτροφών στην Κοινότητα <sup>(1)</sup>.

Πάντως, οι φαρμακούχες ζωοτροφές πρέπει να παρασκευάζονται μόνο από προμείγματα για φαρμακούχες ζωοτροφές στα οποία έχει χορηγηθεί άδεια σύμφωνα με την παρούσα οδηγία.

2. στα αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα της ίδιας κτηνοτροφικής μονάδας και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εν λόγω ζώου ή των ζώων της εν λόγω κτηνοτροφικής μονάδας στον ίδιο τόπο.
3. στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με συνταγή προορισμένη για συγκεκριμένο ζώο (κοινώς αποκαλούμενο γαληνικό σκεύασμα εκτός φαρμακοποιίας).
4. στα φάρμακα που παρασκευάζονται στο φαρμακείο σύμφωνα με τις ενδείξεις φαρμακοποιίας και προορίζονται να χορηγηθούν απευθείας στον τελικό καταναλωτή (κοινώς αποκαλούμενο γαληνικό σκεύασμα της ισχύουσας φαρμακοποιίας).
5. στα κτηνιατρικά φάρμακα με βάση ραδιενεργά ισότοπα
6. στα προσθετικά τα οποία αναφέρονται στην οδηγία 70/524/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 23ης Νοεμβρίου 1970, περί των πρόσθετων υλών στη διατροφή των ζώων <sup>(2)</sup>, και τα οποία ενσωματώνονται στις ζωοτροφές και τις συμπληρωματικές ζωοτροφές υπό τις συνθήκες που προβλέπει η εν λόγω οδηγία.

Πάντως, τα κράτη μέλη μπορούν, κατά την εφαρμογή του άρθρου 10 παράγραφος 1 στοιχείο γ) και παράγραφος 2, να συνεκτιμήσουν και τα φάρμακα των σημείων 3 και 4 του πρώτου εδαφίου.

## Άρθρο 4

1. Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέψουν ότι η παρούσα οδηγία δεν εφαρμόζεται στα μη αδρανοποιημένα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία παρασκευάζονται από παθογόνους οργανισμούς και αντιγόνα που λαμβάνονται από ζώο ή ζώα της ίδιας κτηνοτροφικής μονάδας και χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εν λόγω ζώου ή των ζώων της εν λόγω κτηνοτροφικής μονάδας στον ίδιο τόπο.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 92 της 7.4.1990, σ. 42.

<sup>(2)</sup> ΕΕ L 270 της 14.12.1970, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 45/1999 της Επιτροπής (ΕΕ L 6 της 12.1.1999, σ. 3).

2. Σε περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται αποκλειστικά για ιχθείς ενυδρείων, ωδικά πτηνά, ταξιδιωτικά περιστέρια, ζώα που διατηρούνται σε terrarium και μικρά τρωκτικά, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέψουν, στο έδαφός τους, παρεκκλίσεις από τα άρθρα 5, 7, και 8, εφ' όσον τα φάρμακα αυτά δεν περιέχουν ουσίες η χρησιμοποίηση των οποίων απαιτεί κτηνιατρικό έλεγχο και εφ' όσον έχουν ληφθεί όλα τα μέτρα για να αποφευχθεί καταχρηστική χρήση των φαρμάκων αυτών για άλλα ζώα.

### ΤΙΤΛΟΣ III

#### ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗΝ ΑΓΟΡΑ

#### ΚΕΦΑΛΑΙΟ I

#### Άδεια κυκλοφορίας

##### Άρθρο 5

Κανένα κτηνιατρικό φάρμακο δεν μπορεί να διατεθεί στην αγορά σε κράτος μέλος αν δεν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους αυτού σύμφωνα με την παρούσα οδηγία ή αν δεν έχει εκδοθεί άδεια κυκλοφορίας σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93.

##### Άρθρο 6

Προκειμένου να επιτραπεί η εμπορία ενός κτηνιατρικού φαρμάκου προορισμένου να χορηγηθεί σε ζώα παραγωγής τροφίμων οι ενεργές ουσίες που περιέχει πρέπει να αναφέρονται στα παραρτήματα I, II και III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90.

##### Άρθρο 7

Όταν η υγειονομική κατάσταση το απαιτεί, ένα κράτος μέλος δύναται να επιτρέψει την κυκλοφορία στην αγορά ή τη χορήγηση στα ζώα κτηνιατρικών φαρμάκων εγκεκριμένων από άλλο κράτος μέλος βάσει των διατάξεων της παρούσας οδηγίας.

##### Άρθρο 8

Σε περίπτωση σοβαρών επιδημιών τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέψουν προσωρινά την χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που δεν διαθέτουν άδεια κυκλοφορίας στην αγορά, εφόσον δεν υφίσταται άλλο κατάλληλο φάρμακο και υπό τον όρο ότι θα έχουν προηγουμένως ενημερώσει την Επιτροπή για τις λεπτομερείς συνθήκες χρήσης.

##### Άρθρο 9

Κανένα κτηνιατρικό φάρμακο δεν μπορεί να χορηγείται σε ένα ζώο χωρίς την άδεια κυκλοφορίας, εκτός των περιπτώσεων δοκιμασιών των κτηνιατρικών φαρμάκων κατά την έννοια του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι), τις οποίες αποδέχονται οι αρμόδιες εθνικές αρχές, ύστερα από κοινοποίηση ή άδεια, σύμφωνα με την ισχύουσα εθνική νομοθεσία.

#### Άρθρο 10

1. Κατ' εξαίρεση, τα κράτη μέλη μπορούν να επιτρέψουν τη χορήγηση, από κτηνίατρο ή υπό τη προσωπική του ευθύνη, σε ένα μεμονωμένο ή σε μικρό αριθμό ζώων μιας δεδομένης εκμετάλλευσης, ιδίως για να αποφευχθεί απαράδεκτη ταλαιπωρία των ζώων, όταν δεν υπάρχουν εγκεκριμένα φάρμακα για μια ασθένεια:

α) ενός κτηνιατρικού φαρμάκου εγκεκριμένου στο οικείο κράτος μέλος βάσει της παρούσας οδηγίας ή του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93 για ζώα άλλου είδους, ή και για ζώα του ίδιου είδους αλλά για διαφορετική ασθένεια·

ή

β) αν τέτοιο φάρμακο δεν υπάρχει, ενός φαρμάκου εγκεκριμένου στο οικείο κράτος μέλος για ανθρώπινη χρήση βάσει της οδηγίας 2001/83/ΕΚ του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου, της 6ης Νοεμβρίου 2001, περί κοινοτικού κώδικος για τα φάρμακα που προορίζονται για ανθρώπινη χρήση <sup>(1)</sup>, ή του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93·

ή

γ) αν δεν υπάρχει τέτοιο φάρμακο και εντός των ορίων που προβλέπει η νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους, ενός κτηνιατρικού φαρμάκου που παρασκευάζεται επιτόπου από πρόσωπο εξουσιοδοτημένο από την εθνική νομοθεσία και βάσει συνταγής κτηνιάτρου.

Για τους σκοπούς του πρώτου εδαφίου η έκφραση «σε ένα μεμονωμένο ή σε μικρό αριθμό ζώων μίας δεδομένης εκμετάλλευσης» καλύπτει εξίσου τα οικόσιτα ζώα και πρέπει να ερμηνεύεται πιο ελεύθερα για τα είδη μικρών ή εξωτικών ζώων που δεν προορίζονται για παραγωγή τροφής.

2. Οι διατάξεις της παραγράφου 1 εφαρμόζονται υπό τον όρο ότι το οικείο φάρμακο εφόσον χορηγείται στα ζώα παραγωγής τροφίμων, περιέχει μόνον ουσίες που περιέχονται σε κτηνιατρικό φάρμακο ήδη εγκεκριμένο για προσοδοφόρα ζώα στο οικείο κράτος μέλος και υπό τον όρο ότι ο υπεύθυνος κτηνίατρος ορίζει τον κατάλληλο για τα προσοδοφόρα ζώα χρόνο αναμονής.

Αν το χρησιμοποιούμενο φάρμακο δεν αναφέρει χρόνο αναμονής για τα οικεία είδη, ο καθοριζόμενος χρόνος αναμονής δεν μπορεί να είναι κατώτερος των:

7 ημερών: για τα αυγά,

7 ημερών: για το γάλα,

28 ημερών: για το κρέας πουλερικών και θηλαστικών, συμπεριλαμβανομένων των λιπών και των εντοσθίων,

των 500 βαθμοημερών: για το κρέας ψαριών.

<sup>(1)</sup> Βλ. σ. 67 της παρούσας Επίσημης Εφημερίδας.

Στην περίπτωση ενός ομοιοπαθητικού κτηνιατρικού φαρμάκου που περιέχει ενεργά συστατικά σε συγκέντρωση ίση ή κατώτερη του ενός στο εκατομμύριο, ο χρόνος αυτός αναμονής μειώνεται στο μηδέν.

#### Άρθρο 11

Κατά την εφαρμογή από κτηνίατρο των διατάξεων της παραγράφου 10, ο κτηνίατρος καταγράφει όλα τα κατάλληλα στοιχεία, και συγκεκριμένα ημερομηνία εξέτασης των ζώων, την ταυτότητα του ιδιοκτήτη, τον αριθμό των ζώων που υποβάλλονται σε θεραπευτική αγωγή, τη διάγνωση, τα φάρμακα για τα οποία χορηγήθηκε συνταγή, τις δόσεις που χορηγήθηκαν, την προτεινόμενη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και του χρόνου αναμονής, τηρεί δε τα στοιχεία αυτά στη διάθεση των αρμόδιων αρχών, για τη διεξαγωγή των σχετικών ελέγχων, επί τρία τουλάχιστον έτη. Τα κράτη μέλη μπορούν να επεκτείνουν την υποχρέωση αυτή και προκειμένου περί μη προσοδοφόρων ζώων.

#### Άρθρο 12

1. Για να χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν εκδίδεται σύμφωνα με τη διαδικασία του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2309/93, υποβάλλεται αίτηση στην αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους.

2. Άδεια κυκλοφορίας δεν μπορεί να χορηγηθεί παρά μόνο αν ο αιτών είναι εγκατεστημένος στην Κοινότητα.

3. Στην αίτηση αυτή επισυνάπτονται τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία και δικαιολογητικά που υποβάλλονται σύμφωνα με το παράρτημα I:

- α) όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, κατά περίπτωση, του αντίστοιχου παρασκευαστή ή παρασκευαστών και του εργοστασίου·
- β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου (εμπορική ονομασία, κοινή ονομασία, με ή χωρίς εμπορικό σήμα ή το όνομα του παρασκευαστή ή επιστημονική ονομασία ή χημικός τύπος, με ή χωρίς εμπορικό σήμα ή όνομα του παρασκευαστή)·
- γ) ποιοτική και ποσοτική σύνθεση όλων των συστατικών του κτηνιατρικού φαρμάκου, με τη συνήθη ορολογία, αλλά όχι τον εμπειρικό χημικό τύπο, και με τη διεθνή κοινή ονομασία που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, στην περίπτωση που υπάρχει τέτοια ονομασία·
- δ) περιγραφή της μεθόδου παρασκευής·
- ε) θεραπευτικές ενδείξεις, αντενδείξεις και παρενέργειες·
- στ) δοσολογία για τα διάφορα είδη ζώων για τα οποία προορίζονται τα κτηνιατρικά φάρμακα, φαρμακευτική μορφή, τρόπος και οδός χορήγησης και διάρκεια ισχύος·
- ζ) εάν χρειάζονται, διευκρινίσεις για τα μέτρα προφύλαξης και ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνονται για την αποθήκευση

του προϊόντος, τη χορήγησή του στα ζώα, και τη διάθεση των απορριμμάτων, με ένδειξη των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζει το φάρμακο για το περιβάλλον και την υγεία του ανθρώπου, των ζώων ή των φυτών·

- η) ένδειξη του αναγκαίου χρόνου αναμονής. Εφόσον κρίνεται αναγκαίο, ο αιτών προτείνει και αιτιολογεί ένα αποδεκτό επίπεδο καταλοίπων, μη επικίνδυνο για τον καταναλωτή, καθώς και τις συνήθεις μεθόδους εργαστηριακής ανάλυσης που δύνανται να χρησιμοποιούνται από τις αρμόδιες αρχές προς ανίχνευση καταλοίπων·
  - θ) περιγραφή των μεθόδων ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή (ποσοτική και ποιοτική ανάλυση των συστατικών και του τελικού προϊόντος, ειδικές δοκιμασίες, π.χ. έλεγχοι για τη στεριότητα, την παρουσία πυρετογόνων ουσιών και βαρέων μετάλλων, έλεγχοι σταθερότητας, βιολογικοί έλεγχοι και έλεγχοι τοξικότητας, έλεγχοι σε ενδιάμεσα προϊόντα της παραγωγής)·
- ι) αποτελέσματα:
    - φυσικοχημικών, βιολογικών ή μικροβιολογικών δοκιμασιών,
    - τοξικολογικών και φαρμακολογικών δοκιμασιών,
    - κλινικών δοκιμασιών·
- ια) περίληψη, των χαρακτηριστικών του προϊόντος, σύμφωνα με το άρθρο 14 ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες του κτηνιατρικού φαρμάκου, στη μορφή με την οποία πρόκειται να κυκλοφορήσει, καθώς και το εσώκλειστο έντυπο οδηγιών που αναφέρεται στην παράγραφο 1 του άρθρου 61·
- ιβ) έγγραφο από το οποίο προκύπτει ότι επιτρέπεται στον παρασκευαστή να παρασκευάζει το κτηνιατρικό φάρμακο στην οικεία χώρα·
- ιγ) αντίγραφα κάθε άδειας κυκλοφορίας του σχετικού κτηνιατρικού φαρμάκου που έχει χορηγηθεί σε άλλο κράτος μέλος ή σε τρίτη χώρα, μαζί με κατάλογο των κρατών μελών στα οποία βρίσκεται η υπό εξέταση αίτηση για άδεια υποβληθείσα σύμφωνα με την παρούσα οδηγία. Αντίγραφα της περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 14 ή που εγκρίθηκε από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 25, καθώς και αντίγραφα του προτεινόμενου φύλλου οδηγιών, λεπτομέρειες για κάθε αρνητική απόφαση όσον αφορά την έγκριση του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος είτε από την Κοινότητα είτε από τρίτη χώρα, και τους λόγους που οδήγησαν στην απόφαση αυτή.
- Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να ενημερώνονται τακτικά·
- ιδ) στην περίπτωση φαρμάκων που περιέχουν νέες ενεργές ουσίες οι οποίες δεν αναφέρονται στα παραρτήματα I, II ή III του κανονισμού (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90, αντίγραφο των εγγράφων που υποβάλλονται στην Επιτροπή σύμφωνα με το παράρτημα V του εν λόγω κανονισμού.

## Άρθρο 13

1. Κατά παρέκκλιση από το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι), και με την επιφύλαξη της νομοθεσίας σχετικά με την προστασία της βιομηχανικής και εμπορικής ιδιοκτησίας:

α) ο αιτών δεν οφείλει να προσκομίζει τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών και κλινικών δοκιμασιών, εφόσον μπορεί να αποδείξει:

i) είτε ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι ουσιαστικά παρεμφερές με φάρμακο που ήδη επιτρέπεται στο συγκεκριμένο κράτος μέλος και ότι ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του αρχικού κτηνιατρικού φαρμάκου συμφωνεί για τη χρησιμοποίηση των τοξικολογικών, φαρμακολογικών ή/και κλινικών αναφορών που περιέχονται στο φάκελο του αρχικού κτηνιατρικού φαρμάκου για την εξέταση της εν λόγω αίτησης,

ii) είτε, με λεπτομερείς παραπομπές στην επιστημονική βιβλιογραφία σύμφωνα με την παράγραφο 2, ότι το ή τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου έχουν καθιερωμένη ιατρική χρήση, με αναγνωρισμένη αποτελεσματικότητα και αποδεκτό επίπεδο ασφαλείας,

iii) είτε ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι ουσιαστικά παρεμφερές με φάρμακο το οποίο έχει εγκριθεί, σύμφωνα με τις ισχύουσες κοινοτικές διατάξεις, από έξι τουλάχιστον χρόνια στην Κοινότητα και κυκλοφορεί στο Κράτος μέλος που αφορά η αίτηση. Η περίοδος αυτή επεκτείνεται σε δέκα χρόνια όταν πρόκειται για φάρμακο υψηλής τεχνολογίας που έχει λάβει άδεια βάσει της διαδικασίας που ορίζεται από το άρθρο 2 παράγραφος 5 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ του Συμβουλίου<sup>(1)</sup>. Επιπλέον, ένα κράτος μέλος μπορεί να επεκτείνει την περίοδο αυτή σε δέκα χρόνια με μία μόνη απόφαση που θα καλύπτει όλα τα φάρμακα που κυκλοφορούν στο έδαφός του, αν κρίνει ότι το απαιτούν ανάγκες της δημόσιας υγείας. Τα κράτη μέλη μπορούν να μην εφαρμόζουν την προαναφερόμενη εξαετή περίοδο πέρα από την ημερομηνία λήξης της ισχύος διπλώματος ευρεσιτεχνίας που προστατεύει το αρχικό φάρμακο·

β) στην περίπτωση νέων κτηνιατρικών φαρμάκων που περιέχουν γνωστά συστατικά, τα οποία όμως δεν έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό για θεραπευτικούς σκοπούς, πρέπει να παρέχονται τα αποτελέσματα των τοξικολογικών, φαρμακολογικών και κλινικών δοκιμασιών σχετικά με το συνδυασμό αυτό, χωρίς όμως να απαιτείται η παροχή αποδεικτικών εγγράφων για κάθε μεμονωμένο συστατικό·

2. Το παράρτημα I εφαρμόζεται κατ' αναλογία κατά την υποβολή δυνάμει της παραγράφου 1 στοιχείο α) περίπτωση ii), λεπτομερούς επιστημονικής βιβλιογραφίας.

## Άρθρο 14

Η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος περιλαμβάνει τα ακόλουθα πληροφοριακά στοιχεία:

1. ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου·

2. την ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε ενεργές ουσίες και σε συστατικά του εκδόχου, η γνώση της οποίας είναι αναγκαία για την ορθή χορήγηση του φαρμάκου. Προς το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον υπάρχουν, ή, διαφορετικά, οι συνήθεις κοινές ή χημικές ονομασίες·

3. φαρμακευτική μορφή·

4. φαρμακολογικές ιδιότητες και, εφόσον χρειάζεται για θεραπευτικούς σκοπούς, τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά·

5. κλινικά χαρακτηριστικά:

5.1. είδη-στόχοι,

5.2. ενδείξεις χρήσης με προσδιορισμό των ειδών-στόχων,

5.3. αντενδείξεις,

5.4. ανεπιθύμητες παρενέργειες (συχνότητα και σοβαρότητα),

5.5. ειδικές προφυλάξεις κατά τη χρήση,

5.6. χρήση κατά την εγκυμοσύνη και τη γαλουχία,

5.7. αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης,

5.8. δοσολογία και τρόπος χορήγησης,

5.9. υπερβολική δόση (συμπτώματα, πρώτες βοήθειες, αντιδοτα) (εάν χρειάζεται),

5.10. ειδικές προειδοποιήσεις για κάθε είδος-στόχο,

5.11. χρόνος αναμονής,

5.12. ειδικές προφυλάξεις που πρέπει να λαμβάνονται από το άτομο που χορηγεί το φάρμακο στα ζώα·

6. φαρμακευτικές πληροφορίες:

6.1. ασυμβατότητες σοβαρές,

6.2. προθεσμία χρήσεως, αν απαιτείται μετά την ανασύσταση του φαρμάκου ή μετά το πρώτο άνοιγμα του περιέκτη,

6.3. ιδιαίτερες συνθήκες διατήρησης,

6.4. φύση και περιεχόμενο του περιέκτη,

6.5. ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την διάθεση την εξάλειψη φαρμάκου ή των τυχόν απορριμμάτων·

7. όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 38· οδηγία όπως καταργήθηκε από την οδηγία 93/41/ΕΟΚ (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 40).

## Άρθρο 15

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε τα δικαιολογητικά και πληροφοριακά στοιχεία που αναφέρονται στα άρθρα 12 παράγραφος 3 στοιχεία η), θ), ι) και 13 παράγραφος 1, πριν υποβληθούν στις αρμόδιες αρχές, να συντάσσονται από εμπειρογνώμονες με τα απαραίτητα τεχνικά ή επαγγελματικά προσόντα.

Τα δικαιολογητικά και τα πληροφοριακά στοιχεία υπογράφονται από τους εμπειρογνώμονες αυτούς.

2. Ανάλογα με τα ειδικά προσόντα τους, ο ρόλος των εμπειρογνώμωνων είναι:

α) να κάνουν εργασίες σχετικές με τον ειδικό επιστημονικό τομέα ειδικεύσεώς τους (αναλυτική χημεία, φαρμακολογία και ανάλογες πειραματικές επιστήμες, κλινική) και να περιγράψουν αντικειμενικά τα ποσοτικά και ποιοτικά αποτελέσματα των δοκιμασιών·

β) να περιγράφουν τις διαπιστώσεις που έγιναν σύμφωνα με το παράρτημα I, και ιδίως να αποφαίνονται:

i) ο αναλυτής χημικός, αν το φάρμακο είναι σύμφωνο με τη δηλωμένη σύνθεση, παρέχοντας κάθε αιτιολόγηση για τις μεθόδους ελέγχου που θα χρησιμοποιηθούν από τον παρασκευαστή·

ii) ο φαρμακολόγος, καθώς και ο ειδικός με την κατάλληλη ειδικότητα:

— ποιά είναι η τοξικότητα του φαρμάκου και ποιές είναι οι φαρμακολογικές ιδιότητες που διαπιστώθηκαν,

— αν, μετά τη χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου με τις κανονικές συνθήκες χρήσεως και με τήρηση του συνιστώμενου χρόνου αναμονής, τα τρόφιμα που προέρχονται από τα ζώα, που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, περιέχουν κατάλοιπα που να μπορούν να προκαλέσουν κίνδυνο για την υγεία του καταναλωτή·

iii) ο κλινικός, αν μπόρεσε να διαπιστώσει στα ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με το φάρμακο, τα αποτελέσματα που αντιστοιχούν στις πληροφορίες που παρέχει ο παρασκευαστής σύμφωνα με τα άρθρα 12 και 13 παράγραφος 1, αν είναι καλά ανεκτό το φάρμακο, ποιά δοσολογία προτείνει και ποιές είναι οι ενδεχόμενες αντενδείξεις και παρενέργειες·

γ) να δικαιολογεί την ενδεχόμενη προσφυγή στην επιστημονική βιβλιογραφία που αναφέρεται στο άρθρο 13 παράγραφος 1 στοιχείο α) περίπτωση ii).

3. Οι λεπτομερείς εκδόσεις των εμπειρογνώμωνων περιλαμβάνονται στον φάκελο που υποβάλλει ο αιτών στις αρμόδιες αρχές. Σε κάθε έκθεση επισυνάπτεται σύντομο βιογραφικό σημείωμα του εμπειρογνώμονα.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

**Ειδικές διατάξεις που εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα**

## Άρθρο 16

1. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην αγορά στην Κοινότητα να καταχωρούνται ή να εγκρίνονται σύμφωνα με τα άρθρα 17 παράγραφοι 1 και 2, και άρθρα 18 και 19. Κάθε κράτος μέλος λαμβάνει δεόντως υπόψη τις καταχωρήσεις ή άδειες που έχουν ήδη δοθεί από ένα άλλο κράτος μέλος.

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να μην εφαρμόζει μια ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφοι 1 και 2. Το κράτος μέλος πληροφορεί γι' αυτό την Επιτροπή. Στην περίπτωση αυτή, αυτό το κράτος μέλος πρέπει, να επιτρέπει τη χρησιμοποίηση, στο έδαφός του, των κτηνιατρικών φαρμάκων που καταχωρούνται από άλλα κράτη μέλη σύμφωνα με το άρθρο 17 παράγραφοι 1 και 2 καθώς και με το άρθρο 18.

## Άρθρο 17

1. Σε άδεια μέσω ειδικής απλοποιημένης διαδικασίας καταχώρησης μπορούν να υπάγονται μόνον τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που ανταποκρίνονται σε όλους τους ακόλουθους όρους:

— προορίζονται να χορηγηθούν σε κατοικίδια ζώα ή εξωτικά είδη ζώων που δεν χρησιμεύουν για παραγωγή τροφίμων,

— η οδός χορήγησης περιγράφεται από την ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, εάν όχι, από τις φαρμακοποιίες που χρησιμοποιούνται σήμερα επισήμως στα κράτη μέλη,

— απουσία ειδικής θεραπευτικής ένδειξης στην ετικέτα ή σε οποιαδήποτε πληροφόρηση σχετικά με το κτηνιατρικό φάρμακο,

— βαθμός αραίωσης που εγγυάται το αβλαβές του φαρμάκου· ειδικότερα, το φάρμακο πρέπει να περιέχει λιγότερο από ένα μέρος ανά 10 000 του μητρικού βάμματος και λιγότερο από το 1/100 της μικρότερης δόσης που χρησιμοποιείται, ενδεχομένως, στην αλλοπαθητική των ενεργών συστατικών των οποίων η παρουσία σε ένα αλλοπαθητικό φάρμακο συνεπάγεται την υποχρέωση προσκόμισης ιατρικής συνταγής.

Κατά την καταχώρηση, τα κράτη μέλη καθορίζουν την ταξινόμηση του φαρμάκου όσον αφορά τον τρόπο χορήγησής του.

2. Τα κριτήρια και οι κανόνες διαδικασίας που προβλέπονται από το κεφάλαιο 3, εξαιρέσει του άρθρου 25, εφαρμόζονται κατ' αναλογία και στην ειδική απλοποιημένη διαδικασία καταχώρησης των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων, που αναφέρεται στην παράγραφο 1, εκτός από την απόδειξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.

3. Για τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα που καταχωρούνται σύμφωνα με την παράγραφο 1 του παρόντος άρθρου ή, ενδεχομένως, γίνονται δεκτά σύμφωνα με το άρθρο 16 παράγραφος 2 δεν απαιτείται η απόδειξη του θεραπευτικού αποτελέσματος.

#### Άρθρο 18

Η ειδική απλοποιημένη αίτηση καταχώρησης μπορεί να καλύπτει μια σειρά φαρμάκων που λαμβάνονται από την ή τις ίδιες ομοιοπαθητικές πηγές. Στην αίτηση αυτή επισυνάπτονται τα ακόλουθα στοιχεία, με σκοπό να αποδεικνύεται, ιδιαίτερα, η φαρμακευτική ποιότητα και η ομοιογένεια των παρτίδων παρασκευής των φαρμάκων αυτών:

- επιστημονική ονομασία, ή οποιαδήποτε άλλη ονομασία τους περιέχεται σε μια φαρμακοποιία, της ή των ομοιοπαθητικών πηγών με ένδειξη των διαφόρων οδών χορήγησης, των φαρμακευτικών μορφών και βαθμών αραιώσης προς καταχώρηση,
- φάκελος που περιγράφει τη λήψη και τον έλεγχο της ή των πηγών και αιτιολογεί τον ομοιοπαθητικό τους χαρακτήρα 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,
- φάκελος παρασκευής και ελέγχου για κάθε φαρμακευτική μορφή και περιγραφή των μεθόδων αραιώσης και ενδυνάμωσης,
- άδεια παρασκευής των συγκεκριμένων φαρμάκων,
- αντίγραφο των καταχωρήσεων ή αδειών που έχουν ληφθεί ενδεχομένως για τα ίδια φάρμακα σε άλλα κράτη μέλη,
- ένα ή περισσότερα δείγματα ή μακέτες της εξωτερικής ή αρχικής συσκευασίας των προς καταχώρηση φαρμάκων,
- στοιχεία σταθερότητας του φαρμάκου.

#### Άρθρο 19

1. Η έγκριση των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός εκείνων που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1, πραγματοποιείται σύμφωνα με τις διατάξεις των άρθρων 12 έως 15 και του κεφαλαίου 3.

2. Ένα κράτος μέλος μπορεί να εισάγει ή διατηρεί στο έδαφός του ειδικούς κανόνες για τις φαρμακολογικές, τοξικολογικές και κλινικές δοκιμές των ομοιοπαθητικών κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται να χορηγηθούν στα κατοικίδια ζώα ή τα εξωτικά είδη ζώων που δεν χρησιμεύουν για παραγωγή τροφίμων, εκτός από εκείνα που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1, σύμφωνα με τις αρχές και τις ιδιαιτερότητες της ομοιοπαθητικής ιατρικής που ασκείται σ' αυτό το κράτος μέλος.

Στην περίπτωση αυτή, το κράτος μέλος κοινοποιεί στην Επιτροπή τους ισχύοντες ειδικούς κανόνες.

#### Άρθρο 20

Το παρόν κεφάλαιο δεν εφαρμόζεται στα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Οι διατάξεις των τίτλων VI και VIII εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

#### Διαδικασία για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας στην αγορά

#### Άρθρο 21

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας κτηνιατρικού φαρμάκου να ολοκληρώνεται εντός διακοσίων δέκα ημερών από την υποβολή εγκύριου αιτήσεως.

2. Όταν ένα κράτος μέλος διαπιστώνει ότι μια αίτηση για χορήγηση άδειας που υποβλήθηκε βρίσκεται ήδη υπό ενεργό εξέταση σε άλλο κράτος μέλος, όσον αφορά το κτηνιατρικό φάρμακο, το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να αποφασίσει να αναστείλει τη λεπτομερή εξέταση της αιτήσεως και να αναμείνει την έκδοση αξιολόγησης του άλλου κράτους μέλους σύμφωνα με το άρθρο 25 παράγραφος 4.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ενημερώνει το άλλο κράτος μέλος και τον αιτούντα ως προς την απόφασή του να αναστείλει τη λεπτομερή εξέταση της εν λόγω αιτήσεως. Μόλις ολοκληρωθεί η εξέταση της αιτήσεως και ληφθεί απόφαση, το άλλο κράτος μέλος αποστέλλει αντίγραφο της έκθεσης αξιολόγησης στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος.

#### Άρθρο 22

Όταν ένα κράτος μέλος πληροφορείται, σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ιδ), ότι ένα άλλο κράτος μέλος έχει εγκρίνει κτηνιατρικό φάρμακο για το οποίο έχει επίσης υποβληθεί αίτηση για άδεια στο ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, το κράτος μέλος αυτό ζητά αμέσως από τις αρχές του κράτους μέλους που χορήγησε την άδεια να του διαβιβάσει την έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στο άρθρο 25 παράγραφος 4.

Εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της έκθεσης αξιολόγησης, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος είτε αναγνωρίζει την απόφαση του πρώτου κράτους μέλους και την περιλήψη χαρακτηριστικών του προϊόντος όπως έχει εγκριθεί είτε, αν κρίνει ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η έγκριση του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να εγκλείει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον, εφαρμόζει τις διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 33 έως 38.

#### Άρθρο 23

Για την εξέταση της αιτήσεως που υποβάλλεται βάσει των άρθρων 12 και 13 παράγραφος 1, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους:

1. πρέπει να ελέγχει κατά πόσο ο υποβληθείς φάκελος είναι σύμφωνος με τα άρθρα 12 και 13 παράγραφος 1, και να εξετάζουν, με βάση τις εκθέσεις που συντάσσουν οι εμπειρογνώμονες σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφοι 2 και 3, αν πληρούνται οι προϋποθέσεις για την έκδοση άδειας κυκλοφορίας·
2. μπορεί να υποβάλλει το κτηνιατρικό φάρμακο, τις ενεργές ουσίες του και, αν απαιτείται, τα ενδιάμεσα προϊόντα του ή τα λοιπά συστατικά του σε έλεγχο από κρατικό εργαστήριο ή από εργαστήριο που ορίζεται για το σκοπό αυτό, και βεβαιώνονται ότι οι μέθοδοι ελέγχου που χρησιμοποιούνται από τον παρασκευαστή και περιγράφονται στο φάκελο της αίτησης, σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο θ), είναι ικανοποιητικές·
3. μπορεί, ενδεχομένως, να ζητήσει από το αιτούντα να συμπληρώσει το φάκελο όσον αφορά τα στοιχεία που αναφέρονται στα άρθρα 12 και 13 παράγραφος 1. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, οι προθεσμίες που προβλέπονται στο άρθρο 21 αναστέλλονται έως ότου υποβληθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία. Οι προθεσμίες αυτές αναστέλλονται, επίσης, για το χρονικό διάστημα που παρέχεται ενδεχόμενα στον αιτούντα για να δώσει προφορικές ή γραπτές εξηγήσεις·
4. μπορεί να απαιτεί από τον αιτούντα να υποβάλλει ουσίες σε επαρκείς ποσότητες για να ελέγχεται η μέθοδος αναλυτικής ανίχνευσης που προτείνει σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο η) και για να χρησιμοποιούνται στα πλαίσια των συνήθων ελέγχων προς ανίχνευση καταλοίπων του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου.

#### Άρθρο 24

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε:

- α) οι αρμόδιες αρχές να επαληθεύουν ότι οι παρασκευαστές και οι εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία προέρχονται από τρίτες χώρες, είναι σε θέση να παρασκευάσουν τα φάρμακα τηρώντας τις υποδείξεις που παρέχονται κατ' εφαρμογή του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ), και να πραγματοποιούν τους ελέγχους σύμφωνα με τις μεθόδους που περιγράφονται στο φάκελο βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο θ)·
- β) η αρμόδια αρχή να έχει τη δυνατότητα να επιτρέπει, σε δικαιολογημένες περιπτώσεις, στους παρασκευαστές και στους εισαγωγείς κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία προέρχονται από τρίτες χώρες να αναθέτουν σε τρίτους ορισμένα στάδια της παρασκευής, ή/και ορισμένους από τους ελέγχους που προβλέπονται στο σημείο α)· στην περίπτωση αυτή, ο έλεγχος των αρμοδίων αρχών ενεργείται, επίσης, και στις εγκαταστάσεις αυτών των τρίτων.

#### Άρθρο 25

1. Κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας, οι αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους γνωστοποιούν στο δικαιούχο ότι εγκρίνουν την περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

2. Η αρμόδια αρχή πρέπει να λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα προκειμένου οι πληροφορίες που περιλαμβάνονται στην περιλήψη να είναι σύμφωνες με εκείνες που εγκρίνονται κατά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα.

3. Η αρμόδια αρχή διαβιβάζει αντίγραφο της άδειας στον Οργανισμό συνοδευόμενη από την περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος.

4. Η αρμόδια αρχή συντάσσει έκθεση αξιολόγησης και διατυπώνει σχόλια ως προς τον φάκελο, όσον αφορά τα αποτελέσματα των αναλυτικών, φαρμακοτοξικολογικών και κλινικών δοκιμασιών του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου. Η έκθεση αξιολόγησης ενημερώνεται μόλις καταστούν διαθέσιμες νέες πληροφορίες που έχουν σημασία για την αξιολόγηση της ποιότητας, της ασφάλειας ή της αποτελεσματικότητας του εν λόγω κτηνιατρικού φαρμάκου.

#### Άρθρο 26

1. Η άδεια κυκλοφορίας, μπορεί να συνοδεύεται με την υποχρέωση για τον κάτοχο να αναγράφει πάνω στον περιέκτη ή/και στην εξωτερική συσκευασία και στο φύλλο οδηγιών, αν αυτό απαιτείται, άλλα στοιχεία ειδικής σημασίας για την ασφάλεια ή για την προστασία της υγείας, συμπεριλαμβανομένων και των ειδικών προφυλάξεων χρήσεως και άλλων προειδοποιήσεων που προκύπτουν από τις κλινικές και φαρμακολογικές δοκιμασίες που προβλέπονται στα άρθρα 12 παράγραφοι 3 σημείο ια) και 13 παράγραφοι 1 ή 2, μετά την κυκλοφορία, προκύπτουν από την πείρα που αποκτήθηκε κατά τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου.

2. Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί, επίσης, να συνοδεύεται με την υποχρέωση εισαγωγής στο κτηνιατρικό φάρμακο μιας ουσίας μαρκαρίσματος.

3. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις και κατόπιν συνεννοήσεως με τον αιτούντα, η χορήγηση άδειας μπορεί να εξαρτάται από την εκπλήρωση ορισμένων ειδικών υποχρεώσεων που υπόκεινται σε ετήσια αξιολόγηση, και συμπεριλαμβάνουν:

- η διεξαγωγή συμπληρωματικών μελετών μετά τη χορήγηση της άδειας,
- την κοινοποίηση των παρενεργειών του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Οι έκτακτες αυτές αποφάσεις μπορούν να λαμβάνονται μόνο για αντικειμενικούς και επαληθεύσιμους λόγους.

#### Άρθρο 27

1. Μετά την έκδοση της άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος πρέπει, όσον αφορά τις μεθόδους παρασκευής και ελέγχου που προβλέπονται στο άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ) και θ), να λαμβάνει υπόψη την τεχνική και επιστημονική πρόοδο και να εισάγει κάθε απαραίτητη τροποποίηση ώστε το κτηνιατρικό φάρμακο να παρασκευάζεται και να ελέγχεται σύμφωνα με τις γενικά αποδεκτές επιστημονικές μεθόδους.

Οι τροποποιήσεις αυτές εξαρτώνται από την έγκριση των αρμοδίων αρχών του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

2. Εφόσον το ζητήσει η αρμόδια αρχή, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας επανεξετάζει και τις μεθόδους αναλυτικής ανίχνευσης που αναφέρονται στο άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο η) και προτείνει τις τυχόν τροποποιήσεις που απαιτούνται λόγω της τεχνικής και επιστημονικής προόδου.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να διαβιβάζει αμέσως στην αρμόδια αρχή κάθε νέο στοιχείο που ενδέχεται να συνεπάγεται τροποποίηση των πληροφοριών και εγγράφων που αναφέρονται στο άρθρο 12 και στο άρθρο 13 παράγραφος 1 ή της εγκεκριμένης περιλήψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος. Αυτός ενημερώνει αμέσως την αρμόδια αρχή για κάθε απαγόρευση ή περιορισμό που επιβάλλει η αρμόδια αρχή των χωρών όπου διατίθεται το κτηνιατρικό φάρμακο και για οποιαδήποτε σοβαρή και απροσδόκητη παρενέργεια στον άνθρωπο ή στα συγκεκριμένα ζώα.

4. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να καταγράφει κάθε παρενέργεια που παρατηρείται στα ζώα ή στον άνθρωπο. Τα σχετικά μητρώα διατηρούνται επί πέντε τουλάχιστον έτη και τίθενται στη διάθεση των αρμόδιων αρχών όταν τα ζητούν.

5. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ενημερώνει αμέσως τις αρμόδιες αρχές, προκειμένου να λάβει τη σχετική άδεια, για οποιαδήποτε τροποποίηση προτίθεται να επιφέρει στις πληροφορίες και τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 12 και στο άρθρο 13 παράγραφος 1.

#### Άρθρο 28

Η άδεια ισχύει για πέντε χρόνια και ανανεώνεται ανά πενταετία, κατόπιν αιτήσεως του κατόχου που υποβάλλεται τρεις τουλάχιστον μήνες πριν από την ημερομηνία λήξης της άδειας και αφού προηγηθεί εξέταση φακέλου για την ενημέρωση των στοιχείων που έχουν υποβληθεί προγενέστερα.

#### Άρθρο 29

Η άδεια κυκλοφορίας δεν απαλλάσσει τον παρασκευαστή ή, ενδεχομένως, τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας από την ευθύνη ή οποία απορρέει από το κοινό δίκαιο.

#### Άρθρο 30

Η άδεια κυκλοφορίας δεν χορηγείται σε περίπτωση που, μετά από έλεγχο των δικαιολογητικών και των πληροφοριακών στοιχείων που απαιτούνται στο άρθρο 12 και στο άρθρο 13 παράγραφος 1, αποδειχθεί ότι:

- α) το κτηνιατρικό φάρμακο είναι βλαβερό υπό τις συνθήκες χρησιμοποίησής που αναφέρονται στην αίτηση για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας· ή
- β) δεν έχει θεραπευτική ενέργεια ή ότι δεν αιτιολογείται επαρκώς από τον αιτούντα, αναφορικά με το είδος των ζώων που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπευτική αγωγή· ή
- γ) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωμένη ποσοτική και ποιοτική σύνθεση· ή

δ) ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής από τον αιτούντα δεν είναι όσο πρέπει επαρκής για να διασφαλισθεί ότι τα τρόφιμα που προέρχονται από το ζώο το οποίο υποβλήθηκε σε θεραπεία δεν περιέχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να είναι επικίνδυνα για την υγεία του καταναλωτή, ή ότι δεν είναι αυτός ο χρόνος επαρκώς αιτιολογημένος· ή

ε) το κτηνιατρικό φάρμακο προορίζεται για χρήση που απαγορεύεται βάσει άλλων κοινοτικών διατάξεων.

Ωστόσο, εν αναμονή των κοινοτικών ρυθμίσεων, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να μην χορηγούν την άδεια κτηνιατρικού φαρμάκου, εάν το μέτρο αυτό είναι αναγκαίο για τη διασφάλιση της προστασίας της δημόσιας υγείας, της υγείας των καταναλωτών ή της υγείας των ζώων.

Δεν χορηγείται, επίσης, άδεια σε περίπτωση που ο φάκελος ο οποίος υποβάλλεται στις αρμόδιες αρχές δεν είναι σύμφωνος με τις διατάξεις του άρθρου 12, του άρθρου 13 παράγραφος 1 και του άρθρου 15.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

### Αμοιβαία αναγνώριση των αδειών

#### Άρθρο 31

1. Προκειμένου να διευκολυνθεί η λήψη κοινών αποφάσεων από τα κράτη μέλη σχετικά με την έγκριση των κτηνιατρικών φαρμάκων με βάση τα επιστημονικά κριτήρια ποιότητας, ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, και να επιτευχθεί έτσι η ελεύθερη κυκλοφορία των κτηνιατρικών φαρμάκων στην Κοινότητα, συστήνεται επιτροπή κτηνιατρικών φαρμάκων, η οποία καλείται στο εξής «επιτροπή». Η επιτροπή αποτελεί μέρος του οργανισμού.

2. Εκτός από τα άλλα καθήκοντα που της ανατίθενται από το κοινοτικό δίκαιο, η επιτροπή εξετάζει κάθε ζήτημα σχετικό με τη χορήγηση, τροποποίηση, αναστολή ή αφαίρεση άδειας κτηνιατρικού φαρμάκου το οποίο υποβάλλεται σ' αυτήν σύμφωνα με τη παρούσα οδηγία. Μπορεί επίσης να εξετάζει κάθε ζήτημα σχετικό με τις δοκιμές κτηνιατρικών φαρμάκων.

3. Η επιτροπή εγκρίνει τον εσωτερικό της κανονισμό.

#### Άρθρο 32

1. Πριν από την υποβολή μιας αίτησης αναγνώρισης μιας άδειας κυκλοφορίας, ο κάτοχος της άδειας ενημερώνει το κράτος μέλος που χορήγησε την άδεια στην οποία βασίζεται η αίτηση (εφεξής: κράτος μέλος αναφοράς) ότι πρόκειται να υποβληθεί αίτηση σύμφωνα με την παρούσα οδηγία και του κοινοποιεί τις τυχόν προσθήκες στον αρχικό φάκελο· το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να απαιτήσει από τον αιτούντα να του παράσχει όλα τα έγγραφα και στοιχεία που απαιτούνται προκειμένου να ελέγξει ότι οι υποβληθέντες φάκελοι είναι ταυτόσημοι.

Επιπλέον, ο κάτοχος της άδειας ζητά από το κράτος μέλος αναφοράς να καταρτίσει έκθεση αξιολόγησης για το σχετικό φάρμακο,

ή, εφόσον χρειάζεται, να ενημερώσει την υπάρχουσα έκθεση αξιολόγησης. Το εν λόγω κράτος μέλος καταρτίζει την έκθεση αξιολόγησης ή την ενημερώνει εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της αίτησης.

Ταυτόχρονα με την υποβολή της αίτησης σύμφωνα με την παράγραφο 2, το κράτος μέλος αναφοράς διαβιβάζει την έκθεση αξιολόγησης στο κράτος μέλος ή στα κράτη μέλη τα οποία ενδιαφέρει η αίτηση.

2. Προκειμένου να επιτύχει την αναγνώριση σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στο παρόν κεφάλαιο, σε ένα ή περισσότερα κράτη μέλη, άδειας κυκλοφορίας που έχει εκδοθεί από κράτος μέλος, ο κάτοχος της άδειας υποβάλλει αίτηση στις αρμόδιες αρχές του ή των σχετικών κρατών μελών, μαζί με τις πληροφορίες και τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 12, στο άρθρο 13 παράγραφος 1, στο άρθρο 14 και στο άρθρο 25. Βεβαιώνει δε ότι ο σχετικός φάκελος ταυτίζεται με τον φάκελο που έγινε αποδεκτός από το κράτος μέλος αναφοράς ή προσδιορίζει κάθε τροποποίηση ή προσθήκη που μπορεί να περιέχει. Στην τελευταία περίπτωση, πιστοποιεί ότι η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από αυτόν σύμφωνα με το άρθρο 14 είναι ταυτόσημη με την περίληψη που έγινε αποδεκτή από το κράτος μέλος αναφοράς σύμφωνα με το άρθρο 25. Περαιτέρω, πιστοποιεί ότι όλοι οι φάκελοι που υποβάλλονται στα πλαίσια της διαδικασίας αυτής είναι ταυτόσημοι.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας κοινοποιεί την αίτηση αυτή στον Οργανισμό, τον ενημερώνει σχετικά με τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και τις ημερομηνίες υποβολής της αίτησης και της αποστέλλει αντίγραφο της άδειας που χορηγήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς. Αποστέλλει επίσης στον Οργανισμό αντίγραφα όλων των αδειών κυκλοφορίας που ενδέχεται να έχουν χορηγηθεί από τα άλλα κράτη μέλη για το σχετικό κτηνιατρικό φάρμακο και αναφέρει αν βρίσκεται ήδη υπό εξέταση σε κράτος μέλος αίτηση για άδεια.

4. Εκτός της εξαιρετικής περιπτώσεως που ορίζεται στο άρθρο 33 παράγραφος 1, κάθε ενδιαφερόμενο κράτος μέλος αναγνωρίζει την άδεια κυκλοφορίας που χορηγήθηκε από το κράτος μέλος αναφοράς εντός ενενήντα ημερών από την παραλαβή της αίτησης και της έκθεσης αξιολόγησης. Ενημερώνει το κράτος μέλος αναφοράς, τα υπόλοιπα κράτη μέλη τα οποία ενδιαφέρει η αίτηση, τον Οργανισμό και τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

### Άρθρο 33

1. Αν ένα κράτος μέλος θεωρεί ότι υπάρχουν λόγοι που στηρίζουν την άποψη ότι η άδεια κυκλοφορίας στην αγορά του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου μπορεί να περικλείει κινδύνους για την υγεία των ανθρώπων ή των ζώων ή για το περιβάλλον, ενημερώνει αμέσως τον αιτούντα, το κράτος μέλος αναφοράς, κάθε άλλο κράτος μέλος το οποίο ενδιαφέρει η αίτηση και τον Οργανισμό. Το κράτος μέλος δηλώνει λεπτομερώς τους λόγους και υποδεικνύει τα μέτρα που ενδεχομένως απαιτούνται για τη διόρθωση των ατελειών της αιτήσεως.

2. Όλα τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη καταβάλλουν κάθε προσπάθεια προκειμένου να επιτευχθεί συμφωνία ως προς τα μέτρα που πρέπει να ληφθούν σχετικά με την αίτηση. Παρέχουν τη δυνα-

τότητα στον αιτούντα να γνωστοποιήσει την άποψη του γραπτώς ή προφορικώς. Εντούτοις, αν τα κράτη μέλη δεν κατορθώσουν να συμφωνήσουν εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 32 παράγραφος 4, παραπέμπουν αμέσως το θέμα στον Οργανισμό προκειμένου επιληφθεί η επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας που θεσπίζεται στο άρθρο 36.

3. Εντός της προθεσμίας που αναφέρεται στο άρθρο 32 παράγραφος 4, τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη παρέχουν στην επιτροπή λεπτομερή έκθεση σχετικά με τα θέματα ως προς τα οποία δεν έχει καταστεί δυνατόν να καταλήξουν σε συμφωνία και τους λόγους της διαφωνίας τους. Αντίγραφο του εγγράφου αυτού χορηγείται στον αιτούντα.

4. Μόλις πληροφορηθεί ότι το θέμα έχει παραπεμφθεί στην επιτροπή, ο αιτών της αποστέλλει αμέσως αντίγραφο των πληροφοριών και στοιχείων που αναφέρονται στο άρθρο 32 παράγραφος 2.

### Άρθρο 34

Αν για ένα συγκεκριμένο κτηνιατρικό φάρμακο έχουν υποβληθεί, σύμφωνα με το άρθρο 12, το άρθρο 13 παράγραφος 1 και το άρθρο 14, δύο ή περισσότερες αιτήσεις για άδεια κυκλοφορίας και τα κράτη μέλη λάβουν διαφορετικές αποφάσεις ως προς την έγκριση, την αναστολή ή την απόσυρση αυτού του κτηνιατρικού φαρμάκου από την αγορά, κάθε κράτος μέλος ή η Επιτροπή ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να παραπέμψει το θέμα στην επιτροπή προκειμένου να εφαρμοσθεί η διαδικασία που θεσπίζεται στο άρθρο 36.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ή η Επιτροπή προσδιορίζουν με σαφήνεια το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και, αν χρειάζεται, ενημερώνουν τον κάτοχο της άδειας.

Τα κράτη μέλη και ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας παρέχουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

### Άρθρο 35

Σε ειδικές περιπτώσεις που παρουσιάζουν κοινοτικό ενδιαφέρον, τα κράτη μέλη ή η Επιτροπή ή ο αιτών ή ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορούν να παραπέμψουν το θέμα στην επιτροπή για την εφαρμογή της διαδικασίας που θεσπίζεται στο άρθρο 36 προτού ληφθεί απόφαση σχετικά με αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας ή αναστολή ή αφαίρεση άδειας ή για οποιαδήποτε άλλη τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που φαίνεται αναγκαία, προκειμένου ιδίως να ληφθούν υπόψη τυχόν πληροφορίες που έχουν συλλεχθεί σύμφωνα με τον τίτλο VII.

Το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος ή η Επιτροπή προσδιορίζουν με σαφήνεια το θέμα που παραπέμπεται στην επιτροπή για εξέταση και ενημερώνουν τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Τα κράτη μέλη και ο κάτοχος της άδειας διαβιβάζουν στην επιτροπή κάθε διαθέσιμη πληροφορία σχετική με το υπό εξέταση θέμα.

## Άρθρο 36

1. Όταν γίνεται προσφυγή στη διαδικασία που περιγράφεται στο παρόν άρθρο, η επιτροπή εξετάζει το σχετικό θέμα και διατυπώνει αιτιολογημένη γνώμη εντός ενενήντα ημερών από την ημερομηνία παραπομπής του θέματος σ' αυτήν.

Πάντως, στις περιπτώσεις που φέρονται ενώπιον της επιτροπής σύμφωνα με τα άρθρα 34 και 35, η προθεσμία αυτή μπορεί να παραταθεί για άλλες ενενήντα ημέρες.

Σε επείγουσες περιπτώσεις, κατόπιν προτάσεως του προέδρου της, η επιτροπή μπορεί να ορίσει μικρότερη προθεσμία.

2. Για την εξέταση του θέματος, η επιτροπή μπορεί να ορίσει ένα από τα μέλη της ως εισηγητή. Η Επιτροπή μπορεί επίσης να ορίσει ανεξάρτητους εμπειρογνώμονες για να εκφέρουν την γνώμη τους σε συγκεκριμένα ζητήματα. Όταν ορίζει εμπειρογνώμονες, η επιτροπή καθορίζει τα καθήκοντά τους και προσδιορίζει προθεσμία για την εκπλήρωση των καθηκόντων αυτών.

3. Στις περιπτώσεις που αναφέρονται στα άρθρα 33 και 34, προτού διατυπώσει τη γνώμη της, η επιτροπή παρέχει στον κάτοχο της άδειας τη δυνατότητα να δίνει γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις.

Στην περίπτωση που αναφέρεται στο άρθρο 35, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να κληθεί να δώσει ο ίδιος γραπτές ή προφορικές εξηγήσεις.

Εφόσον το θεωρεί αναγκαίο, η επιτροπή μπορεί να καλέσει κάθε άλλο πρόσωπο να δώσει πληροφορίες σχετικά με το θέμα.

Η επιτροπή μπορεί να αναστείλει την προθεσμία που αναφέρεται στην παράγραφο 1 προκειμένου να μπορέσει ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας να προετοιμάσει τις εξηγήσεις του.

4. Ο οργανισμός ενημερώνει αμέσως τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας όταν κατά τη γνώμη της επιτροπής:

— η αίτηση δεν πληροί τα κριτήρια για άδεια

ή

— η περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος που προτείνεται από τον αιτούντα σύμφωνα με το άρθρο 14 πρέπει να τροποποιηθεί

ή

— η άδεια πρέπει να χορηγηθεί υπό όρους σχετικούς με τις προϋποθέσεις που θεωρούνται ουσιώδους σημασίας για την ασφαλή και αποτελεσματική χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένης της φαρμακοεπαγρύπνισης

ή

— η άδεια κυκλοφορίας πρέπει να ανασταλεί, να τροποποιηθεί ή να αφαιρεθεί.

Εντός 15 ημερών από την παραλαβή της γνώμης, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μπορεί να ειδοποιηθεί γραπτώς τον οργανισμό ότι επιθυμεί να ασκήσει προσφυγή. Στην περίπτωση αυτή, γνωστοποιεί λεπτομερώς τους λόγους της προσφυγής του εντός προθεσμίας εξήντα ημερών από την παραλαβή της γνώμης. Εντός εξήντα

ημερών από την παραλαβή των λόγων της προσφυγής, η επιτροπή εξετάζει αν η γνώμη της πρέπει να αναθεωρηθεί και τα πορίσματα στα οποία καταλήγει σχετικά με την προσφυγή επισυνάπτονται στην έκθεση αξιολόγησης που αναφέρεται στην παράγραφο 5.

5. Εντός τριάντα ημερών από την έκδοση της, ο οργανισμός διαβιβάζει την τελική γνώμη της επιτροπής στα κράτη μέλη, στην Επιτροπή, και στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας, μαζί με έκθεση στην οποία περιγράφεται η αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου και οι λόγοι που αιτιολογούν τα πορίσματά της.

Στην περίπτωση γνώμης υπέρ της χορήγησης ή της διατήρησης άδειας κυκλοφορίας του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου, στη γνώμη επισυνάπτονται τα ακόλουθα έγγραφα:

α) σχέδιο περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως αναφέρεται στο άρθρο 14· όποτε χρειάζεται, το σχέδιο αυτό θα απηχεί τις διαφορετικές κτηνιατρικές συνθήκες των διαφόρων κρατών μελών·

β) ενδεχομένως, οι όροι στους οποίους υπόκειται η άδεια κατά την έννοια της παραγράφου 4.

## Άρθρο 37

Εντός τριάντα ημερών από την παραλαβή της γνώμης, η Επιτροπή καταρτίζει σχέδιο απόφασης σχετικά με την αίτηση, λαμβάνοντας υπόψη το κοινοτικό δίκαιο.

Στην περίπτωση που το σχέδιο απόφασης προβλέπει τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, επισυνάπτονται τα έγγραφα που αναφέρονται στο άρθρο 36 παράγραφος 5 δεύτερο εδάφιο στοιχεία α) και β).

Όταν, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, το σχέδιο απόφασης δεν είναι σύμφωνο με τη γνώμη του οργανισμού, η Επιτροπή επισυνάπτει επίσης λεπτομερή επεξήγηση των λόγων της διαφοράς.

Το σχέδιο απόφασης διαβιβάζεται στα κράτη μέλη και τον αιτούντα.

## Άρθρο 38

1. Η τελική απόφαση για την αίτηση λαμβάνεται σύμφωνα με τη διαδικασία που ορίζεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

2. Ο εσωτερικός κανονισμός της μόνιμης επιτροπής που συνιστάται με το άρθρο 89 παράγραφος 1, προσαρμόζεται ώστε να λαμβάνονται υπόψη τα καθήκοντα που της ανατίθενται σύμφωνα από το παρόν κεφάλαιο.

Οι προσαρμογές αυτές περιλαμβάνουν τα εξής:

— εκτός από τις περιπτώσεις που ορίζονται στο άρθρο 37 τρίτο εδάφιο, η γνώμη της μόνιμης επιτροπής λαμβάνεται γραπτώς.

- κάθε κράτος μέλος διαθέτει προθεσμία τουλάχιστον 28 ημερών για να υποβάλει στην Επιτροπή γραπτές παρατηρήσεις σχετικά με το σχέδιο απόφασης,
- κάθε κράτος μέλος μπορεί να ζητήσει γραπτώς τη συζήτηση του σχεδίου απόφασης από τη μόνιμη επιτροπή, αιτιολογώντας λεπτομερώς το αίτημά του αυτό.

Εφόσον, κατά τη γνώμη της Επιτροπής, από τις γραπτές παρατηρήσεις κράτους μέλους ανακύπτουν σημαντικά νέα θέματα επιστημονικής ή τεχνικής φύσεως που δεν εξετάζονται στη γνώμη του οργανισμού, ο πρόεδρος αναστέλλει τη διαδικασία και παραπέμπει την αίτηση στον οργανισμό προς περαιτέρω εξέταση.

Η Επιτροπή θεσπίζει τις αναγκαίες διατάξεις εφαρμογής της παραγράφου αυτής με τη διαδικασία που καθορίζεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

3. Η απόφαση που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απευθύνεται στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη και κοινοποιείται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας. Τα κράτη μέλη χορηγούν ή αφαιρούν την άδεια κυκλοφορίας ή επιφέρουν τις αναγκαίες τροποποιήσεις ως προς τους όρους της, προκειμένου να συμμορφωθούν με την απόφαση εντός προθεσμίας τριάντα ημερών από την κοινοποίησή της. Ενημερώνουν αμέσως την Επιτροπή και τον Οργανισμό σχετικά.

#### Άρθρο 39

1. Κάθε αίτηση του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας σχετικά με την τροποποίηση άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος κεφαλαίου υποβάλλεται σε όλα τα κράτη μέλη που έχουν ήδη εγκρίνει το κτηνιατρικό φάρμακο.

Η Επιτροπή, σε συνεννόηση με τον οργανισμό, θεσπίζει τις κατάλληλες ρυθμίσεις για την εξέταση των τροποποιήσεων των όρων μιας άδειας κυκλοφορίας.

Οι ρυθμίσεις αυτές περιλαμβάνουν σύστημα κοινοποίησης ή διοικητικές διαδικασίες σχετικά με τις ήσσονος σημασίας μεταβολές και ορίζουν με ακρίβεια την έννοια της «ήσσονος σημασίας μεταβολής».

Οι ρυθμίσεις αυτές θεσπίζονται από την Επιτροπή με τη μορφή εκτελεστικού κανονισμού σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

2. Σε περίπτωση διαιτησίας υποβληθείσας στην Επιτροπή, η διαδικασία που θεσπίζεται στα άρθρα 36, 37 και 38 εφαρμόζεται κατ' αναλογία και στις τροποποιήσεις των αδειών κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 40

1. Εάν ένα κράτος μέλος κρίνει ότι είναι αναγκαία για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων ή για την προστασία του περιβάλλοντος η τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας που έχει χορηγηθεί σύμφωνα με το παρόν κεφάλαιο ή η αναστολή ή η αφαίρεσή της, το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος παραπέμπει το

θέμα αυτό αμέσως στον Οργανισμό προκειμένου να εφαρμοσθούν οι διαδικασίες που θεσπίζονται στα άρθρα 36, 37 και 38.

2. Με την επιφύλαξη του άρθρου 35, σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν είναι αναγκαία η ανάληψη επείγουσας δράσης για την προστασία της υγείας του ανθρώπου ή των ζώων ή για την προστασία του περιβάλλοντος, και μέχρις ότου ληφθεί οριστική απόφαση, ένα κράτος μέλος μπορεί να αναστείλει την κυκλοφορία και τη χρήση του σχετικού κτηνιατρικού φαρμάκου στο έδαφός του. Ενημερώνει την Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη, το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα, ως προς τους λόγους που επέβαλαν τη δράση αυτή.

#### Άρθρο 41

Τα άρθρα 39 και 40 εφαρμόζονται κατ' αναλογία σε κτηνιατρικά φάρμακα τα οποία έχουν εγκρίνει τα κράτη μέλη κατόπιν γνωμοδότησης της επιτροπής η οποία δίδεται σύμφωνα με το άρθρο 4 της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, πριν από την 1η Ιανουαρίου 1995.

#### Άρθρο 42

1. Ο οργανισμός δημοσιεύει ετήσια έκθεση για την εφαρμογή των διαδικασιών που θεσπίζονται στο παρόν κεφάλαιο και τη διαβιβάζει, προς ενημέρωση, στο Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο και το Συμβούλιο.

2. Πριν από την 1η Ιανουαρίου 2001, η Επιτροπή δημοσιεύει λεπτομερή έκθεση για την εφαρμογή των διαδικασιών που θεσπίζονται στο παρόν κεφάλαιο και προτείνει τροποποιήσεις που μπορεί να είναι αναγκαίες για τη βελτίωση των διαδικασιών αυτών.

Το Συμβούλιο, υπό τους όρους που προβλέπονται στη συνθήκη, αποφασίζει σχετικά με την πρόταση της Επιτροπής εντός του έτους από την υποβολή της.

#### Άρθρο 43

Οι διατάξεις των άρθρων 31 έως 38 δεν εφαρμόζονται στα κτηνιατρικά ομοιοπαθητικά φάρμακα που αναφέρονται στο άρθρο 19 παράγραφος 2.

#### ΤΙΤΛΟΣ ΙV

#### ΠΑΡΑΣΚΕΥΗ ΚΑΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗ

#### Άρθρο 44

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων στο έδαφός τους να απαιτείται η κατοχή της σχετικής άδειας. Η άδεια παρασκευής απαιτείται και για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται προς εξαγωγή.

2. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται τόσο για την ολική ή μερική παρασκευή, όσο και για τις εργασίες κατανομής, συσκευασίας και παρουσιάσεως των φαρμάκων.

Εν τούτοις, η άδεια αυτή δεν απαιτείται για την παρασκευή, κατανομή, αλλαγή συσκευασίας ή παρουσιάσεως, όταν, στο μέτρο που οι εργασίες αυτές εκτελούνται με μοναδικό σκοπό τη διάθεση στο λιανικό εμπόριο, από φαρμακοποιούς σε φαρμακεία, ή από άλλα άτομα στα οποία η εκτέλεση των εργασιών αυτών έχει νόμιμα επιτραπεί στα κράτη μέλη.

3. Η άδεια που αναφέρεται στην παράγραφο 1 απαιτείται, επίσης, για τις εισαγωγές από τρίτες χώρες σε κράτος μέλος. Προς το σκοπό αυτό, ο παρών τίτλος και το άρθρο 83 ισχύουν για τέτοιες εισαγωγές κατά τον ίδιο τρόπο όπως και για την παρασκευή.

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε, τα κτηνιατρικά φάρμακα που εισάγονται στο έδαφός τους από τρίτη χώρα και προορίζονται για άλλο κράτος μέλος, να συνοδεύονται από αντίγραφο της άδειας κυκλοφορίας που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

#### Άρθρο 45

Ο αιτών πρέπει να πληροί τουλάχιστον τις ακόλουθες προϋποθέσεις, προκειμένου να του χορηγηθεί η άδεια παρασκευής:

- α) να καθορίζει τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που θα παρασκευάζονται ή θα εισάγονται καθώς και τον τόπο παρασκευής ή και ελέγχου τους·
- β) να διαθέτει για την παρασκευή ή εισαγωγή τους, τους κατάλληλους και επαρκείς χώρους, τεχνικό εξοπλισμό και δυνατότητες ελέγχου, που να ανταποκρίνονται στις νόμιμες προϋποθέσεις οι οποίες προβλέπονται από το εν λόγω κράτος μέλος, τόσο από την άποψη της παρασκευής και του ελέγχου, όσο και από την άποψη της διατηρήσεως των φαρμάκων, σύμφωνα πάντοτε με τις διατάξεις του άρθρου 24·
- γ) να διαθέτει τουλάχιστον ένα άτομο με την ειδικευση που αναφέρεται στο άρθρο 52.

Ο αιτών πρέπει να παρέχει στην αίτησή του τα δικαιολογητικά στοιχεία.

#### Άρθρο 46

1. Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους εκδίδει την άδεια παρασκευής μόνο αφού βεβαιωθεί, με έρευνα που θα διεξάγουν εξουσιοδοτημένα από αυτήν όργανα, ότι οι πληροφορίες που παρέχονται κατ' εφαρμογή του άρθρου 45 είναι ακριβείς.

2. Η άδεια μπορεί να συνοδεύεται με ορισμένες υποχρεώσεις, οι οποίες θα ισχύουν είτε από της χορηγήσεως της άδειας είτε μεταγενέστερα της εκδόσεώς της, ώστε να εξασφαλισθεί η τήρηση των όρων που προβλέπονται στο άρθρο 45.

3. Η άδεια ισχύει μόνο για τους χώρους, τα κτηνιατρικά φάρμακα και τις φαρμακευτικές μορφές που αναφέρονται στην αίτηση.

#### Άρθρο 47

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε η διαδικασία χορηγήσεως της άδειας παρασκευής να μη διαρκεί πάνω από ενενήντα ημέρες από την ημερομηνία λήψεως της αιτήσεως από την αρμόδια αρχή.

#### Άρθρο 48

Σε περίπτωση που ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής υποβάλει αίτηση τροποποιήσεως ενός από τα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 45 πρώτο εδάφιο στοιχεία α) και β), η διαδικασία σχετικά με την αίτηση αυτή δεν διαρκεί πάνω από τριάντα ημέρες. Σε εξαιρετικές περιπτώσεις, η προθεσμία αυτή μπορεί να παρατείνεται έως ενενήντα ημέρες.

#### Άρθρο 49

Η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους μπορεί να ζητήσει από τον αιτούντα συμπληρωματικά πληροφοριακά στοιχεία σε σχέση με τις πληροφορίες που έδωσε κατ' εφαρμογή του άρθρου 45, καθώς και σχετικά με το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52. Όταν η αρμόδια αρχή κάνει χρήση της ευχέρειας αυτής, αναστέλλονται οι προθεσμίες που προβλέπονται στα άρθρα 47 και 48 μέχρις ότου δοθούν τα απαιτούμενα συμπληρωματικά στοιχεία.

#### Άρθρο 50

Ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής οφείλει τουλάχιστον:

- α) να διαθέτει το προσωπικό το οποίο να ανταποκρίνεται στις νόμιμες προϋποθέσεις που προβλέπονται από το εν λόγω κράτος μέλος, από την άποψη τόσο της παρασκευής, όσο και των ελέγχων·
- β) να διαθέτει τα εγκεκριμένα κτηνιατρικά φάρμακα σύμφωνα με τη νομοθεσία των εν λόγω κρατών μελών·
- γ) να πληροφορεί εκ των προτέρων την αρμόδια αρχή για κάθε τροποποίηση που θα ήθελε να επιφέρει σε μια από τις πληροφορίες που έδωσε κατ' εφαρμογή του άρθρου 45. Εν τούτοις, η αρμόδια αρχή πρέπει να πληροφορείται αμέσως την απρόοπτη αντικατάσταση του ειδικευμένου προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52·
- δ) να επιτρέπει, οποτεδήποτε, στα εξουσιοδοτημένα όργανα της αρμόδιας αρχής του εν λόγω κράτους μέλους την πρόσβαση στις εγκαταστάσεις του·
- ε) να φροντίζει ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52 να μπορεί να εκπληρώσει την αποστολή του, θέτοντας ειδικότερα στη διάθεσή του όλα τα αναγκαία μέσα·
- στ) να τηρεί τις αρχές και τις κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ορθή πρακτική παρασκευής των φαρμάκων, οι οποίες προβλέπονται από το κοινοτικό δίκαιο·
- ζ) να τηρεί αναλυτικό μητρώο όλων των κτηνιατρικών φαρμάκων που έχει χορηγήσει, συμπεριλαμβανομένων των δειγμάτων τους, σύμφωνα με τη νομοθεσία της χώρας προορισμού τους. Στο μητρώο αυτό πρέπει να καταχωρούνται τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία κάθε πράξης, είτε αυτή γίνεται επί πληρωμή είτε όχι:

— ημερομηνία,

— ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου,

- χορηγηθείσα ποσότητα,
- όνομα και διεύθυνση του παραλήπτη,
- αριθμός παρτίδας.

Το μητρώο αυτό πρέπει να τηρείται στη διάθεση της αρμόδιας αρχής, προς έλεγχο, επί τρία τουλάχιστον χρόνια.

#### Άρθρο 51

Οι αρχές και οι κατευθυντήριες γραμμές ορθής πρακτικής παρασκευής κτηνιατρικών φαρμάκων που αναφέρονται στο στοιχείο στ) του άρθρου 50 θεσπίζονται με οδηγία σύμφωνα με τη διαδικασία που προβλέπεται στο άρθρο 89 παράγραφος 2.

Λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές, οι οποίες είναι σύμφωνες με τις αρχές αυτές, δημοσιεύονται από την Επιτροπή και αναθεωρούνται, εφόσον χρειάζεται, για να ληφθεί υπόψη η επιστημονική και τεχνική πρόοδος.

#### Άρθρο 52

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής να διαθέτει μονίμως και συνεχώς ένα τουλάχιστον ειδικευμένο πρόσωπο, το οποίο να ανταποκρίνεται στους όρους που προβλέπονται στο άρθρο 53, υπεύθυνο, ιδίως, για την εκπλήρωση των υποχρεώσεων που ορίζονται στο άρθρο 55.

2. Αν ο δικαιούχος της άδειας ανταποκρίνεται προσωπικά στους όρους που αναφέρονται στο άρθρο 53, μπορεί να αναλάβει ο ίδιος την ευθύνη που αναφέρεται στην παράγραφο 1.

#### Άρθρο 53

1. Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν ότι το ειδικευμένο πρόσωπο που αναφέρεται στο άρθρο 52 πληροί τουλάχιστον τις παρακάτω προϋποθέσεις όσον αφορά τα προσόντα που προβλέπονται στις παραγράφους 2 και 3.

2. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να διαθέτει δίπλωμα, πιστοποιητικό ή άλλον τίτλο σπουδών που χορηγείται μετά από κύκλο πανεπιστημιακών σπουδών, — ή άλλο ισοδύναμο κύκλο σπουδών, αναγνωρισμένο από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος — με ελάχιστη διάρκεια τέσσερα έτη θεωρητικής και πρακτικής διδασκαλίας σε ένα από τους ακόλουθους επιστημονικούς κλάδους: φαρμακευτική, ιατρική, κτηνιατρική, χημεία, φαρμακευτική χημεία και τεχνολογία, βιολογία.

Ωστόσο η ελάχιστη διάρκεια του κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών μπορεί να είναι τρεισήμισι έτη, όταν ακολουθείται από περίοδο θεωρητικής και πρακτικής εκπαίδευσης διάρκειας ενός τουλάχιστον έτους, και περιλαμβάνει περίοδο πρακτικής ασκήσεως τουλάχιστον έξι μηνών σε φαρμακείο ανοιχτό για το κοινό, ο δε κύκλος αυτός περατώνεται με εξετάσεις πανεπιστημιακού επιπέδου.

Όταν σε ένα κράτος μέλος συνυπάρχουν δύο κύκλοι πανεπιστημιακών σπουδών ή ισότιμοι κύκλοι σπουδών, αναγνωρισμένοι από το κράτος μέλος αυτό, από τους οποίους ο ένας διαρκεί τέσσερα χρόνια και ο άλλος τρία χρόνια, θεωρείται ότι το δίπλωμα, το πιστοποιητικό ή άλλος τίτλος σπουδών, με τα οποία περατούται ο τριετής κύκλος πανεπιστημιακών σπουδών ή αναγνωρισμένος ισό-

τιμος κύκλος σπουδών, πληρούν τον όρο ως προς τη διάρκεια που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο, εφ' όσον τα διπλώματα, τα πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι περατώσεως σπουδών των δύο κύκλων σπουδών αναγνωρίζονται ως ισότιμα από το κράτος μέλος αυτό.

Ο κύκλος σπουδών περιλαμβάνει θεωρητική και πρακτική διδασκαλία σχετικά με τα ακόλουθα τουλάχιστον βασικά θέματα:

- πειραματική φυσική,
- γενική και ανόργανη χημεία,
- οργανική χημεία,
- αναλυτική χημεία,
- φαρμακευτική χημεία, περιλαμβανομένης της αναλύσεως των φαρμάκων,
- γενική και εφαρμοσμένη (ιατρική) βιοχημεία,
- φυσιολογία,
- μικροβιολογία,
- φαρμακολογία,
- φαρμακευτική τεχνολογία,
- τοξικολογία,
- φαρμακογνωσία (μελέτη της συνθέσεως των ενεργειών των δραστικών φυσικών ουσιών, φυτικής ή ζωικής προελεύσεως).

Η διδασκαλία των θεμάτων αυτών πρέπει να κατανέμεται κατά τέτοιο τρόπο που να επιτρέπει στον ενδιαφερόμενο να αναλάβει τις υποχρεώσεις οι οποίες καθορίζονται στο άρθρο 55.

Εφ' όσον ορισμένα διπλώματα, πιστοποιητικά ή άλλοι τίτλοι, που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο δεν πληρούν τα κριτήρια που καθορίζονται στην παρούσα παράγραφο, η αρμόδια αρχή του κράτους μέλους βεβαιώνεται ότι ο ενδιαφερόμενος κατέχει, για τα εν λόγω θέματα, τις αναγκαίες γνώσεις για την παρασκευή και τον έλεγχο κτηνιατρικών φαρμάκων.

3. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να έχει πρακτική άσκηση επί δύο τουλάχιστον χρόνια, σε μια ή περισσότερες επιχειρήσεις που έχουν άδεια παρασκευής, σε δραστηριότητες ποιοτικής αναλύσεως των φαρμάκων, ποσοτικής αναλύσεως των δραστικών ουσιών, καθώς και σε δοκιμασίες και επαληθεύσεις που είναι απαραίτητες για την εξασφάλιση της ποιότητας των φαρμάκων.

Η διάρκεια της πρακτικής ασκήσεως μπορεί να μειωθεί κατά ένα χρόνο, εφ' όσον ο πανεπιστημιακός εκπαιδευτικός κύκλος διαρκεί πέντε τουλάχιστον χρόνια, και κατά ενάμισι χρόνο, εφ' όσον ο εκπαιδευτικός αυτός κύκλος διαρκεί έξι τουλάχιστον χρόνια.

#### Άρθρο 54

1. Πρόσωπο που ασκεί σε κράτος μέλος τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52, τη στιγμή της θέσης σε

ισχύ της οδηγίας 81/851/EOK χωρίς να ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου 53, θεωρείται ότι έχει τα προσόντα να εξακολουθήσει να ασκεί τις δραστηριότητες αυτές στο εν λόγω κράτος μέλος.

2. Ο κάτοχος διπλώματος, πιστοποιητικού ή άλλου τίτλου περαιτέρω κύκλου πανεπιστημιακών σπουδών — ή κύκλου σπουδών που αναγνωρίζεται ως ισότιμος από το ενδιαφερόμενο κράτος μέλος — σε επιστημονικό τομέα ο οποίος του παρέχει τη δυνατότητα να ασκεί τις δραστηριότητες του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52 σύμφωνα με τη νομοθεσία του κράτους αυτού, μπορεί, εφ' όσον άρχισε την εκπαίδευσή του πριν από την 9η Οκτωβρίου 1981, να θεωρηθεί ότι έχει τα κατάλληλα προσόντα για να αναλάβει στο κράτος μέλος αυτό τα καθήκοντα του προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52, με την προϋπόθεση ότι θα έχει προηγουμένως ασκήσει, πριν από την 9η Οκτωβρίου 1991 και επί δύο τουλάχιστον χρόνια, σε μία ή περισσότερες επιχειρήσεις οι οποίες να έχουν πάρει την άδεια παρασκευής, δραστηριότητες επιβλέψεως παραγωγής ή και δραστηριότητες ποιοτικής και ποσοτικής ανάλυσης δραστικών ουσιών, καθώς και δοκιμασίες και επαληθεύσεις οι οποίες είναι απαραίτητες για την εξασφάλιση της ποιότητας των κτηνιατρικών φαρμάκων υπό την άμεση επίβλεψη ενός προσώπου που αναφέρεται στο άρθρο 52.

Αν ο ενδιαφερόμενος έχει αποκτήσει την πρακτική εμπειρία που αναφέρεται στο πρώτο εδάφιο πριν από την 9η Οκτωβρίου 1971, απαιτείται ένας συμπληρωματικός χρόνος πρακτικής εμπειρίας που να ανταποκρίνεται στους όρους που αναφέρονται στο πρώτο εδάφιο και που να έχει πραγματοποιηθεί αμέσως πριν από την άσκηση των δραστηριοτήτων αυτών.

#### Άρθρο 55

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα κατάλληλα μέτρα ώστε το ειδικευμένο πρόσωπο το οποίο αναφέρεται στο άρθρο 52, με την επιφύλαξη των σχέσεών του με τον δικαιούχο της άδειας παρασκευής, να φροντίζει με προσωπική του ευθύνη και στα πλαίσια των διαδικασιών που αναφέρονται στο άρθρο 56:

- α) στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που έχουν παρασκευασθεί στο εν λόγω κράτος μέλος, ώστε η κάθε παρτίδα των φαρμάκων αυτών να έχει παρασκευασθεί και ελεγχθεί σύμφωνα με την ισχύουσα νομοθεσία του κράτους μέλους και με τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας·
- β) στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων προερχομένων από τρίτες χώρες, ώστε η κάθε εισαγόμενη παρτίδα να έχει υποβληθεί, στο κράτος μέλος εισαγωγής, σε πλήρη ποιοτική και ποσοτική ανάλυση όλων των δραστικών τουλάχιστον ουσιών και σε κάθε άλλη δοκιμασία ή έλεγχο που είναι αναγκαίος για να εξασφαλισθεί η ποιότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων, με τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας.

Οι παρτίδες των κτηνιατρικών φαρμάκων, που έχουν ελεγχθεί κατ' αυτόν τον τρόπο σε ένα κράτος μέλος, απαλλάσσονται από τους παραπάνω ελέγχους όταν τίθενται σε κυκλοφορία σε άλλο κράτος μέλος, εφ' όσον συνοδεύονται από εκθέσεις ελέγχου με υπογραφή του ειδικευμένου προσώπου.

2. Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που εισάγονται από τρίτη χώρα, εφόσον μεταξύ της Κοινότητας και της χώρας εξαγωγής έχουν συναφθεί κατάλληλες συμφωνίες που διασφαλίζουν ότι ο παρασκευαστής του κτηνιατρικού φαρμάκου εφαρμόζει πρότυπα ορθής παρασκευαστικής πρακτικής τουλάχιστον ισοδύναμα με

τα πρότυπα της Κοινότητας και ότι οι έλεγχοι που αναφέρονται στην παράγραφο 1, πρώτο εδάφιο, στοιχείο β) έχουν διενεργηθεί στη χώρα εξαγωγής, το ειδικευμένο πρόσωπο μπορεί να απαλλαγεί από την ευθύνη για τη διεξαγωγή των ελέγχων αυτών.

3. Σε κάθε περίπτωση, και ειδικότερα όταν τα κτηνιατρικά φάρμακα προσφέρονται προς πώληση, το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να βεβαιώνει σε ένα μητρώο ή σε ισοδύναμο έγγραφο που προβλέπεται για το σκοπό αυτό ότι κάθε παρτίδα παραγωγής ανταποκρίνεται στις διατάξεις του άρθρου αυτού. Το μητρώο αυτό ή το αντίστοιχο έγγραφο πρέπει να ενημερώνονται τακτικά, ανάλογα με τις πράξεις που εκτελούνται και να είναι στη διάθεση των εξουσιοδοτημένων οργάνων της αρμόδιας αρχής για μια περίοδο σύμφωνα με τις διατάξεις του εν λόγω κράτους μέλους, και τουλάχιστον για διάστημα πέντε ετών.

#### Άρθρο 56

Τα κράτη μέλη εξασφαλίζουν την τήρηση των υποχρεώσεων του ειδικευμένου προσώπου, που αναφέρεται στο άρθρο 52, με κατάλληλα διοικητικά μέτρα ή με την υπαγωγή του στους κανόνες επαγγελματικής δεοντολογίας.

Τα κράτη μέλη μπορούν να προβλέπουν την προσωρινή ανάκληση του προσώπου αυτού μόλις κινηθεί διοικητική ή πειθαρχική διαδικασία εναντίον του για παράλειψη υποχρεώσεών του.

#### Άρθρο 57

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

### ΤΙΤΛΟΣ V

#### ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ

#### Άρθρο 58

1. Οι περιέκτες και η εξωτερική συσκευασία των κτηνιατρικών φαρμάκων πρέπει να φέρουν με ευανάγνωστους χαρακτήρες τις ακόλουθες πληροφορίες οι οποίες πρέπει να είναι σύμφωνες με τα πληροφοριακά στοιχεία και τα δικαιολογητικά που υποβάλλονται δυνάμει των άρθρων 12 και 13 παράγραφος 1 και που έχουν εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές:

- α) την ονομασία του φαρμάκου, η οποία μπορεί να είναι η εμπορική του ονομασία, ή μια κοινή ονομασία συνοδευόμενη από σήμα ή την επωνυμία του κατασκευαστή, ή μια επιστημονική ονομασία ή τύπο συνοδευόμενη από σήμα ή την επωνυμία του κατασκευαστή.

Οσάκις η ειδική ονομασία ενός φαρμάκου που περιέχει μία μόνο ενεργό ουσία είναι εμπορική ονομασία, η ονομασία αυτή πρέπει να συνοδεύεται από την ευανάγνωστα αναγραφόμενη διεθνή κοινή ονομασία που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον υπάρχει, ειδάλως από τη συνήθη κοινή ονομασία·

- β) την ποιοτική και ποσοτική τους σύνθεση σε ενεργές ουσίες ανά μονάδα δόσης ή σύμφωνα με τη μορφή χορήγησης ενός συγκεκριμένου όγκου ή βάρους, με τη χρήση των διεθνών κοινών ονομασιών που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, εφόσον υπάρχουν, ειδάλλως της συνήθους κοινής ονομασίας·
- γ) τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής·
- δ) τον αριθμό άδειας κυκλοφορίας·
- ε) το όνομα ή την εταιρική επωνυμία και τη διεύθυνση κατοικίας ή την έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, αν χρειάζεται, του παρασκευαστή·
- στ) τα είδη ζώων για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φάρμακο, τον τρόπο και την οδό χορηγήσεως·
- ζ) το χρόνο αναμονής, εστω και αν είναι μηδενικός, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται στα ζώα παραγωγής τροφίμων·
- η) την ημερομηνία λήξεως, ολογράφως·
- θ) τα ιδιαίτερα μέτρα ασφάλειας για τη διατήρηση, αν χρειάζεται·
- ι) τις ειδικές προφυλάξεις για την εξάλειψη τυχόν αχρησιμοποίητων φαρμάκων ή υπολειμμάτων που προέρχονται από φάρμακα·
- ια) τις πληροφορίες που επιβάλλονται δυνάμει του άρθρου 26 παράγραφος 1, αν χρειάζεται·
- ιβ) την ένδειξη «για κτηνιατρική χρήση».

2. Η φαρμακευτική μορφή και το περιεχόμενο σε βάρος, σε όγκο ή σε μονάδες δόσεως, μπορούν να εμφανίζονται μόνο στην εξωτερική συσκευασία.

3. Οι διατάξεις του παραρτήματος Ι μέρος 1 τμήμα Α ισχύουν για τις πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1 στοιχείο β) εφ' όσον αναφέρονται στην ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες των κτηνιατρικών φαρμακευτικών προϊόντων.

4. Τα στοιχεία, που προβλέπονται από την παράγραφο 1 στοιχεία στ) έως ιβ) πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία και στον περιέκτη του κτηνιατρικού φαρμάκου στην ή στις γλώσσες της χώρας που κυκλοφορεί.

#### Άρθρο 59

1. Όταν πρόκειται για αμπούλες, οι πληροφορίες που αναφέρονται στο άρθρο 58 παράγραφος 1, πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία. Αντίθετα, μόνο οι ακόλουθες πληροφορίες είναι απαραίτητες πάνω στους περιέκτες:

- η ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου,
- η ποσότητα των δραστικών ουσιών,
- η οδός χορηγήσεως,

- ο αριθμός της παρτίδας παρασκευής,
- η ημερομηνία λήξεως,
- η ένδειξη «για κτηνιατρική χρήση».

2. Όσον αφορά τους μικρούς περιέκτες, εκτός από τις αμπούλες, οι οποίοι περιέχουν μόνο μία δόση χρήσεως και πάνω στους οποίους είναι αδύνατον να αναγραφούν όλες τις πληροφορίες της παραγράφου 1, οι διατάξεις του άρθρου 58 παράγραφοι 1, 2 και 3 εφαρμόζονται μόνο για την εξωτερική συσκευασία.

3. Οι πληροφορίες, που προβλέπονται από την παράγραφο 1, τρίτη και έκτη περίπτωση, πρέπει να αναγράφονται στην εξωτερική συσκευασία και στον περιέκτη του κτηνιατρικού φαρμάκου στην ή στις γλώσσες της χώρας που κυκλοφορεί.

#### Άρθρο 60

Αν δεν υπάρχει εξωτερική συσκευασία, όλες οι πληροφορίες που πρέπει να αναγράφονται στη συσκευασία αυτή, βάσει των άρθρων 58 και 59, πρέπει να αναγράφονται στον περιέκτη.

#### Άρθρο 61

1. Στη συσκευασία του κτηνιατρικού φαρμάκου πρέπει υποχρεωτικά να εσωκλείεται φύλλο οδηγιών, εκτός εάν όλες οι πληροφορίες που απαιτούνται δυνάμει του παρόντος άρθρου αναγράφονται στον περιέκτη και την εξωτερική συσκευασία. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε το φύλλο οδηγιών να αφορά μόνο το κτηνιατρικό φάρμακο το οποίο συνοδεύει. Το έντυπο οδηγιών συντάσσεται στην ή τις επίσημες γλώσσες του κράτους μέλους στο οποίο κυκλοφορεί το φάρμακο.

2. Το φύλλο οδηγιών πρέπει να περιλαμβάνει τουλάχιστον τις ακόλουθες πληροφορίες, οι οποίες είναι σύμφωνες με τα στοιχεία και τα δικαιολογητικά που προβλέπονται από τα άρθρα 12 και 13 παράγραφος 1 και που έχουν εγκριθεί από τις αρμόδιες αρχές:

- α) όνομα ή εταιρική επωνυμία και διεύθυνση κατοικίας ή έδρα του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας και, κατά περίπτωση του παρασκευαστή·
- β) ονομασία και ποιοτική και ποσοτική σύνθεση σε δραστικές ουσίες του κτηνιατρικού φαρμάκου.

Πρέπει να χρησιμοποιούνται οι διεθνείς κοινές ονομασίες που συνιστά η Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, όταν υπάρχουν·

- γ) θεραπευτικές ενδείξεις·
- δ) αντενδείξεις και παρενέργειες, εφ' όσον οι πληροφορίες αυτές είναι αναγκαίες για τη χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου·

- ε) ένδειξη των διαφόρων ειδών ζώων για τα οποία προορίζεται το κτηνιατρικό φάρμακο, δοσολογία για το κάθε είδος, τρόπος και οδός χορηγήσεως, οδηγίες για μια σωστή χορήγηση, όταν χρειάζεται·
- στ) ο χρόνος αναμονής έστω και αν είναι μηδενικός, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται στα ζώα παραγωγής τροφίμων·
- ζ) ειδικά προφυλακτικά μέτρα για τη διατήρηση, όταν χρειάζεται·
- η) πληροφορίες, που επιβάλλονται δυνάμει του άρθρου 26 πρώτη παράγραφος, όταν χρειάζεται.
- θ) οι ειδικές προφυλάξεις για την εξάλειψη των τυχόν αχρησιμοποίητων προϊόντων ή των υπολειμμάτων που προέρχονται από τα φάρμακα.

3. Οι πληροφορίες που αναφέρονται στην παράγραφο 2, πρέπει να συντάσσονται στη γλώσσα ή στις γλώσσες της χώρας κυκλοφορίας του φαρμάκου. Οι υπόλοιπες πληροφορίες πρέπει να ξεχωρίζονται σαφώς από τις πληροφορίες αυτές.

#### Άρθρο 62

Σε περίπτωση μη τηρήσεως των διατάξεων που προβλέπονται στον παρόντα τίτλο, οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών μπορούν να προβούν, αφού κληθεί προς συμμόρφωση ο ενδιαφερόμενος χωρίς αποτέλεσμα, στην αναστολή ή ανάκληση της άδειας κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 63

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου δεν θίγουν τις διατάξεις των κρατών μελών σχετικά με τους όρους διαθέσεως στο κοινό, τον καθορισμό της τιμής των φαρμάκων κτηνιατρικής χρήσεως και τα δικαιώματα της βιομηχανικής ιδιοκτησίας.

#### Άρθρο 64

1. Με την επιφύλαξη της παραγράφου 2, τα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να επισημαίνονται βάσει των διατάξεων του παρόντος τίτλου και να αναγνωρίζονται, στην επισήμανσή τους, με τη μνεία «ομοιοπαθητικό φάρμακο για κτηνιατρική χρήση», με ευδιάκριτους και ευανάγνωστους χαρακτήρες.

2. Η ετικέτα και, ενδεχομένως, το φύλλο οδηγιών των φαρμάκων που αναφέρονται στο άρθρο 17 παράγραφος 1 περιλαμβάνουν υποχρεωτικά και αποκλειστικά, εκτός από την εμφανέστατη ένδειξη «ομοιοπαθητικό κτηνιατρικό φάρμακο χωρίς εγκεκριμένη θεραπευτική ένδειξη», τις ακόλουθες ενδείξεις:

- την επιστημονική ονομασία της ή των πηγών, συνοδευόμενη από το βαθμό αραιώσεως, χρησιμοποιώντας τα σύμβολα της χρησιμοποιούμενης φαρμακοποιίας σύμφωνα με το άρθρο 1 σημείο 8,
- το ονοματεπώνυμο και τη διεύθυνση του κατόχου της άδειας για την κυκλοφορία στην αγορά και, τα είδη για τα οποία προορίζεται το φάρμακο, ενδεχομένως, του παρασκευαστή,
- τον τρόπο χορήγησης και, εφόσον απαιτείται, την οδό χορήγησης,

- την ημερομηνία λήξεως, με τρόπο σαφή (μήνας, έτος),
- τη φαρμακευτική μορφή,
- την περιεκτικότητα του υποδείγματος πώλησης,
- τις ειδικές προφυλάξεις για τη διατήρηση, εφόσον απαιτείται,
- τα είδη για τα οποία προορίζεται το φάρμακο,
- ειδική προειδοποίηση, αν είναι απαραίτητη, για το φάρμακο αυτό,
- τον αριθμό της παρτίδας παρασκευής,
- τον αριθμό καταχώρησης.

#### ΤΙΤΛΟΣ VI

#### ΚΑΤΟΧΗ, ΧΟΝΔΡΙΚΗ ΠΩΛΗΣΗ ΚΑΙ ΠΑΡΑΔΟΣΗ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

#### Άρθρο 65

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η χονδρική πώληση των κτηνιατρικών φαρμάκων να διενεργείται μόνο με σχετική άδεια και η διάρκεια της διαδικασίας για τη χορήγηση της άδειας αυτής να μην υπερβαίνει τις ενενήντα ημέρες από την ημερομηνία παραλαβής της σχετικής αίτησης εκ μέρους της αρμόδιας αρχής.

Τα κράτη μέλη μπορούν να εξαιρούν από τον ορισμό της χονδρικής πώλησης την προμήθεια μικρών ποσοτήτων κτηνιατρικών φαρμάκων από έναν έμπορο λιανικής πώλησης σε άλλον.

2. Για να λάβει την άδεια χονδρικής πώλησης, ο αιτών πρέπει να διαθέτει προσωπικό με τεχνική κατάρτιση, κατάλληλους και επαρκείς χώρους και εξοπλισμό που ανταποκρίνονται στις απαιτήσεις για τη διατήρηση και το χειρισμό των κτηνιατρικών φαρμάκων, τις οποίες προβλέπει το οικείο κράτος μέλος.

3. Ο κάτοχος της άδειας χονδρικής πώλησης οφείλει να τηρεί λεπτομερή μητρώα στα οποία καταγράφονται, για κάθε πράξη εισόδου ή εξόδου, τουλάχιστον οι ακόλουθες πληροφορίες:

- α) ημερομηνία·
- β) ακριβής περιγραφή του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) αριθμός παρτίδας παρασκευής, ημερομηνία λήξης
- δ) ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε·
- ε) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη.

Τουλάχιστον μία φορά κάθε χρόνο, διενεργείται λεπτομερής έλεγχος για την αντιπαράβολή του καταλόγου εισόδου και εξόδου φαρμάκων με το υπάρχον απόθεμα φαρμάκων για οποιαδήποτε τυχόν διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση.

Τα λογιστικά αυτά στοιχεία παραμένουν στην διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή του σχετικού ελέγχου, επί τρία τουλάχιστον έτη.

4. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε οι χονδρέμποροι να προμηθεύουν κτηνιατρικά φάρμακα μόνον στα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται η άσκηση δραστηριοτήτων λιανικής πώλησης σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 66 ή στα πρόσωπα στα οποία επιτρέπεται δεόντως να προμηθεύονται κτηνιατρικά φάρμακα από τους χονδρεμπόρους.

#### Άρθρο 66

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε η λιανική πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων να γίνεται αποκλειστικά από πρόσωπα που έχουν λάβει σχετική άδεια δυνάμει της νομοθεσίας του οικείου κράτους μέλους.

2. Κάθε πρόσωπο στο οποίο επιτρέπεται, δυνάμει της παραγράφου 1, η πώληση κτηνιατρικών φαρμάκων, οφείλει να τηρεί επακριβή μητρώα στα οποία πρέπει να καταγράφονται οι ακόλουθες πληροφορίες όσον αφορά κάθε πράξη εισόδου ή εξόδου:

- α) ημερομηνία·
- β) ακριβής περιγραφή του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) αριθμός παρτίδας παρασκευής·
- δ) ποσότητα που παραλήφθηκε ή παραδόθηκε·
- ε) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή ή του παραλήπτη·
- στ) ενδεχομένως όνομα και διεύθυνση του κτηνιάτρου που συντάξε τη συνταγή και αντίγραφο της συνταγής.

Τουλάχιστον μία φορά το χρόνο διενεργείται λεπτομερής έλεγχος για την αντιπαραβολή των φαρμάκων που εισήλθαν και εξήλθαν με τα φάρμακα που βρίσκονται ακόμη στην αποθήκη. Για οποιαδήποτε τυχόν διαφορά συντάσσεται σχετική έκθεση.

Τα λογιστικά αυτά στοιχεία παραμένουν στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή του σχετικού ελέγχου, επί τρία τουλάχιστον έτη.

3. Τα κράτη μέλη μπορούν να περιορίζουν την έκταση της υποχρέωσης προς τήρηση μητρώων που αναφέρεται στην προηγούμενη παράγραφο. Ωστόσο, οι προϋποθέσεις αυτές εφαρμόζονται πάντοτε σε περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων τα οποία προορίζονται για προσοδοφόρα ζώα και τα οποία διατίθενται μόνο με συνταγή κτηνιάτρου ή σε σχέση με τα οποία πρέπει να τηρείται περίοδος αναμονής.

4. Το αργότερο την 1η Ιανουαρίου 1992, τα κράτη μέλη κοινοποιούν στην Επιτροπή κατάλογο των υπαρχόντων κτηνιατρικών φαρμάκων, τα οποία διατίθενται χωρίς συνταγή.

Αφού λάβει υπό σημείωση την ανακοίνωση των κρατών μελών, η Επιτροπή εξετάζει κατά πόσον πρέπει να προτείνει κατάλληλα μέτρα για την σύνταξη κοινοτικού καταλόγου αυτών των φαρμάκων.

#### Άρθρο 67

Με την επιφύλαξη αυστηρότερων κοινοτικών ή εθνικών κανόνων όσον αφορά τη χορήγηση των εν λόγω κτηνιατρικών φαρμάκων και την προστασία την υγείας των ανθρώπων και των ζώων, απαιτείται συνταγή προκειμένου να χορηγούνται στο κοινό τα ακόλουθα κτηνιατρικά φάρμακα:

- α) εκείνα των οποίων η χορήγηση ή η χρήση υπόκειται σε επίσημους περιορισμούς όπως:
  - τους περιορισμούς που απορρέουν από την εφαρμογή των σχετικών συμβάσεων των Ηνωμένων Εθνών για το λαθρεμπόριο ναρκωτικών και ψυχοτρόπων ουσιών,
  - τους περιορισμούς οι οποίοι απορρέουν από την κοινοτική νομοθεσία·
- β) εκείνα για τα οποία πρέπει να ληφθούν ειδικές προφυλάξεις από τον κτηνίατρο ούτως ώστε να αποφευχθεί κάθε περιττός κίνδυνος για:
  - τα είδη τα οποία υποβάλλονται στη σχετική αγωγή,
  - τα πρόσωπα που χορηγούν στα ζώα τα φάρμακα αυτά,
  - τους καταναλωτές των τροφίμων που προέρχονται από τα υποβαλλόμενα σε αγωγή ζώα και
  - το περιβάλλον·
- γ) τα φάρμακα που προορίζονται για θεραπευτική αγωγή ή για παθολογικές διεργασίες που απαιτούν ακριβή προηγούμενη διάγνωση, καθώς και εκείνα των οποίων η χρήση θα μπορούσε να δυσχεράνει ή να παρεμποδίσει τη μετέπειτα διάγνωση ή θεραπευτική αγωγή·
- δ) τα κτηνιατρικά φάρμακα που παρασκευάζονται από το φαρμακοποιοό βάσει συνταγής.

Εξάλλου, απαιτείται συνταγή για τα νέα κτηνιατρικά φάρμακα που περιέχουν δραστική ουσία η χρήση της οποίας στα κτηνιατρικά φάρμακα έχει επιτραπεί πριν από λιγότερο από πέντε χρόνια, εκτός, εάν, λαμβανομένων υπόψη των πληροφοριών και των λεπτομερειών που χορηγούνται από τον αιτούντα ή της εμπειρίας που έχει αποκτηθεί από τη χρήση του φαρμάκου, οι αρμόδιες αρχές διαβέβαιώθηκαν ότι δεν ισχύει κανένα από τα κριτήρια που καθορίζονται στο πρώτο εδάφιο.

#### Άρθρο 68

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε κανείς να μην κατέχει, ή έχει υπό τον έλεγχό του κτηνιατρικό φάρμακο ή ουσία με αναβολικές, αντιμολυσματικές, αντιπαρασιτικές, αντιφλεγμονώδεις, ορμονικές ή ψυχοτρόπους ιδιότητες και η οποία να μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως κτηνιατρικό φάρμακο, εκτός αν του το επιτρέπει ρητά η νομοθεσία του οικείου κράτους μέλους.

2. Τα κράτη μέλη καταρτίζουν κατάλογο των παρασκευαστών και των υπευθύνων διανομής στους οποίους επιτρέπεται να κατέχουν δραστικές ουσίες οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην παραγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων με τις ιδιότητες που

αναφέρονται στην παράγραφο 1. Τα πρόσωπα αυτά πρέπει να τηρούν λεπτομερή μητρώα όλων των δοσοληψιών που αφορούν τις ουσίες που είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν για την παρασκευή κτηνιατρικών φαρμάκων και να τηρούν τα μητρώα αυτά στη διάθεση των αρμόδιων αρχών προς διεξαγωγή των σχετικών ελέγχων επί τρία τουλάχιστον έτη.

3. Οι τροποποιήσεις που πρέπει να επέλθουν στον κατάλογο ουσιών της παραγράφου 1 εγκρίνονται με τη διαδικασία του άρθρου 89 παράγραφος 2.

#### Άρθρο 69

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι ιδιοκτήτες ή ο υπεύθυνος ζώων παραγωγής τροφίμων να μπορούν να δικαιολογούν την κτήση, την κατοχή και τη χορήγηση των κτηνιατρικών φαρμάκων που απαριθμούνται στο άρθρο 68. Τα κράτη μέλη δικαιούνται να επεκτείνουν την υποχρέωση αυτή και σε σχέση προς άλλα κτηνιατρικά φάρμακα.

Τα κράτη μέλη μπορούν ιδίως να απαιτούν την τήρηση μητρώων που θα περιέχουν τουλάχιστον τα ακόλουθα στοιχεία:

- α) ημερομηνία·
- β) ονομασία του κτηνιατρικού φαρμάκου·
- γ) ποσότητα·
- δ) όνομα και διεύθυνση του προμηθευτή του φαρμάκου·
- ε) προσδιορισμός των ζώων που υποβάλλονται στη θεραπευτική αγωγή.

#### Άρθρο 70

Κατά παρέκκλιση από τις διατάξεις των άρθρων 9 και 67, τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ότι οι κτηνίατροι που παρέχουν τις υπηρεσίες τους σε άλλο κράτος μέλος μπορούν να μεταφέρουν και να χορηγούν στα ζώα μικρές ποσότητες, που δεν υπερβαίνουν τις καθημερινές ανάγκες, προπαρασκευασμένων κτηνιατρικών φαρμάκων, εκτός των ανοσολογικών των οποίων η χρήση δεν επιτρέπεται στο κράτος μέλος όπου παρέχονται οι υπηρεσίες (εφεξής: κράτος μέλος υποδοχής), εφόσον πληρούνται οι ακόλουθοι όροι:

- α) η άδεια κυκλοφορίας που προβλέπεται στα άρθρα 5, 7 και 8 έχει χορηγηθεί από τις αρμόδιες αρχές του κράτους μέλους στο οποίο είναι εγκατεστημένος ο κτηνίατρος·
- β) τα κτηνιατρικά φάρμακα μεταφέρονται από τον κτηνίατρο στην αρχική συσκευασία του παρασκευαστή·
- γ) τα κτηνιατρικά φάρμακα που πρόκειται να χορηγηθούν σε ζώα παραγωγής τροφίμων έχουν την ίδια ποιοτική και ποσοτική σύνθεση, ως προς τις δραστικές ουσίες, με τα φάρμακα των οποίων η χρήση επιτρέπεται στο κράτος μέλος υποδοχής σύμφωνα με τα άρθρα 5, 7 και 8·
- δ) ο κτηνίατρος που παρέχει υπηρεσίες σε άλλο κράτος μέλος ενημερώνεται για την ορθή κτηνιατρική πρακτική που ισχύει στο συγκεκριμένο κράτος μέλος, φροντίζει δε να τηρείται ο χρόνος αναμονής που ορίζεται στην ετικέτα του συγκεκριμένου

κτηνιατρικού φαρμάκου, εκτός αν μπορεί εύλογα να θεωρηθεί ότι γνωρίζει ότι απαιτείται μακρύτερος χρόνος αναμονής προκειμένου να τηρηθούν οι κανόνες της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής·

- ε) ο κτηνίατρος δεν προμηθεύει κανένα κτηνιατρικό φάρμακο στον ιδιοκτήτη ή στον εκτροφέα ζώων που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία στο κράτος μέλος υποδοχής, εκτός εάν αυτό επιτρέπεται βάσει της νομοθεσίας του συγκεκριμένου κράτους μέλους υποδοχής, οπότε προμηθεύει φάρμακα μόνον για τα ζώα τα οποία έχει αναλάβει και μόνο τις ποσότητες που είναι απολύτως απαραίτητες για την ολοκλήρωση της θεραπείας των συγκεκριμένων ζώων·
- στ) ο κτηνίατρος πρέπει να τηρεί λεπτομερή μητρώα με τα ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία, τη διάγνωση, τα χορηγηθέντα κτηνιατρικά φάρμακα και τη δοσολογία, τη διάρκεια της αγωγής και τον τηρηθέντα χρόνο αναμονής. Τα εν λόγω μητρώα πρέπει να τηρούνται στη διάθεση των αρμόδιων αρχών του κράτους μέλους υποδοχής, για έλεγχο, επί τρία έτη τουλάχιστον·
- ζ) τα είδη και η ποσότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων που μεταφέρει ο κτηνίατρος δεν πρέπει να υπερβαίνουν τα γενικώς απαιτούμενα από τις καθημερινές ανάγκες της ορθής κτηνιατρικής πρακτικής.

#### Άρθρο 71

1. Ελλείψει ειδικής κοινοτικής νομοθεσίας σχετικά με τη χρησιμοποίηση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, για τον έλεγχο ή την εξάλειψη μίας ασθένειας των ζώων, ένα κράτος μέλος μπορεί να απαγορεύει, σύμφωνα με την εθνική του νομοθεσία, την παρασκευή, την εισαγωγή, την κατοχή, την πώληση, την παροχή ή/και τη χρήση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στο έδαφός του, αν έχει αποδειχθεί ότι:

- α) η χορήγηση του φαρμάκου σε ζώα παρεμποδίζει την εφαρμογή εθνικού προγράμματος για τη διάγνωση, τον έλεγχο ή την καταπολέμηση ασθενειών ζώων, ή θα δυσχεραίνει την πιστοποίηση της απουσίας μόλυνσης των ζώντων ζώων ή των τροφίμων ή άλλων προϊόντων που λαμβάνονται από τα ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το φάρμακο αυτό·
- β) η ασθένεια έναντι της οποίας το προϊόν προορίζεται να προκαλέσει ανοσία, κατ' ουσία δεν υπάρχει στο εν λόγω έδαφος.

2. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών ενημερώνουν την Επιτροπή για όλες τις περιπτώσεις στις οποίες εφαρμόζονται οι διατάξεις της παραγράφου 1.

#### ΤΙΤΛΟΣ VII

#### ΦΑΡΜΑΚΟΕΠΑΓΡΥΠΝΗΣΗ

#### Άρθρο 72

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα προκειμένου να ενθαρρυνθεί η γνωστοποίηση των πιθανολογούμενων παρενεργειών των κτηνιατρικών φαρμάκων στις αρμόδιες αρχές.

2. Τα κράτη μέλη μπορούν να επιβάλλουν την τήρηση ειδικών απαιτήσεων στους κτηνιάτρους και σε άλλα μέλη του υγειονομικού προσωπικού σε σχέση με την αναφορά εικαζόμενων σοβαρών ή απροσδόκητων παρενεργειών και παρενεργειών στον άνθρωπο, ιδίως όταν η αναφορά αυτή αποτελεί προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

#### Άρθρο 73

Προκειμένου να εξασφαλισθεί η λήψη των κατάλληλων κανονιστικών αποφάσεων σχετικά με τα κτηνιατρικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί στην Κοινότητα, έχοντας υπόψη τις πληροφορίες που λαμβάνονται για τις εικαζόμενες παρενέργειες των κτηνιατρικών φαρμάκων υπό κανονικές συνθήκες χρήσης, τα κράτη μέλη καθιερώνουν σύστημα κτηνιατρικής φαρμακοεπαγρύπνησης. Σκοπός του συστήματος αυτού είναι η συλλογή πληροφοριών που είναι χρήσιμες για την εποπτεία των κτηνιατρικών φαρμάκων, ιδίως όσον αφορά τις παρενέργειες στα ζώα και στον άνθρωπο, από τη χρήση κτηνιατρικών φαρμάκων, και η επιστημονική αξιολόγηση των πληροφοριών αυτών.

Οι πληροφορίες αυτές πρέπει να αντιπαραβάλλονται με διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την πώληση και τη συνταγογράφηση κτηνιατρικών φαρμάκων.

Το εν λόγω σύστημα λαμβάνει επίσης υπόψη τυχόν διαθέσιμες πληροφορίες για ανεπάρκεια όσον αφορά την αναμενόμενη αποτελεσματικότητα, τη μη προβλεπόμενη χρήση, τις έρευνες με αντικείμενο την καταλληλότητα της περιόδου αναμονής, ή ενδεχόμενα περιβαλλοντικά προβλήματα. Οι πληροφορίες αυτές που προκύπτουν από τη χρήση του προϊόντος και που είναι δυνατόν να έχουν επίπτωση στην αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγονται τα κτηνιατρικά φάρμακα, ερμηνεύονται σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες της Επιτροπής που προβλέπονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1.

#### Άρθρο 74

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας πρέπει να έχει μονίμως και συνεχώς στη διάθεσή του ένα κατάλληλα ειδικευμένο άτομο, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Αυτό το ειδικευμένο άτομο είναι υπεύθυνο για:

- α) τη δημιουργία και διαχείριση συστήματος που διασφαλίζει ότι κάθε πληροφορία σχετική με τις εικαζόμενες παρενέργειες που γνωστοποιούνται στο προσωπικό της εταιρείας, συμπεριλαμβανομένων των αντιπροσώπων της, συλλέγεται και αντιπαραβάλλεται ούτως ώστε να είναι προσιτή σε ένα τουλάχιστον σημείο της Κοινότητας·
- β) την προετοιμασία προς υποβολή στις αρμόδιες αρχές των εκθέσεων που αναφέρονται στο άρθρο 75, με τη μορφή που απαιτείται από τις αρχές αυτές, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες της Επιτροπής που προβλέπονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1·
- γ) τη διασφάλιση ότι κάθε αίτηση προερχόμενη από τις αρμόδιες αρχές σχετικά με την παροχή πρόσθετων πληροφοριών ανα-

γκαίων για την αξιολόγηση των πλεονεκτημάτων και κινδύνων ενός κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει πλήρη και ταχεία απάντηση, συμπεριλαμβανομένης της παροχής πληροφοριών ως προς τον όγκο των πωλήσεων ή συνταγών του συγκεκριμένου κτηνιατρικού φαρμάκου·

- δ) την παροχή στις αρμόδιες αρχές οιασδήποτε άλλης χρήσιμης πληροφορίας για την αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται ένα κτηνιατρικό φάρμακο, συμπεριλαμβανομένων καταλλήλων πληροφοριών για μελέτες εποπτείας μετά τη θέση σε κυκλοφορία.

#### Άρθρο 75

1. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να τηρεί λεπτομερή αρχεία με όλες τις εικαζόμενες παρενέργειες που σημειώνονται είτε στην Κοινότητα είτε σε τρίτη χώρα.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας οφείλει να καταγράφει όλες τις συνδεόμενες με τη χρήση κτηνιατρικού φαρμάκου εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και τις παρενέργειες στον άνθρωπο τις οποίες λογικά αναμένεται να γνωρίζει ή που φέρονται σε γνώση του και να τις γνωστοποιεί στην αρμόδια αρχή του κράτους μέλους στην επικράτεια του οποίου σημειώθηκε το συμβάν, αμέσως και οπωσδήποτε όχι αργότερα από 15 ημερολογιακές ημέρες αφότου έλαβε γνώση των πληροφοριών.

3. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές και απροσδόκητες παρενέργειες και οι παρενέργειες στον άνθρωπο που σημειώνονται στην επικράτεια τρίτης χώρας, να γνωστοποιούνται αμέσως, σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1, στον Οργανισμό και στις αρμόδιες αρχές των κρατών μελών στα οποία επιτρέπεται η κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος, κι οπωσδήποτε όχι αργότερα από 15 ημερολογιακές ημέρες αφότου έλαβε γνώση των πληροφοριών.

4. Προκειμένου για κτηνιατρικά φάρμακα που εμπίπτουν στο πεδίο εφαρμογής της οδηγίας 87/22/ΕΟΚ, ως προς τα οποία εφαρμόστηκαν οι διαδικασίες αμοιβαίας αναγνώρισης που προβλέπονται στα άρθρα 21, 22 και 32 παράγραφος 4 της παρούσας οδηγίας ή για κτηνιατρικά φάρμακα για τα οποία έγινε προσφυγή στις διαδικασίες τα άρθρων 36, 37 και 38 της παρούσας οδηγίας, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας μεριμνά επιπλέον ώστε όλες οι εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και οι παρενέργειες στον άνθρωπο που σημειώνονται στην Κοινότητα να γνωστοποιούνται με τη μορφή και περιοδικότητα που ορίζονται σε συνεννόηση με το κράτος μέλος αναφοράς ή με αρμόδια αρχή που ορίζεται ως κράτος μέλος αναφοράς, ούτως ώστε το κράτος μέλος αναφοράς να έχει πρόσβαση σε αυτές.

5. Εκτός αν έχουν επιβληθεί άλλες απαιτήσεις ως προϋπόθεση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, οι γνωστοποιήσεις για τις παρενέργειες υποβάλλονται στις αρμόδιες αρχές υπό μορφή περιοδικής ενημερωμένης έκθεσης για την ασφάλεια, είτε αμέσως κατόπιν αιτήσεως, είτε περιοδικώς ως εξής: ανά εξάμηνο κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων με την έγκριση, ετησίως κατά τα επόμενα δύο έτη και, μια φορά, κατά την πρώτη ανανέωση της άδειας. Στη

συνέχεια, οι περιοδικές ενημερωμένες εκδόσεις για την ασφάλεια υποβάλλονται ανά πενταετία μαζί με την αίτηση ανανέωσης της αδειάς. Οι εκδόσεις αυτές περιλαμβάνουν επιστημονική αξιολόγηση του οφέλους και των κινδύνων που συνεπάγεται το κτηνιατρικό φάρμακο.

6. Μετά τη χορήγηση της αδειάς κυκλοφορίας, ο κάτοχος της δύναται να ζητήσει μεταβολή των χρονικών διαστημάτων που προβλέπονται στο παρόν άρθρο σύμφωνα με τη διαδικασία που καθορίζεται στον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 541/95 της Επιτροπής<sup>(1)</sup>, κατά περίπτωση.

#### Άρθρο 76

1. Ο Οργανισμός, σε συνεργασία με τα κράτη μέλη και την Επιτροπή συγκροτούν δίκτυο επεξεργασίας δεδομένων για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών για φάρμακα που κυκλοφορούν στην αγορά της Κοινότητας.

2. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι γνωστοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και με παρενέργειες στον άνθρωπο, σύμφωνα με τις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στο άρθρο 77 παράγραφος 1, που έχουν σημειωθεί στην επικράτειά τους να διαβιβάζονται στον Οργανισμό και στα άλλα κράτη μέλη αμέσως και οπωσδήποτε εντός 15 ημερολογιακών ημερών το αργότερο από την γνωστοποίησή τους, και προς το σκοπό αυτό χρησιμοποιούν το δίκτυο που προβλέπεται στην παράγραφο 1.

3. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι γνωστοποιήσεις σχετικά με εικαζόμενες σοβαρές παρενέργειες και παρενέργειες στον άνθρωπο που σημειώθηκαν στην επικράτειά τους να διαβιβάζονται στον κάτοχο της αδειάς κυκλοφορίας αμέσως, και οπωσδήποτε εντός 15 ημερολογιακών ημερών το αργότερο από τη γνωστοποίησή τους.

#### Άρθρο 77

1. Για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής πληροφοριών σχετικών με τη φαρμακοεπαγρύπνηση εντός της Κοινότητας, η Επιτροπή συντάσσει, σε συνεννόηση με τον Οργανισμό, τα κράτη μέλη και τα ενδιαφερόμενα μέρη, λεπτομερείς οδηγίες σχετικά με τη συλλογή, τον έλεγχο και την παρουσίαση εκδόσεων για τις παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των τεχνικών απαιτήσεων για την ηλεκτρονική ανταλλαγή σχετικών με την κτηνιατρική φαρμακοεπαγρύπνηση πληροφοριών σύμφωνα με διεθνώς αναγνωρισμένη ορολογία.

Οι εν λόγω λεπτομερείς οδηγίες δημοσιεύονται στον τόμο 9 των κανόνων που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα και λαμβάνουν υπόψη τις εργασίες διεθνούς εναρμόνισης που διεξάγονται στον τομέα της φαρμακοεπαγρύπνησης.

2. Για την ερμηνεία των ορισμών που περιγράφονται στο άρθρο 1, σημεία 10 έως 16 και των αρχών που περιγράφονται στον παρόντα τίτλο, ο κάτοχος της αδειάς κυκλοφορίας και οι αρμόδιες αρχές ανατρέχουν στις λεπτομερείς οδηγίες που αναφέρονται στην παράγραφο 1.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 55 της 11.3.1995, σ. 7· κανονισμός όπως τροποποιήθηκε από τον κανονισμό (ΕΚ) αριθ. 1146/98 (ΕΕ L 159 της 3.6.1998, σ. 31).

#### Άρθρο 78

1. Εφόσον κράτος μέλος, μετά την αξιολόγηση των σχετικών με την κτηνιατρική φαρμακοεπαγρύπνηση δεδομένων, θεωρεί ότι η άδεια κυκλοφορίας φαρμάκου πρέπει να ανασταλεί, να αφαιρεθεί ή να τροποποιηθεί για τον περιορισμό των ενδείξεων ή της διάθεσής του, την τροποποίηση της δοσολογίας, την προσθήκη αντενδείξεων ή νέων μέτρων προφύλαξης, ενημερώνει αμέσως τον Οργανισμό, τα άλλα κράτη μέλη και το κάτοχο της αδειάς κυκλοφορίας.

2. Σε επείγουσες περιπτώσεις, το εν λόγω κράτος μέλος μπορεί να αναστείλει την άδεια κυκλοφορίας του κτηνιατρικού φαρμάκου, με την προϋπόθεση ότι ο Οργανισμός, η Επιτροπή και τα άλλα κράτη μέλη θα ενημερωθούν το αργότερο την επόμενη εργάσιμη ημέρα.

#### Άρθρο 79

Οποιαδήποτε τροποποίηση κρίνεται αναγκαία για την ενημέρωση των άρθρων 72 έως 78 προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι επιστημονικές και τεχνολογικές εξελίξεις, θεσπίζεται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 89 παράγραφος 2.

#### ΤΙΤΛΟΣ VIII

#### ΕΠΟΠΤΕΙΑ ΚΑΙ ΚΥΡΩΣΕΙΣ

#### Άρθρο 80

1. Η αρμόδια αρχή του οικείου κράτους μέλους βεβαιώνεται, με επανειλημμένες επιθεωρήσεις ότι τηρείται η νομοθεσία περί κτηνιατρικών φαρμάκων.

Οι επιθεωρήσεις αυτές πραγματοποιούνται από όργανα υπαγόμενα στις αρμόδιες αρχές και εντεταλμένα:

- α) να προβαίνουν σε επιθεωρήσεις των εγκαταστάσεων παρασκευής και εμπορίας, καθώς και των εργαστηρίων που είναι επιφορτισμένα από τον δικαιούχο της άδειας παρασκευής να πραγματοποιούν ελέγχους βάσει του άρθρου 24·
- β) να παίρνουν δείγματα·
- γ) να λαμβάνουν γνώση όλων των εγγράφων που σχετίζονται με το αντικείμενο των επιθεωρήσεων, με την επιφύλαξη των διατάξεων που ίσχυαν στα κράτη μέλη μέχρι την 9η Οκτωβρίου 1981 και που περιορίζουν τη δυνατότητα αυτή όσον αφορά την περιγραφή του τρόπου παρασκευής.

2. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν κάθε κατάλληλο μέτρο ώστε οι διαδικασίες παρασκευής ανοσοολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων να είναι πλήρως εγκεκριμένες και να διασφαλίζουν τη συνεχή ποιοτική πιστότητα των παρτίδων.

3. Μετά από κάθε επιθεώρηση που αναφέρεται στην παράγραφο 1, οι υπάλληλοι της αρμόδιας αρχής υποβάλλουν έκθεση όσον αφορά την τήρηση, εκ μέρους του παρασκευαστή, των αρχών και των κατευθυντήριων γραμμών ορθής παρασκευαστικής πρακτικής όπως αυτές καθορίζονται στο άρθρο 51. Το περιεχόμενο των εκδόσεων αυτών κοινοποιείται στον επιθεωρηθέντα παρασκευαστή.

## Άρθρο 81

1. Τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά και, ενδεχόμενα, ο δικαιούχος της άδειας παρασκευής, να αποδεικνύουν την εκτέλεση των διενεργηθέντων ελέγχων στο κτηνιατρικό φάρμακο ή/και στα συστατικά ή στα ενδιάμεσα προϊόντα της παρασκευής, σύμφωνα με τις μεθόδους που ισχύουν για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.

2. Για την εφαρμογή της παραγράφου 1, τα κράτη μέλη μπορούν να απαιτούν από τους κατόχους της άδειας για τη διάθεση ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην αγορά να υποβάλλουν στις αρμόδιες αρχές αντίγραφα όλων των εκθέσεων ελέγχου που έχει υπογράψει το αρμόδιο πρόσωπο, σύμφωνα με το άρθρο 55.

Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων στην αγορά πρέπει να μεριμνά για τη διατήρηση αντιπροσωπευτικών δειγμάτων από κάθε παρτίδα κτηνιατρικών φαρμάκων, σε επαρκή ποσότητα, τουλάχιστον μέχρι την ημερομηνία λήξης, και οφείλει να τα χορηγεί γρήγορα στις αρμόδιες αρχές αν του ζητηθούν.

## Άρθρο 82

1. Όταν ένα κράτος μέλος το θεωρεί αναγκαίο, μπορεί να απαιτεί από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στην αγορά να υποβάλλει προς έλεγχο, σε κρατικό εργαστήριο ή σε εγκεκριμένο από το κράτος μέλος εργαστήριο, δείγματα κάθε παρτίδας του προϊόντος χύμα ή/και του φαρμάκου, πριν από την κυκλοφορία του.

Στην περίπτωση παρτίδας παρασκευασμένης σε άλλο κράτος μέλος, η οποία έχει ελεγχθεί από την αρμόδια αρχή άλλου κράτους μέλους και έχει κηρυχθεί σύμφωνη προς τις εθνικές προδιαγραφές, ένας τέτοιος έλεγχος μπορεί να γίνεται μόνο μετά από εξέταση των εκθέσεων ελέγχου της εν λόγω παρτίδας και αφού ειδοποιηθεί η Επιτροπή, εφόσον βέβαια ο έλεγχος αυτός δικαιολογείται από διαφορές των κτηνιατρικών συνθηκών που επικρατούν στα δύο ενδιαφερόμενα κράτη μέλη.

2. Εκτός από την περίπτωση που η Επιτροπή θα ειδοποιηθεί ότι απαιτείται μεγαλύτερη προθεσμία για την ολοκλήρωση των αναλύσεων, τα κράτη μέλη φροντίζουν ώστε η εξέταση αυτή να έχει ολοκληρωθεί μέσα σε εξήντα ημέρες από την παραλαβή των δειγμάτων. Τα αποτελέσματα της εξέτασης αυτής γνωστοποιούνται στον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας μέσα στην ίδια προθεσμία.

3. Πριν την 1η Ιανουαρίου 1992, τα κράτη μέλη θα γνωστοποιήσουν στην Επιτροπή τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που υποβάλλονται στον επίσημο υποχρεωτικό έλεγχο πριν την κυκλοφορία τους στην αγορά.

## Άρθρο 83

1. Οι αρμόδιες αρχές των κρατών μελών αναστέλλουν ή ανακαλούν την άδεια κυκλοφορίας όταν προκύπτει:

- α) ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι βλαβερό στις συνθήκες χρήσεως που προτείνονται κατά την υποβολή της αιτήσεως χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας ή αργότερα·
  - β) ότι αυτό δεν έχει θεραπευτική δράση στο είδος των ζώων που αποτελεί αντικείμενο θεραπείας·
  - γ) ότι το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωμένη ποιοτική ή ποσοτική σύνθεση·
  - δ) ότι ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής είναι ανεπαρκής ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα, τα οποία προέρχονται από το ζώο που υποβλήθηκε σε θεραπεία, δεν περιέχουν κατάλοιπα που να είναι δυνατόν να παρουσιάζουν κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών·
  - ε) ότι το κτηνιατρικό φάρμακο προσφέρεται προς πώληση για χρήση η οποία απαγορεύεται βάσει άλλων κοινοτικών διατάξεων.
- Εν τούτοις, μέχρις ότου υπάρξει κοινοτική ρύθμιση, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να μη χορηγούν άδεια κυκλοφορίας για κτηνιατρικό φάρμακο, εάν το μέτρο αυτό είναι αναγκαίο για να εξασφαλισθεί η προστασία της δημόσιας υγείας, των καταναλωτών ή η υγεία των ζώων·
- στ) ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στο φάκελο, σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 12, του άρθρου 13 παράγραφος 1 και του άρθρου 27, είναι εσφαλμένες·

- ζ) ότι δεν ενεργήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 81 παράγραφος 1·
- η) ότι δεν τηρήθηκε η υποχρέωση που αναφέρεται στο άρθρο 26 παράγραφος 2.

2. Η άδεια κυκλοφορίας μπορεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί όταν διαπιστώνεται:

- α) ότι οι πληροφορίες που περιέχονται στο φάκελο, βάσει των διατάξεων του άρθρου 12 και του άρθρου 13 παράγραφος 1, δεν τροποποιήθηκαν σύμφωνα με το άρθρο 27 παράγραφοι 1 και 5·
- β) ότι δεν διαβιβάστηκαν στις αρμόδιες αρχές όλα τα νέα στοιχεία που αναφέρονται στο άρθρο 27 παράγραφος 3.

## Άρθρο 84

1. Με την επιφύλαξη των διατάξεων που προβλέπονται στο άρθρο 83, τα κράτη μέλη λαμβάνουν όλα τα κατάλληλα μέτρα ώστε να απαγορεύεται η χορήγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου και το φάρμακο αυτό να αποσύρεται από την αγορά όταν:

- α) προκύπτει ότι το κτηνιατρικό φάρμακο είναι βλαβερό στις συνθήκες χρήσεως που προτείνονται κατά την υποβολή της αιτήσεως χορηγήσεως άδειας κυκλοφορίας ή μεταγενέστερα, βάσει του άρθρου 27 παράγραφος 5·
- β) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει θεραπευτική δράση στα ζώα που αποτελούν αντικείμενο θεραπείας του·
- γ) το κτηνιατρικό φάρμακο δεν έχει τη δηλωμένη ποιοτική και ποσοτική σύνθεση·

- δ) ο συνιστώμενος χρόνος αναμονής είναι ανεπαρκής ώστε να εξασφαλίζεται ότι τα τρόφιμα, τα οποία προέρχονται από το ζώο που έχει υποβληθεί σε θεραπεία δεν περιέχουν κατάλοιπα που είναι δυνατόν να ενέχουν κινδύνους για την υγεία των καταναλωτών·
- ε) δεν διενεργήθηκαν οι έλεγχοι που αναφέρονται στο άρθρο 81 παράγραφος 1 ή δεν τηρήθηκαν άλλοι όροι ή υποχρεώσεις σχετικά με τη χορήγηση της άδειας παρασκευής.

2. Η αρμόδια αρχή μπορεί να περιορίσει την απαγόρευση της διαθήσεως και την απόσυρση από την αγορά μόνο για τις παρτίδες παρασκευής που αποτελούν αντικείμενο αμφισβήτησεως.

#### Άρθρο 85

1. Η αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους αναστέλλει ή ανακαλεί την άδεια παρασκευής για μία κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολό τους όταν δεν πληρούνται πλέον ένας από τους όρους που προβλέπεται στο άρθρο 45.

2. Η αρμόδια αρχή ενός κράτους μέλους, εκτός από τα μέτρα που προβλέπονται στο άρθρο 84, μπορεί είτε να αναστείλει την παρασκευή ή την εισαγωγή κτηνιατρικών φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών, είτε να αναστείλει ή να ανακαλέσει την άδεια παρασκευής για κατηγορία παρασκευασμάτων ή για το σύνολό τους σε περίπτωση μη τήρησης των διατάξεων σχετικά με την παρασκευή ή την εισαγωγή φαρμάκων προελεύσεως τρίτων χωρών.

#### Άρθρο 86

Οι διατάξεις του παρόντος τίτλου εφαρμόζονται στα ομοιοπαθητικά κτηνιατρικά φάρμακα.

#### Άρθρο 87

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα ενδεδειγμένα μέτρα προκειμένου να παροτρύνουν τους κτηνιάτρους και άλλους ενδιαφερόμενους επαγγελματίες να αναφέρουν στις αρμόδιες αρχές κάθε παρενέργεια των κτηνιατρικών φαρμάκων.

### ΤΙΤΛΟΣ IX

#### ΜΟΝΙΜΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

#### Άρθρο 88

Οι τροποποιήσεις οι οποίες είναι αναγκαίες για την προσαρμογή του παραρτήματος I στην τεχνική πρόοδο θεσπίζονται σύμφωνα με τη διαδικασία του άρθρου 89 παράγραφος 2.

#### Άρθρο 89

1. Η Επιτροπή επικουρείται από μόνιμη επιτροπή των κτηνιατρικών φαρμάκων για την προσαρμογή στην τεχνική πρόοδο των οδηγιών που αποβλέπουν στην εξάλειψη των τεχνικών εμποδίων κατά τις συναλλαγές στον τομέα, καλούμενη στο εξής «μόνιμη επιτροπή».

2. Στις περιπτώσεις που γίνεται μεία της παρούσας παραγράφου, εφαρμόζονται τα άρθρα 5 και 7 της απόφασης 1999/468/ΕΚ με την επιφύλαξη των διατάξεων του άρθρου 8 της εν λόγω απόφασης.

Η περίοδος που προβλέπεται στο άρθρο 5 παράγραφος 6 της απόφασης 1999/468/ΕΚ ορίζεται σε τρεις μήνες.

3. Η μόνιμη επιτροπή θεσπίζει τον εσωτερικό κανονισμό της.

### ΤΙΤΛΟΣ X

#### ΓΕΝΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

#### Άρθρο 90

Τα κράτη μέλη λαμβάνουν τα αναγκαία μέτρα ώστε οι οικείες αρμόδιες αρχές να αλληλοενημερώνονται κατάλληλα, ιδίως για να εξασφαλισθεί η τήρηση των προϋποθέσεων που απαιτούνται για τη χορήγηση της άδειας παρασκευής ή της άδειας κυκλοφορίας.

Υστερα από αιτιολογημένη αίτηση, τα κράτη μέλη κοινοποιούν αμέσως στις αρμόδιες αρχές άλλου κράτους μέλους τις εκθέσεις που προβλέπονται στο άρθρο 80 παράγραφος 3. Αν, με βάση τις εκθέσεις αυτές, το κράτος μέλος στο οποίο διαβιβάζεται η έκθεση κρίνει ότι δεν μπορεί να δεχθεί τα συμπεράσματα των αρμόδιων αρχών του κράτους μέλους στο οποίο συνετάγη η έκθεση, ενημερώνει σχετικά τις ενδιαφερόμενες αρμόδιες αρχές εκθέτοντας τους σχετικούς λόγους και μπορεί να ζητήσει συμπληρωματικές πληροφορίες. Τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη προσπαθούν να καταλήξουν σε συμφωνία. Αν είναι αναγκαίο, σε περίπτωση σοβαρής διάστασης απόψεων, ένα από τα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη ενημερώνει την Επιτροπή.

#### Άρθρο 91

1. Κάθε κράτος μέλος λαμβάνει τα κατάλληλα μέτρα ώστε ο οργανισμός να πληροφορείται αμέσως κάθε απόφαση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας, όπως, επίσης, και κάθε απόφαση, μαζί με το αιτιολογικό της αρνήσεως ή ανακλήσεως άδειας κυκλοφορίας, ακυρώσεως αποφάσεως, αρνήσεως ή ανακλήσεως άδειας κυκλοφορίας, απαγορεύσεως διαθήσεως ή αποσύρσεως ενός προϊόντος από την αγορά.

2. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας στην αγορά υποχρεούται να κοινοποιεί αμέσως στα ενδιαφερόμενα κράτη μέλη, κάθε ενέργειά του που αποσκοπεί στην αναστολή της κυκλοφορίας ή την απόσυρση του κτηνιατρικού φαρμάκου από την αγορά, αναφέροντας τους σχετικούς λόγους, εφόσον η ενέργεια αυτή αφορά την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου ή την προστασία της δημόσιας υγείας. Τα κράτη μέλη μεριμνούν για τη σχετική ενημέρωση του οργανισμού.

3. Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι κατάλληλες πληροφορίες σχετικά με τις ενέργειες που αναλαμβάνονται σύμφωνα με τις παραγράφους 1 και 2 και ενδέχεται να επηρεάσουν την προστασία της υγείας σε τρίτες χώρες, να φέρονται αμέσως εις γνώσιν των

αρμόδιων διεθνών οργανισμών, με παράλληλη κοινοποίησή τους στον οργανισμό.

#### Άρθρο 92

Τα κράτη μέλη κοινοποιούν αμοιβαίως όλες τις πληροφορίες που απαιτούνται για τη διασφάλιση της ποιότητας και του αβλαβούς των ομοιοπαθιακών κτηνιατρικών φαρμάκων που παρασκευάζονται και κυκλοφορούν στην Κοινότητα, ιδίως δε εκείνες που αναφέρονται στα άρθρα 90 και 91.

#### Άρθρο 93

1. Εφόσον το ζητήσει ένας παρασκευαστής κτηνιατρικών φαρμάκων ή ένας εξαγωγέας ή οι αρχές μιας τρίτης χώρας εισαγωγής, τα κράτη μέλη πιστοποιούν ότι ο παρασκευαστής αυτός διαθέτει άδεια παρασκευής. Κατά την έκδοση των πιστοποιητικών αυτών, τα κράτη μέλη τηρούν τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

- α) λαμβάνουν υπόψη τις ισχύουσες διοικητικές διατάξεις της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας·
- β) χορηγούν, για τα κτηνιατρικά φάρμακα που προορίζονται για εξαγωγή και τα οποία έχουν ήδη εγκριθεί στο έδαφος τους, την περιληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος, όπως έχει εγκριθεί σύμφωνα με το άρθρο 25 ή, ελλείψει αυτής, ένα ισοδύναμο έγγραφο.

2. Όταν ο παρασκευαστής δεν διαθέτει άδεια κυκλοφορίας, υποβάλλει στις αρμόδιες αρχές, για να μπορέσουν να εκδώσουν το πιστοποιητικό που αναφέρεται στην παράγραφο 1, μια δήλωση με την οποία εξηγεί τους λόγους για τους οποίους δεν διαθέτει την άδεια αυτή.

#### Άρθρο 94

Κάθε απόφαση των αρμόδιων αρχών των κρατών μελών που αναφέρεται στην παρούσα οδηγία δεν δύναται να ληφθεί παρά μόνο για τους λόγους που απαριθμούνται στην παρούσα οδηγία και πρέπει να αιτιολογείται επακριβώς.

Κοινοποιείται στον ενδιαφερόμενο, με την αναφορά των ενδίκων μέσων που προβλέπονται από την ισχύουσα νομοθεσία και της προθεσμίας μέσα στην οποία μπορούν να ασκηθούν.

Κάθε κράτος μέλος δημοσιεύει στην Επίσημη Εφημερίδα του τις άδειες κυκλοφορίας και τις αποφάσεις ανάκλησής τους.

#### Άρθρο 95

Τα κράτη μέλη δεν επιτρέπουν την παρασκευή τροφίμων προοριζόμενων για ανθρώπους από ζώα που έχουν υποστεί φαρμακευτικές δοκιμές, εκτός αν έχουν οριστεί από την Κοινότητα ανώτατα όρια καταλοίπων σύμφωνα με τον κανονισμό (ΕΟΚ) αριθ. 2377/90 και έχει θεσπιστεί κατάλληλο χρονικό διάστημα αναμονής προκειμένου να εξασφαλιστεί η τήρηση αυτών των ανώτατων ορίων καταλοίπων στα τρόφιμα.

#### ΤΙΤΛΟΣ XI

#### ΤΕΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΞΕΙΣ

#### Άρθρο 96

Οι οδηγίες 81/851/ΕΟΚ, 81/852/ΕΟΚ, 90/677/ΕΟΚ και 92/74/ΕΟΚ, όπως τροποποιήθηκαν από τις οδηγίες που εμφανίζονται στο παράρτημα II, καταργούνται, υπό την επιφύλαξη των υποχρεώσεων των κρατών μελών σχετικά με τις προθεσμίες μεταφοράς τους στο εθνικό δίκαιο που εμφανίζονται στο παράρτημα II, μέρος Β.

Οι παραπομπές στις καταργηθείσες οδηγίες θεωρούνται ότι γίνονται στην παρούσα οδηγία και πρέπει να διαβάζονται σύμφωνα με τους πίνακες αντιστοιχίας που εμφανίζονται στο παράρτημα III.

#### Άρθρο 97

Η παρούσα οδηγία αρχίζει να ισχύει την εικοστή ημέρα από τη δημοσίευσή της στην *Επίσημη Εφημερίδα των Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων*.

#### Άρθρο 98

Η παρούσα οδηγία απευθύνεται στα κράτη μέλη.

Έγινε στις Βρυξέλλες, 6 Νοεμβρίου 2001.

Για το Ευρωπαϊκό Κοινοβούλιο

Η πρόεδρος

N. FONTAINE

Για το Συμβούλιο

Ο Πρόεδρος

D. REYNERS

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

**ΑΝΑΛΥΤΙΚΑ ΠΡΟΤΥΠΑ ΚΑΙ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ, ΦΑΡΜΑΚΟΤΟΞΙΚΟΛΟΓΙΚΑ, ΠΡΟΚΛΙΝΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΩΝ ΚΤΗΝΙΑΤΡΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 και το άρθρο 13 παράγραφος 1 υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του παρόντος παραρτήματος και αφού ληφθούν υπόψη οι οδηγίες που αναφέρονται ως «Οδηγίες στους υποβάλλοντες αίτηση για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικά φάρμακα στα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Κοινότητας» και δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα, τόμος V: Κτηνιατρικά φάρμακα.

Κατά τη σύνταξη του φακέλου της αιτήσεως για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, οι αιτούντες λαμβάνουν υπόψη τις κοινοτικές κατευθυντήριες γραμμές που αφορούν την ποιότητα, την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των κτηνιατρικών φαρμάκων και που δημοσιεύθηκαν από την Επιτροπή στους κανόνες που διέπουν τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Κοινότητα.

Στην αίτηση περιλαμβάνεται κάθε πληροφορία που έχει σχέση με την αξιολόγηση του εξεταζόμενου φαρμάκου, είτε αυτή είναι ευνοϊκή, είτε είναι δυσμενής για το προϊόν. Ιδιαίτερα, παρέχεται κάθε λεπτομέρεια σχετική με οποιοδήποτε έλεγχο ή δοκιμασία του κτηνιατρικού φαρμάκου που δεν έχει ολοκληρωθεί ή που εγκαταλείφθηκε. Επιπλέον, μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας, κάθε πληροφορία που σχετίζεται με την εκτίμηση της σχέσεως ωφέλειας προς κίνδυνο και που δεν περιλαμβάνεται στην αρχική αίτηση, κοινοποιείται αμέσως στην αρμόδια αρχή.

Τα κράτη μέλη διασφαλίζουν ώστε οποιοδήποτε πείραμα σε ζώα να διεξάγεται σύμφωνα με την οδηγία 86/609/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 24ης Νοεμβρίου 1986 για την προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών σχετικά με την προστασία των ζώων που χρησιμοποιούνται για πειραματικούς και άλλους επιστημονικούς σκοπούς <sup>(1)</sup>.

Οι διατάξεις του τμήματος I του παρόντος παραρτήματος εφαρμόζονται σε κτηνιατρικά φάρμακα εκτός από ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

Οι διατάξεις του τμήματος II του παρόντος παραρτήματος εφαρμόζονται σε ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

## ΤΙΤΛΟΣ Ι

**Απαιτήσεις για κτηνιατρικά φάρμακα εκτός από ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα**

## ΜΕΡΟΣ 1

**Περίληψη του φακέλου**

## Α. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ

Η ταυτότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου που αποτελεί αντικείμενο της αιτήσεως δίνεται με την ονομασία του και την ονομασία της ή των δραστικών ουσιών του μαζί με την δοσολογία και φαρμακευτική μορφή, τη μέθοδο και οδό χορήγησης και με περιγραφή της τελικής παρουσίας για πώληση του φαρμάκου.

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των παρασκευαστών και των τόπων όπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια κατασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών της ή των δραστικών ουσιών) και, κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, κατά περίπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλεται και έγγραφο που αποδεικνύει ότι ο κατασκευαστής έχει την άδεια να παράγει τα σχετικά κτηνιατρικά φάρμακα, όπως ορίζεται στο άρθρο 44, μαζί με κατάλογο των χωρών όπου έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14, όπως εγκρίθηκαν από τα κράτη μέλη, και κατάλογο των χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

## Β. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μία περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14.

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 358 της 18.12.1986, σ. 1.

Επιπλέον, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του κτηνιατρικού φαρμάκου μαζί με φύλλο οδηγιών χρήσεως όπου απαιτείται.

#### Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφοι 2 και 3, πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνώμωνων για την τεκμηρίωση από πλευράς αναλύσεως, την φαρμακοτοξικολογική τεκμηρίωση, την τεκμηρίωση σχετικά με τα κατάλοιπα και την κλινική τεκμηρίωση.

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

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

Κάθε έκθεση συντάσσεται από πρόσωπο με τα κατάλληλα προσόντα και εμπειρία. Φέρει ημερομηνία και την υπογραφή του εμπειρογνώμονα και συνοδεύεται από σύντομα ενημερωτικά στοιχεία σχετικά με τις σπουδές, την εκπαίδευση και την επαγγελματική εμπειρία του εμπειρογνώμονα. Δηλώνεται επίσης και η επαγγελματική σχέση του εμπειρογνώμονα με τον αιτούντα.

#### ΜΕΡΟΣ 2

#### **Αναλυτικοί (φυσικοχημικοί, βιολογικοί ή μικροβιολογικοί) ελέγχοι των κτηνιατρικών φαρμάκων εκτός των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων**

Όλες οι αναλυτικές μέθοδοι ελέγχου που προτείνονται πρέπει να είναι προσαρμοσμένες στα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα και να είναι αποδεδειγμένης εγκυρότητας. Πρέπει επίσης να καταδίδονται τα αποτελέσματα των μελετών αξιολόγησης των μεθόδων αυτών.

Οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται όσο λεπτομερώς απαιτείται ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμόδιων αρχών· κάθε τυχόν χρησιμοποιούμενη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν, και από κάποιο σχήμα. Η σύνθεση των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται κατά τους ελέγχους πρέπει να συνοδεύεται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής τους. Σε περίπτωση που οι μέθοδοι ελέγχου περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με επακριβή παραπομπή στη σχετική φαρμακοποιία.

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

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

##### 1. Ποιοτική σύνθεση

Ως «ποιοτική σύνθεση» όλων των συστατικών του φαρμάκου νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:

- της ή των δραστικών ουσιών,
- του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των χρωστικών, συντηρητικών, τεχνολογικών βοηθημάτων, σταθεροποιητών, πυκνωτικών μέσων, γαλακτωματοποιητών, βελτιωτικών γεύσεως, αρωματικών ουσιών, κ.λπ.,
- των στοιχείων του εξωτερικού περιβλήματος των φαρμάκων όπως κάψουλες, κάψουλες ζελατίνης, κ.λπ., που προορίζονται για κατάποση ή με οποιοδήποτε άλλο τρόπο για χορήγηση στα ζώα.

Τα στοιχεία αυτά συμπληρώνονται με κάθε χρήσιμη πληροφορία για τον περιέκτη και, ενδεχομένως, για τον τρόπο κλεισίματός του, όπως επίσης και με λεπτομέρειες για τα εξαρτήματα με τα οποία χρησιμοποιείται ή χορηγείται το φάρμακο και τα οποία παραδίδονται μαζί με αυτό.

##### 2. Ως «συνήθεις όροι» χαρακτηρισμού των συστατικών των κτηνιατρικών φαρμάκων νοούνται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο γ):

- για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή, αν δεν περιλαμβάνονται σ' αυτήν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος που υπάρχει ως επικεφαλίδα στη σχετική μονογραφία με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποιία,

- για τις άλλες ουσίες, η κοινή διεθνής ονομασία που υποδεικνύεται από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν κοινή διεθνή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μία δήλωση του πως και από τι παρασκευάστηκαν συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό E που τους έχει δοθεί με την οδηγία 78/25/ΕΟΚ του Συμβουλίου της 12ης Δεκεμβρίου 1977 περί προσεγγίσεως των νομοθεσιών των κρατών μελών σχετικά με τις ουσίες που μπορούν να προστεθούν στα φάρμακα για το χρωματισμό τους <sup>(1)</sup>.

### 3. Ποσοτική σύσταση

- 3.1. Για την παροχή «ποσοτικών στοιχείων» για τις δραστικές ουσίες των φαρμάκων πρέπει, ανάλογα με τη φαρμακευτική μορφή, να προσδιορίζεται για κάθε δραστική ουσία, η μάζα ή ο αριθμός των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας είτε ανά μονάδα δόσεως είτε ανά μονάδα βάρους ή όγκου.

Οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας χρησιμοποιούνται για ουσίες που δεν μπορούν να καθορισθούν χημικώς. Όταν από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας έχει καθορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή και χρησιμοποιείται. Όταν δεν έχει καθορισθεί διεθνής μονάδα, οι μονάδες βιολογικής δραστηριότητας εκφράζονται έτσι ώστε να μην μπορεί να υπάρξει αμφισβήτηση ως προς τη δραστηριότητα της ουσίας.

Όποτε είναι δυνατόν, δηλώνεται η βιολογική δραστηριότητα ανά μονάδα μάζας ή όγκου.

Οι πληροφορίες αυτές συμπληρώνονται:

- για ενέσιμα παρασκευάσματα, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά περιέκτη μιας δόσεως, λαμβανομένου υπόψη του χρησιμοποιήσιμου όγκου του προϊόντος, μετά από ανασύσταση, κατά περίπτωση,
  - για τα φάρμακα που χορηγούνται σε σταγόνες, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας που περιέχεται σε αριθμό σταγόνων που αντιστοιχούν σε 1 ml ή 1 g του παρασκευάσματος,
  - για τα σιρόπια, τα γαλακτώματα, τα κοκκώδη παρασκευάσματα και άλλες φαρμακευτικές μορφές που πρέπει να χορηγούνται σε μετρούμενες ποσότητες, από τη μάζα ή τις μονάδες βιολογικής δραστηριότητας κάθε δραστικής ουσίας ανά μετρούμενη ποσότητα.
- 3.2. Οι δραστικές ουσίες που είναι με τη μορφή ενώσεων ή παραγώγων προσδιορίζονται ποσοτικώς με την ολική τους μάζα και, αν χρειάζεται ή είναι σκόπιμο, με τη μάζα του ή των δραστικών τμημάτων του μορίου.
- 3.3. Για τα φάρμακα που περιέχουν δραστική ουσία που αποτελεί αντικείμενο αιτήσεως για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας για πρώτη φορά σε κάποιο από τα κράτη μέλη, η δήλωση της ποσότητας μιας δραστικής ουσίας που είναι άλας ή ένυδρη ουσία εκφράζεται συστηματικά με τη μάζα του δραστικού τμήματος ή τμημάτων του μορίου. Κατόπιν η ποσοτική σύνθεση όλων των εγκρινόμενων φαρμάκων στα κράτη μέλη εκφράζεται με τον ίδιο τρόπο για την ίδια δραστική ουσία.

### 4. Φαρμακευτική ανάπτυξη

Η επιλογή της συνθέσεως, των συστατικών και του περιέκτη όπως και ο επιδιωκόμενος ρόλος των εκδόχων στο τελικό προϊόν πρέπει να εξηγούνται και αιτιολογούνται με επιστημονικά δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική ανάπτυξη. Τυχόν δοσολογικές υπερβάσεις κατά την παραγωγή πρέπει να επισημαίνονται και να δικαιολογούνται.

#### B. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΤΡΟΠΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ), διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται μία ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιούμενων εργασιών.

Για το λόγο αυτό, αυτή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- αναφορά των διάφορων σταδίων παρασκευής, έτσι ώστε να μπορεί να γίνει μία εκτίμηση του αν οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της φαρμακευτικής μορφής μπορεί να έχουν προκαλέσει κάποια δυσμενή αλλαγή στα συστατικά,
- στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, πλήρεις λεπτομέρειες ως προς τα μέτρα που λαμβάνονται για να εξασφαλισθεί η ομοιογένεια του τελικού προϊόντος,
- τη σύνθεση μιας πραγματικής παρτίδας παραγωγής, με ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών, αν και οι ποσότητες των εκδόχων μπορούν να δηλώνονται κατά προσέγγιση στο βαθμό που αυτό επιβάλλεται από τη φαρμακευτική μορφή· πρέπει επίσης να αναφέρεται οποιαδήποτε ουσία που εξαφανίζεται κατά την πορεία της παρασκευής όπως επίσης να επισημαίνεται και να αιτιολογείται κάθε τυχόν υπέρβαση δοσολογίας,

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 11 της 14.1.1978, σ. 18· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την πράξη προσχώρησης του 1985.

- αναφορά των σταδίων παραγωγής κατά τη διάρκεια των οποίων διενεργείται δειγματοληψία για τη διενέργεια ελέγχων κατά τη διάρκεια της παραγωγής, εφόσον αυτό, από τα υπόλοιπα στοιχεία του φακέλου, φαίνεται να είναι αναγκαία για τον έλεγχο ποιότητας του τελικού προϊόντος,
- πειραματικές μελέτες ως προς την εγκυρότητα της παραγωγικής μεθόδου, εφόσον πρόκειται για μέθοδο παραγωγής που δεν είναι τυποποιημένη ή εφόσον αυτό κρίνεται ως βασικό λόγω του προϊόντος,
- στην περίπτωση στείων προϊόντων, λεπτομέρειες για τις χρησιμοποιούμενες μεθόδους αποστείρωσης ή/και αντισηπτικές διαδικασίες.

#### Γ. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΩΝ ΠΡΩΤΩΝ ΥΛΩΝ

1. Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως «πρώτες ύλες» νοούνται όλα τα συστατικά του φαρμάκου και, εφόσον χρειάζεται, του περιέκτη του, όπως αναφέρεται στο τμήμα Α. σημείο 1 ανωτέρω.

Στην περίπτωση:

- δραστικής ουσίας που δεν περιλαμβάνεται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους,

ή

- δραστικής ουσίας που περιλαμβάνεται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους αλλά παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμείξεις που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποίας και επομένως η μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού του ελέγχου,

και το οποίο παρασκευάζεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να κανονίζει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παραγωγής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής και η μέθοδος διαπίστωσης της εγκυρότητας της μεθόδου να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας. Στην περίπτωση αυτή, ο παραγωγός πρέπει εντούτοις να παρέχει στον αιτούντα όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία ώστε ο αιτών να αναλάβει την ευθύνη για το φάρμακο. Ο παραγωγός πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτούντα ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη μέθοδο παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Για μια τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα στοιχεία και τα έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία θ) και ι) και με το άρθρο 13 παράγραφος 1 περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των ελέγχων, συμπεριλαμβανομένων των αναλύσεων παρτίδων ιδίως για τις δραστικές ουσίες, ως προς τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιούμενων συστατικών. Υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις.

##### 1.1. Πρώτες ύλες εγγεγραμμένες στις φαρμακοποιίες

Οι μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας έχουν εφαρμογή σε όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται σε αυτή.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος μπορεί να απαιτεί την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποίας για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην επικράτειά του.

Τα συστατικά που πληρούν τις απαιτήσεις της ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή της φαρμακοποίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο η). Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί με λεπτομερή παραπομπή στην υπόψη φαρμακοποία.

Εντούτοις, όταν μία πρώτη ύλη εγγεγραμμένη στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους έχει παραχθεί με μέθοδο που μπορεί να αφήνει προσμείξεις που δεν ελέγχονται στη μονογραφία της φαρμακοποίας, τότε οι προσμείξεις αυτές πρέπει να επισημαίνονται και να δηλώνεται το μέγιστο ανεκτό όριό τους ενώ θα πρέπει να περιγράφεται και κατάλληλη μέθοδος αναλύσεως.

Οι χρωστικές ουσίες πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, πρέπει να δηλώνονται οι έλεγχοι ρουτίνας που εκτελούνται σε κάθε παρτίδα πρώτων υλών. Εάν χρησιμοποιούνται έλεγχοι διαφορετικοί από εκείνους που αναφέρονται στη φαρμακοποία, τότε πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι οι πρώτες ύλες πληρούν τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποίας αυτής.

Στις περιπτώσεις όπου κάποια προδιαγραφή που περιέχεται σε μονογραφία της Ευρωπαϊκής φαρμακοποίας ή στην εθνική φαρμακοποία ενός κράτους μέλους ενδέχεται να είναι ανεπαρκής για τη διασφάλιση της ποιότητας της ουσίας, οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν καταλληλότερες προδιαγραφές από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας.

Οι αρμόδιες αρχές ενημερώνουν γι' αυτό τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την υπόψη φαρμακοποία. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος παρέχει στις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποία κάθε σχετική πληροφορία για την υποτιθέμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες εφαρμοσθείσες προδιαγραφές.

Σε περίπτωση που μία πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία ούτε στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον απαιτείται, από κείμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων ελέγχου που περιέχονται στη μονογραφία και, κατά περίπτωση, από σχετική μετάφραση.

### 1.2. Πρώτες ύλες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποία

Συστατικά που δεν περιλαμβάνονται σε καμία φαρμακοποία περιγράφονται με τη μορφή μονογραφίας που ανταποκρίνεται στους ακόλουθους τίτλους:

- α) η ονομασία της ουσίας, σύμφωνη με τις απαιτήσεις του τμήματος Α σημείου 2 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα·
- β) ο ορισμός της ουσίας, διατυπωμένος κατά τρόπο ανάλογο με εκείνο που χρησιμοποιείται στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποία, συνοδεύεται από τυχόν αναγκαίες επεξηγηματικές πληροφορίες, ιδιαίτερα όσον αφορά τη μοριακή δομή, εφόσον χρειάζεται, ενώ πρέπει να συνοδεύεται με κατάλληλη περιγραφή της μεθόδου συνθέσεως. Προκειμένου για ουσίες που μπορούν να περιγραφούν μόνο με τη μέθοδο παρασκευής τους, η περιγραφή πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερής ώστε να χαρακτηρίζει μία ουσία η οποία να είναι σταθερή τόσο ως προς τη σύστασή της όσο και ως προς τις δράσεις της·
- γ) οι μέθοδοι καθορισμού της ταυτοποίησης μπορούν να περιγράφονται με τη μορφή πλήρων τεχνικών όπως αυτές χρησιμοποιούνται για την παραγωγή της ουσίας και με τη μορφή ελέγχων που πρέπει να διενεργούνται εν είδει ρουτίνας·
- δ) οι έλεγχοι καθαρότητας περιγράφονται σε συνάρτηση με το σύνολο των προβλεπόμενων προσμειξών, ιδίως εκείνων που μπορεί να έχουν κάποιο επιβλαβές αποτέλεσμα και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων που, λαμβανομένου υπόψη του φαρμακευτικού συνδυασμού των ουσιών που αποτελούν αντικείμενο της αιτήσεως, θα μπορούσαν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμάκου ή να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων·
- ε) ως προς τις σύνθετες ουσίες φυτικής ή ζωικής προελεύσεως, πρέπει να γίνεται διάκριση μεταξύ της περιπτώσεως εκείνης στην οποία οι πολλαπλές φαρμακολογικές δράσεις καθιστούν αναγκαίο το χημικό, φυσικό ή βιολογικό έλεγχο των κύριων συστατικών και της περιπτώσεως εκείνης ουσιών που περιέχουν μία ή περισσότερες δραστικές ομάδες με παρόμοια δραστικότητα, για τις οποίες μπορεί να γίνει αποδεκτή μία γενική μέθοδος δόσολογίας·
- στ) όταν χρησιμοποιούνται ύλες ζωικής προελεύσεως, πρέπει να περιγράφονται μέτρα προοριζόμενα να διασφαλίζουν την απουσία παθογόνων ενδεχομένων παραγόντων·
- ζ) παρέχονται οι τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά την αποθήκευση της πρώτης ύλης και, αν είναι αναγκαίο, η μέγιστη περίοδος αποθήκευσης πριν από τον επανέλεγχο.

### 1.3. Φυσικοχημικά χαρακτηριστικά που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα

Οι παρακάτω πληροφορίες για δραστικές ουσίες περιλαμβανόμενα ή μη στις φαρμακοποιίες παρέχονται ως μέρος της γενικής περιγραφής των δραστικών ουσιών αν η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου εξαρτάται από αυτές:

- κρυσταλλική μορφή και συντελεστές διαλυτότητας,
- μέγεθος σωματιδίων, κατά περίπτωση μετά από κωνιοποίηση,
- κατάσταση από πλευράς ενυδατώσεως,
- συντελεστής κατανομής ελαίου/νερού <sup>(1)</sup>.

Οι πρώτες τρεις περιπτώσεις δεν έχουν εφαρμογή σε ουσίες που χρησιμοποιούνται αποκλειστικά σε διάλυμα.

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

Η περιγραφή των πρώτων υλών περιλαμβάνει τα στάδια παραγωγής, τις διαδικασίες καθαρισμού/αδρανισμού με στοιχεία για την εγκυρότητά τους και όλες τις διαδικασίες ελέγχου κατά τη διάρκεια της παραγωγής που προορίζονται να εξασφαλίσουν την ποιότητα, ασφάλεια και ομογένεια μεταξύ των παρτίδων του τελικού προϊόντος.

#### 2.1. Όταν χρησιμοποιούνται τράπεζες κυττάρων, πρέπει να καταδεικνύεται ότι τα χαρακτηριστικά των κυττάρων παραμένου αναλλοίωτα κατά την παραγωγή όσο και μετέπειτα.

<sup>(1)</sup> Οι αρμόδιες αρχές μπορούν να ζητήσουν επίσης και τις τιμές pK/pH αν κρίνουν ότι η πληροφορία αυτή είναι ουσιώδης.

- 2.2. Σπόροι, τράπεζες κυττάρων, αίμα ή ορός, καθώς και άλλα υλικά βιολογικής προελεύσεως, και όπου είναι δυνατόν, τα αρχικά υλικά από τα οποία προέρχονται εξετάζονται για τυχόν επείσاکτους παράγοντες.

Αν η παρουσία ενδεχομένως παθογόνων επείσاکτων παραγόντων είναι αναπόφευκτη, το υλικό χρησιμοποιείται μόνο αν με την περαιτέρω κατεργασία εξασφαλίζεται η απομάκρυνση ή/και αδρανοποίησή τους και αυτό είναι επιβεβαιωμένο με έγκυρο τρόπο.

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

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

#### Ε. ΕΛΕΓΧΟΙ ΚΑΤΑ ΤΑ ΕΝΔΙΑΜΕΣΑ ΣΤΑΔΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΙΚΗΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία η) και κ) και με το άρθρο 13 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τους ελέγχους που μπορεί να διενεργούνται σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας, με σκοπό να διασφαλισθεί η ομοιομορφία των τεχνικών χαρακτηριστικών και της παραγωγικής διαδικασίας.

Οι έλεγχοι αυτοί είναι βασικοί για να ελέγχεται η συμφωνία του φαρμάκου με τη δεδομένη σύνθεση όταν, κατ' εξαίρεση, ο αιτών προτείνει αναλυτική μέθοδο για τον έλεγχο του τελικού προϊόντος η οποία δεν περιλαμβάνει ποσοτικό προσδιορισμό για όλες τις δραστικές ουσίες (ή για όλα τα έκδοχα που υπόκεινται στις ίδιες απαιτήσεις με εκείνες των δραστικών ουσιών).

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

#### ΣΤ. ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΟ ΤΕΛΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ

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 ή/και αποστειρωτικών διεργασιών ή, στην περίπτωση συνεχούς παραγωγής, όλες οι μονάδες που έχουν παρασκευασθεί σε μία δεδομένη χρονική περίοδο.

Στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας παρατίθενται όλοι οι έλεγχοι που διενεργούνται σε συνήθη βάση σε κάθε παρτίδα τελικού προϊόντος. Για τους ελέγχους που δεν αποτελούν ελέγχους ρουτίνας δηλώνεται η συχνότητα διενέργειάς τους. Δηλώνονται επίσης τα χρονικά όρια απελευθέρωσης της παρτίδας.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία θ) και ι) και με το άρθρο 13 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τους ελέγχους στο τελικό προϊόν κατά την απελευθέρωσή του. Τα στοιχεία αυτά υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Για όλα τα προϊόντα που ορίζονται σε αυτές, έχουν εφαρμογή οι διατάξεις των γενικών μονογραφιών της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή, εφόσον δεν υπάρχουν, της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους.

Αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχων και όρια διάφορα από εκείνα που αναφέρονται στις γενικές μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή, εφόσον δεν υπάρχουν, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι, αν το τελικό προϊόν εξετάζοταν σύμφωνα με τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της υπόψη φαρμακοποιίας για τη συγκεκριμένη φαρμακευτική μορφή.

#### 1.1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Μεταξύ των ελέγχων για το τελικό προϊόν περιλαμβάνονται πάντοτε και ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών ενός προϊόντος. Οι έλεγχοι αυτοί, όποτε εφαρμόζονται, πρέπει να συνδέουν τον έλεγχο των μέσων μαζών και των μέγιστων αποκλίσεων, τους μικροβιολογικούς μηχανικούς ή φυσικούς ελέγχους, τα οργανοληπτικά χαρακτηριστικά, τα φυσικά χαρακτηριστικά όπως η πυκνότητα, το pH, το δείκτη διαθλάσεως, κ.λπ. Σε κάθε συγκεκριμένη περίπτωση και για καθένα από τα χαρακτηριστικά αυτά, πρέπει να καθορίζονται από τον αιτούντα πρότυπα και όρια ανοχής.

Οι πειραματικές συνθήκες, κατά περίπτωση, οι χρησιμοποιούμενες συσκευές και τα πρότυπα περιγράφονται λεπτομερώς εφόσον δεν αναφέρονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ή στην εθνική φαρμακοποιία των κρατών μελών· το ίδιο ισχύει και στις περιπτώσεις όπου δεν έχουν εφαρμογή οι μέθοδοι που καθορίζονται από τις φαρμακοποιίες αυτές.

Περαιτέρω, οι στερεές φαρμακευτικές μορφές που χορηγούνται από το στόμα υποβάλλονται σε μελέτες *in vitro* ως προς την απελευθέρωση και το ρυθμό διαλυτοποίησής τους ή των δραστικών ουσιών· οι μελέτες αυτές γίνονται επίσης και σε περιπτώσεις όπου η χορήγηση γίνεται με διαφορετικό τρόπο εφόσον κριθεί αναγκαίο από τις αρμόδιες αρχές του ενδιαφερόμενου κράτους μέλους.

#### 1.2. Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός του ή των δραστικών ουσιών

Η ταυτοποίηση και ο ποσοτικός προσδιορισμός της ή των δραστικών ουσιών διενεργούνται, είτε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα από την παρτίδα παραγωγής, είτε σε ένα αριθμό μονάδων δόσεως που αναλύονται ξεχωριστά.

Εκτός κι αν υφίσταται επαρκής αιτιολόγηση, η μέγιστη ανεκτή απόκλιση ως προς την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία είναι  $\pm 5\%$  κατά τη στιγμή της παραγωγής.

Ο παραγωγός, με βάση τους ελέγχους σταθερότητας, πρέπει να προτείνει και να δικαιολογεί τα μέγιστα ανεκτά όρια ως προς την περιεκτικότητα του τελικού προϊόντος σε δραστική ουσία μέχρι το τέλος της περιόδου του χρόνου ζωής που προτείνεται.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις, ιδιαίτερα πολύπλοκων μειγμάτων, στις οποίες ο ποσοτικός προσδιορισμός των δραστικών ουσιών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους και της ύπαρξής τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε λεπτές έρευνες που δύσκολα εφαρμόζονται σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός μιας ή περισσότερων δραστικών ουσιών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραληφθεί, με τη ρητή προϋπόθεση ότι διενεργούνται τέτοιοι προσδιορισμοί σε ενδιάμεσα στάδια της παραγωγικής διαδικασίας. Η παρέκκλιση αυτή δεν μπορεί να επεκταθεί στο χαρακτηρισμό των συγκεκριμένων ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική συμπληρώνεται στην περίπτωση αυτή με μία μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως που δίνει τη δυνατότητα στην αρμόδια αρχή να ελέγχει τη συμφωνία του φαρμάκου προς τις προδιαγραφές, αφού αυτό έχει διατεθεί στην αγορά.

Όταν οι φυσικοχημικές μέθοδοι είναι ανεπαρκείς για την παροχή επαρκών πληροφοριών για την ποιότητα του προϊόντος, τότε είναι αναγκαία η διενέργεια μιας *in vivo* ή *in vitro* βιολογικής δοκιμασίας. Όταν είναι δυνατόν, η δοκιμασία αυτή περιλαμβάνει υλικά αναφοράς και στατιστική ανάλυση που επιτρέπει τον υπολογισμό των ορίων εμπιστοσύνης. Όταν οι δοκιμασίες αυτές δεν μπορούν να εκτελεστούν στο τελικό προϊόν, αυτές μπορούν να γίνουν σε ένα ενδιάμεσο στάδιο, όσο το δυνατόν προς το τέλος της παραγωγικής διαδικασίας.

Όταν, σύμφωνα με τα στοιχεία που παρέχονται στο τμήμα Β, διαφαίνεται ότι κατά την παρασκευή του φαρμάκου εφαρμόζεται δοσολογική υπέρβαση σε μία δραστική ουσία, η περιγραφή των μεθόδων ελέγχου του τελικού προϊόντος περιλαμβάνει, αν είναι δυνατόν, μία χημική και, αν απαιτείται, μία τοξικοφαρμακολογική μελέτη των αλλαγών που υπέστη η ουσία αυτή και, ενδεχομένως, ταυτοποίηση ή/και ποσοτικό προσδιορισμό των προϊόντων αποσυνθέσεως.

#### 1.3. Ποιοτικός και ποσοτικός προσδιορισμός των συστατικών των εκδόχων

Εφόσον αυτό είναι αναγκαίο, το ή τα συστατικά του εκδόχου υποβάλλονται, τουλάχιστον, σε ποιοτικό έλεγχο.

Η διαδικασία του ελέγχου που προτείνεται για τη ταυτοποίηση των χρωστικών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επιβεβαίωσης ότι αυτές περιλαμβάνονται στο παράρτημα της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

Όσον αφορά τα συντηρητικά είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο και κατώτατο όριο τους ενώ για τα υπόλοιπα συστατικά των συστατικών των εκδόχων που μπορούν να επιδράσουν δυσμενώς στις λειτουργίες του οργανισμού είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο όριο τους· επίσης είναι υποχρεωτική η διενέργεια ελέγχου ως προς το ανώτατο και κατώτατο όριο για κάθε έκδοχο που μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα μιας δραστικής ουσίας, εκτός κι αν η βιοδιαθεσιμότητα διασφαλίζεται από άλλους ενδεδειγμένους ελέγχους.

#### 1.4. Έλεγχος ασφαλείας

Εκτός από τους τοξικοφαρμακολογικούς ελέγχους που υποβάλλονται με την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, στο φάκελο αναλύσεων περιλαμβάνονται και έλεγχοι ασφαλείας, όπως έλεγχος στεριότητας, βακτηριακής ενδοτοξίνης, πυρογεννητικότητας και τοπικής ανοχής σε ζώα, εφόσον οι έλεγχοι αυτοί πρέπει να εκτελούνται ως έλεγχοι ρουτίνας για τον έλεγχο της ποιότητας του προϊόντος.

### Z. ΕΛΕΓΧΟΙ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία στ) και θ), υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Πρέπει να δίνεται περιγραφή των μελετών με τις οποίες προσδιορίστηκαν ο χρόνος ζωής, οι προτεινόμενες συνθήκες διατήρησής τους και οι προδιαγραφές στο τέλος του χρόνου ζωής που προτείνονται από τον αιτούντα.

Στην περίπτωση φαρμακικών μειγμάτων ζωοτροφών, πρέπει να δίνονται επίσης πληροφορίες για το χρόνο ζωής των ζωοτροφών που παρασκευάζονται με τα προμείγματα αυτά, σύμφωνα με τις παρεχόμενες οδηγίες χρήσεως.

Όταν ένα τελικό προϊόν πρέπει να ανασυσταθεί πριν να χορηγηθεί, πρέπει να παρέχονται στοιχεία για τον προτεινόμενο χρόνο ζωής του ανασυστημένου προϊόντος, υποστηριζόμενα και από σχετικά δεδομένα σταθερότητας.

Στην περίπτωση φιαλιδίων πολλών δόσεων, πρέπει να υποβάλλονται στοιχεία ως προς τη σταθερότητα που να δικαιολογούν το χρόνο ζωής του φαρμάκου που παραμένει στο φιαλίδιο μετά το άνοιγμα.

Όταν ένα τελικό προϊόν ενδέχεται να δημιουργήσει προϊόντα αποσυνθέσεως, ο αιτών πρέπει να τα δηλώνει και να υποδεικνύει μεθόδους χαρακτηρισμού και μεθόδους ελέγχου.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο ζωής στις συνιστώμενες συνθήκες διατήρησης και τις προδιαγραφές του τελικού προϊόντος στο τέλος του χρόνου ζωής του τελικού προϊόντος κάτω από τις συνιστώμενες αυτές συνθήκες διατήρησης.

Πρέπει να υποδεικνύεται το μέγιστο ανεκτό επίπεδο προϊόντων αποσυνθέσεως στο τέλος του χρόνου ζωής.

Οποτεδήποτε θεωρείται ως υπαρκτός ο κίνδυνος αλληλεπιδράσεως μεταξύ προϊόντος και περιέκτη, υποβάλλεται μελέτη σχετική με την αλληλεπίδραση προϊόντος και περιέκτη, ιδιαίτερα δε αν πρόκειται για ενέσιμα προϊόντα ή αερολύματα εσωτερικής χρήσεως.

### ΜΕΡΟΣ 3

#### Δοκιμασίες για την ασφάλεια και τα κατάλοιπα

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο κ) και το άρθρο 13 παράγραφος 1, υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις.

Τα κράτη μέλη μεριμνούν ώστε οι δοκιμές να διενεργούνται σύμφωνα με τις διατάξεις περί ορθής εργαστηριακής πρακτικής που θεσπίζονται από την οδηγία 87/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 18ης Δεκεμβρίου 1986, 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 χημικών ουσιών <sup>(1)</sup> και την οδηγία 88/320/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 9ης Ιουνίου 1988, για την επιθεώρηση και τον έλεγχο της ορθής εργαστηριακής πρακτικής (ΟΕΠ) <sup>(2)</sup>.

#### A. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΕΙΑ

##### Κεφάλαιο I

##### Εκτέλεση των δοκιμασιών

#### 1. Εισαγωγή

Η τεκμηρίωση ως προς την ασφάλεια πρέπει να εμφανίζει:

1. την πιθανή τοξικότητα του κτηνιατρικού φαρμάκου και κάθε επικίνδυνο ή ανεπιθύμητο αποτέλεσμα που μπορεί να επέλθει υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα· τα αποτελέσματα αυτά πρέπει να εκτιμώνται σε συνδυασμό με τη βαρύτητα της προκύπτουσας παθολογικής καταστάσεως·
2. τα πιθανά επιβλαβή αποτελέσματα στον άνθρωπο από κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμακευτικού προϊόντος ή ουσίας σε τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή και τις δυσκολίες που μπορεί να δημιουργήσουν τα κατάλοιπα αυτά στη βιομηχανική επεξεργασία των τροφίμων·
3. τους πιθανούς κινδύνους που μπορεί να προκύψουν από την έκθεση του ανθρώπου στο φάρμακο, π.χ. κατά τη χορήγησή του στα ζώα·
4. τους πιθανούς κινδύνους για το περιβάλλον που προκύπτουν από τη χρήση του φαρμάκου.

Όλα τα αποτελέσματα πρέπει να είναι αξιόπιστα και γενικεύσιμα. Εφόσον ενδείκνυται, κατά την εκπόνηση των πειραματικών μεθόδων και την εκτίμηση των αποτελεσμάτων χρησιμοποιούνται μαθηματικές και στατιστικές διαδικασίες. Επιπλέον, στους κλινικούς πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς τις θεραπευτικές δυνατότητες του φαρμάκου και τους κινδύνους που είναι συνυφασμένοι με τη χρήση του.

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

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

<sup>(1)</sup> ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 29· οδηγία όπως τροποποιήθηκε από την οδηγία 1999/11/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 77 της 23.3.1999, σ. 8).

<sup>(2)</sup> ΕΕ L 145 της 11.6.1988, σ. 35· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 1999/12/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 77 της 23.3.1999, σ. 22).

## 2. Φαρμακολογία

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

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

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

## 3. Τοξικολογία

### 3.1. Τοξικότητα σε εφάπαξ χορήγηση

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

- τα πιθανά αποτελέσματα από οξεία υπέρβαση δοσολογίας στο ζώο προορισμού,
- τα πιθανά αποτελέσματα από τυχαία χορήγηση στον άνθρωπο,
- οι δόσεις που μπορούν να χρησιμοποιηθούν επωφελώς στις μελέτες τοξικότητας δι' επανειλημμένης χορηγήσεως.

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

Οι μελέτες αυτές πρέπει να πραγματοποιούνται κανονικά σε δύο τουλάχιστον είδη θηλαστικών. Το ένα είδος θηλαστικού μπορεί να αντικαθίσταται, αν χρειάζεται, από ένα ζώο για το οποίο και προορίζεται το φάρμακο. Κανονικά, πρέπει να μελετώνται δύο τουλάχιστον διαφορετικές οδοί χορηγήσεως. Η μία από αυτές μπορεί να είναι η ίδια ή παρόμοια με εκείνη που προτείνεται για το ζώο προορισμού. Εάν ο χρήστης του φαρμάκου υπάρχει ενδεχόμενο να εκτεθεί σε σημαντικό βαθμό σε αυτό, π.χ. με εισπνοή ή δερματική επαφή, θα πρέπει να μελετώνται και αυτές οι οδοί.

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

### 3.2. Τοξικότητα σε επανειλημμένη χορήγηση

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

Στην περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται αποκλειστικά για χρήση σε μη προσοδοφόρα ζώα, κανονικά είναι αρκετή μία μελέτη τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση σε ανά είδος πειραματόζωου. Η μελέτη αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με μελέτη πραγματοποιούμενη στο ζώο για το οποίο προορίζεται η ουσία. Η συχνότητα και η οδός χορηγήσεως όπως και η διάρκεια της μελέτης θα πρέπει να επιλέγονται σε συνάρτηση με τις προτεινόμενες συνθήκες κλινικής χρήσεως. Ο ερευνητής πρέπει να δικαιολογεί την έκταση και τη διάρκεια των δοκιμασιών και των επιλεγόμενων δοσολογιών.

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

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

Η αξιολόγηση των τοξικών αποτελεσμάτων βασίζεται στην παρατήρηση της συμπεριφοράς, της αναπτύξεως, των αιματολογικών χαρακτηριστικών και των λειτουργικών δοκιμασιών, ιδιαίτερα εκείνων που σχετίζονται με τα απεκκριτικά όργανα, όπως επίσης και σε εκθέσεις νεκροψίας που συνοδεύονται από ιστολογικά δεδομένα. Η επιλογή και το εύρος κάθε ομάδας δοκιμών εξαρτάται από το είδος του χρησιμοποιούμενου ζώου και από το επίπεδο της τρέχουσας επιστημονικής γνώσεως.

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

### 3.3. Ανοχή στο ζώο προορισμού

Πρέπει να παρέχονται λεπτομερή στοιχεία για κάθε ένδειξη δυσανεξίας που παρατηρήθηκε κατά τη διάρκεια μελετών στο ζώο προορισμού σε συμφωνία με τις απαιτήσεις του μέρους 4 κεφάλαιο I τμήμα Β. Οι εν λόγω μελέτες, οι δόσεις στις οποίες παρατηρήθηκε δυσανεξία και τα είδη και οι ράτσες των ζώων θα πρέπει να ταυτοποιούνται. Πρέπει επίσης να περιγράφεται λεπτομερώς και κάθε μη αναμενόμενη φυσιολογική μεταβολή.

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

#### 3.4.1. Μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να ταυτοποιήσει πιθανές μεταβολές στην αναπαραγωγική λειτουργία αρρένων ή θηλέων ή επιβλαβείς επιδράσεις στους απογόνους οι οποίες προκαλούνται από τη χορήγηση του υπό μελέτη φαρμάκου ή ουσίας.

Στην περίπτωση ουσιών ή φαρμάκων που προορίζονται για προσοδοφόρα ζώα, η μελέτη των αποτελεσμάτων στην αναπαραγωγή πρέπει να πραγματοποιείται σε ένα τουλάχιστον είδος και σε δύο γενεές, συνήθως ενός τρωκτικού. Η ουσία ή το προϊόν, που είναι υπό μελέτη, χορηγείται σε άρρενα και θήλεα σε κατάλληλο χρόνο πριν από τη συνεύρεση. Η χορήγηση συνεχίζεται μέχρι τον απογαλακτισμό της γενεάς F2. Χρησιμοποιούνται τρία τουλάχιστον επίπεδα δόσεως. Η μέγιστη δόση επιλέγεται έτσι ώστε να επιφέρει εμφανή επιβλαβή αποτελέσματα. Η κατώτερη δόση δεν θα πρέπει να παράγει οποιαδήποτε ένδειξη τοξικότητας.

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

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

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

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

### 3.5. Μεταλλαξιγένεση

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

Κάθε νέα ουσία που προορίζεται να χρησιμοποιηθεί σε κτηνιατρικά φάρμακα πρέπει να αξιολογείται ως προς τις μεταλλαξιγόνες ιδιότητες.

Ο αριθμός και ο τύπος των δοκιμών όπως και τα κριτήρια αξιολόγησης των αποτελεσμάτων εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά την υποβολή της αιτήσεως.

### 3.6. Καρκινογένεση

Μακροπρόθεσμες μελέτες καρκινογένεσης σε ζώα απαιτούνται συνήθως για ουσίες στις οποίες εκτίθενται άνθρωποι και οι οποίες:

- έχουν στενή χημική συγγένεια με γνωστά καρκινογόνα,
- κατά τη διάρκεια δοκιμών μεταλλαξιογένεσης έδωσαν αποτελέσματα που αφήνουν υπόνοιες για ενδεχόμενα καρκινογόνα αποτελέσματα,
- εμφάνισαν ύποπτες εκδηλώσεις κατά τις δοκιμές τοξικότητας.

Κατά το σχεδιασμό των μελετών καρκινογένεσης και την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων τους λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο της κατάθεσης της αιτήσεως.

### 3.7. Εξαιρέσεις

Όταν ένα φάρμακο προορίζεται για τοπική χρήση, στο είδος προορισμού ερευνάται και η απορρόφηση από τον οργανισμό. Αν αποδειχθεί ότι η απορρόφηση είναι αμελητέα, οι δοκιμές τοξικότητας σε επανειλημμένη χορήγηση, οι δοκιμές τοξικότητας κατά την αναπαραγωγή και οι δοκιμές καρκινογένεσης μπορούν να παραλειφθούν, εκτός και αν:

- με βάση τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως, πρέπει να αναμένεται κατάποση του φαρμάκου από το ζώο,
- ή
- το φάρμακο μπορεί να περάσει σε βρώσιμο προϊόν προερχόμενο από το υπό θεραπεία ζώο (ενδομαστικά προϊόντα).

## 4. Άλλες απαιτήσεις

### 4.1. Ανοσοτοξικότητα

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

Κατά το σχεδιασμό των μελετών αυτών και κατά την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων λαμβάνεται υπόψη το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο κατάθεσης της αιτήσεως.

### 4.2. Μικροβιολογικές ιδιότητες των καταλοίπων

#### 4.2.1. Πιθανά αποτελέσματα στην εντερική χλωρίδα του ανθρώπου

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

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

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

### 4.3. Παρατηρήσεις σε ανθρώπους

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες ως προς το εάν τα συστατικά του κτηνιατρικού φαρμάκου χρησιμοποιούνται ως φάρμακα στη θεραπεία ανθρώπων· εάν πράγματι συμβαίνει κάτι τέτοιο, θα πρέπει να γίνεται μία έκθεση για όλα τα παρατηρηθέντα αποτελέσματα (συμπεριλαμβανομένων και των ανεπιθύμητων ενεργειών) στους ανθρώπους και για την αιτία τους, στο βαθμό που μπορεί να είναι σημαντικά για την αξιολόγηση του κτηνιατρικού φαρμάκου, υπό το φως ενδεχομένων πειραματικών αποτελεσμάτων βιβλιογραφικών κειμένων. Αν συστατικά των κτηνιατρικών φαρμάκων αυτά τα ίδια δεν χρησιμοποιούνται ή δεν χρησιμοποιούνται πλέον ως φάρμακα για θεραπεία των ανθρώπων, πρέπει να αναφέρονται οι λόγοι.

## 5. Οικοτοξικότητα

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

### 5.2. Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για κτηνιατρικό φάρμακο εκτός από αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο κ) και το άρθρο 13 παράγραφος 1.

## 5.3. Η εκτίμηση αυτή διενεργείται κανονικά σε δύο φάσεις.

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

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

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

## 5.5. Κατά περίπτωση, περαιτέρω έρευνες μπορεί να απαιτούνται για:

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

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στο παράρτημα Ω της οδηγίας 67/548/ΕΟΚ του Συμβουλίου, της 27ης Ιουνίου 1967, περί προσεγγίσεως των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων που αφορούν στη ταξινόμηση, συσκευασία και επισήμανση των επικίνδυνων ουσιών<sup>(1)</sup>, πτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς ανεγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φάρμακο ή/και το ή τα δραστικά του συστατικά ή/και τους απεκκρινόμενους μεταβολίτες, κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τύποι των δοκιμών και τα κριτήρια για την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

## Κεφάλαιο II

## Παρουσίαση πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των δοκιμών ασφάλειας περιλαμβάνει τα ακόλουθα:

- α) μία εισαγωγή με την οποία να τίθεται το θέμα, συνοδευόμενη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή·
- β) λεπτομερή περιγραφή της υπό μελέτη ουσίας που να περιλαμβάνει:
  - την κοινή διεθνή ονομασία,
  - τις διεθνείς μονάδες (ονοματολογία κατά IUPAC (International union of pure and applied chemistry),
  - την ονομασία κατά CAS (Chemical Abstract Service),
  - τη θεραπευτική και φαρμακολογική ταξινόμηση,
  - συνώνυμα και συντμήσεις,
  - το συντακτικό τύπο,
  - το μοριακό τύπο,
  - το μοριακό βάρος,
  - το βαθμό καθαρότητας
  - ποιοτική και ποσοτική σύσταση των προσμείξεων,

<sup>(1)</sup> ΕΕ 196 της 16.8.1967, σ. 1· οδηγία όπως τροποποιήθηκε τελευταία από την οδηγία 2000/33/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 136 της 8.6.2000, σ. 90).

- περιγραφή των φυσικών ιδιοτήτων,
  - το σημείο τήξεως,
  - το σημείο ζέσεως,
  - την τάση ατμών,
  - τη διαλυτότητα σε νερό και σε οργανικούς διαλύτες εκφρασμένη σε g/l, με ένδειξη της θερμοκρασίας,
  - την πυκνότητα,
  - τα φάσματα διαθλάσεως, περιστροφής, κ.λπ.
- γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη ορισμένων από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη φυλή ή το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατόν, το αριθμό τους και τις συνθήκες διαβίωσης και διατροφής τους, αναφέροντας μεταξύ άλλων και αν είναι απηλλαγμένα από ειδικά παθογόνα (SPF).
- δ) όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επισταμένως ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Εν είδει επεξηγήσεως, τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται και από απεικονίσεις.
- ε) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις λαμβανόμενες αποκλίσεις.
- στ) αντικειμενική εξέταση των λαμβανομένων αποτελεσμάτων για την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς την ασφάλεια της ουσίας, το περιθώριο ασφαλείας στο εξεταζόμενο ζώο και στο ζώο προορισμού και τις πιθανές παρενέργειες, το πεδίο εφαρμογής της, τα επίπεδα της δραστικής δόσεως και τυχόν ασυμβατότητες.
- ζ) λεπτομερή περιγραφή και επισταμένη εξέταση των αποτελεσμάτων της μελέτης για την ασφάλεια των καταλοίπων στα τρόφιμα και των επιπτώσεών της στην εκτίμηση των πιθανών κινδύνων που παρουσιάζουν τα κατάλοιπα για τον άνθρωπο. Η εξέταση αυτή πρέπει να συνοδεύεται από προτάσεις ώστε να διασφαλισθεί ότι κάθε κίνδυνος για τον άνθρωπο εξαλείφεται με την εφαρμογή διεθνώς ανεγνωρισμένων κριτηρίων αξιολογήσεως, π.χ.: δόση χωρίς επίδραση στο ζώο, προτάσεις για επιλογή συντελεστή ασφαλείας και ανεκτή ημερήσια δόση (ADI).
- η) επισταμένη εξέταση τυχόν κινδύνων για πρόσωπα που παρασκευάζουν το προϊόν ή το χορηγούν στα ζώα, συνοδευόμενη από προτάσεις για ενδεικνυόμενα μέτρα για την ελάττωση των κινδύνων αυτών.
- θ) επισταμένη εξέταση των κινδύνων που μπορεί να παρουσιάζει για το περιβάλλον η χρήση του κτηνιατρικού φαρμάκου υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως, συνοδευόμενη από κατάλληλες προτάσεις για την ελάττωση του κινδύνου αυτού.
- ι) κάθε αναγκαία πληροφορία για να καταστεί όσο το δυνατόν σαφέστερη στους κλινικούς η χρησιμότητα του προτεινόμενου προϊόντος. Η εξέταση θα συμπληρώνεται από προτάσεις για τις παρενέργειες και την πιθανή θεραπεία οξέων τοξικών καταστάσεων σε ζώα στα οποία χορηγείται το προϊόν.
- ια) μία συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών, που αναφέρονται παραπάνω, με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη του συνόλου των αποτελεσμάτων των σχετικών δοκιμών ασφαλείας και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

## B. ΤΕΚΜΗΡΙΩΣΗ ΓΙΑ ΚΑΤΑΛΟΙΠΑ

### Κεφάλαιο I

#### Εκτέλεση των δοκιμασιών

#### 1. Εισαγωγή

Για τους σκοπούς της παρούσας οδηγίας, ως «κατάλοιπα» νοούνται όλες οι δραστικές ουσίες ή οι μεταβολίτες τους που παραμένουν στο κρέας ή σε άλλα τρόφιμα που παράγονται από ζώα στα οποία έχει χορηγηθεί το υπόψη φάρμακο.

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

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

Στην περίπτωση κτηνιατρικών φαρμάκων που προορίζονται για χρήση σε παραγωγικά ζώα, η τεκμηρίωση ως προς τα κατάλοιπα πρέπει να εμφανίζει:

- 1) σε ποιο βαθμό και για πόσο χρονικό διάστημα, κατάλοιπα του κτηνιατρικού φαρμάκου ή των μεταβολιτών του παραμένουν στους ιστούς του ζώου που υποβλήθηκε σε θεραπευτική αγωγή ή στα τρόφιμα που λαμβάνονται από αυτό·
- 2) ότι για την εξάλειψη κάθε κινδύνου για την υγεία του καταναλωτή τροφίμων, προερχομένων από ζώα που υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή ή δυσκολιών στη βιομηχανική επεξεργασία τροφίμων, είναι δυνατόν να καθορισθούν ρεαλιστικοί χρόνοι αναμονής που να μπορούν να τηρούνται στα πλαίσια των εφαρμοζομένων στην πράξη συνθηκών εκτροφής των ζώων·
- 3) ότι υπάρχουν διαθέσιμες πρακτικές αναλυτικές μέθοδοι κατάλληλες για χρήση ρουτίνας με σκοπό τον έλεγχο της τήρησης του χρόνου αναμονής.

## 2. Μεταβολισμός και κινητική των καταλοίπων

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

Σκοπός των φαρμακοκινητικών μελετών για τα κατάλοιπα των κτηνιατρικών φαρμάκων είναι να εκτιμηθεί η απορρόφηση, η κατανομή, ο βιομετασχηματισμός και η απέκκριση του φαρμάκου στο ζώο προορισμού.

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

Πρέπει να περιγράφεται πλήρως ο βαθμός απορροφήσεως του φαρμάκου, σε συνάρτηση με τον τρόπο χορήγησεως. Εάν καταδειχθεί ότι η απορρόφηση από τον οργανισμό ενός φαρμάκου που προορίζεται για τοπική χρήση είναι αμελητέα, τότε δεν απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για κατάλοιπα.

Περιγράφεται επίσης η κατανομή του φαρμάκου στο ζώο προορισμού ενώ πρέπει να εξετάζεται και η πιθανότητα δέσμευσης με πρωτεΐνη πλάσματος ή η μεταφορά του στο γάλα ή στα αυγά όπως επίσης και η πιθανότητα συσσώρευσης λιπόφιλων ενώσεων.

Πρέπει να περιγράφονται οι οδοί απεκκρίσεως του φαρμάκου από το ζώο προορισμού ενώ πρέπει να ταυτοποιούνται και να χαρακτηρίζονται οι κύριοι μεταβολίτες.

### 2.2. Απομάκρυνση των καταλοίπων

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

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

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

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

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

Πρέπει να καταγράφονται τα ακόλουθα χαρακτηριστικά:

- η εξειδίκευση,
- η ορθότητα, περιλαμβανομένης της ευαισθησίας,
- η ακρίβεια,
- το όριο ανιχνεύσεως,
- το όριο ποσοτικού προσδιορισμού,
- πρακτικότητα και ικανότητα εφαρμογής στις συνήθεις εργαστηριακές συνθήκες,
- ευαισθησία σε παρεμβαίνουσες ουσίες.

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

## Κεφάλαιο II

## Παρουσίαση πληροφοριακών στοιχείων και εγγράφων

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

- α) μία εισαγωγή που να θέτει το θέμα, συνοδευόμενη από κάθε χρήσιμη βιβλιογραφική παραπομπή·
- β) λεπτομερή ταυτοποίηση του φαρμάκου στην οποία να συμπεριλαμβάνεται:
  - η σύνθεση,
  - η καθαρότητα,
  - η ταυτοποίηση παρτίδας,
  - σχέση με το τελικό προϊόν,
  - η ειδική δραστηριότητα και η ραδιοκαθαρότητα των επισημασμένων ουσιών,
  - η θέση των επισημασμένων ατόμων στο μόριο·
- γ) λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο στο οποίο να αιτιολογείται τυχόν παράλειψη ορισμένων από τις προβλεπόμενες ανωτέρω δοκιμές, περιγραφή των χρησιμοποιούμενων μεθόδων, συσκευών και υλικών, λεπτομέρειες για το είδος, τη ράτσα και το γένος των ζώων, και αν είναι δυνατόν, τον αριθμό τους και τις συνθήκες διαβίωσης και διατροφής τους·
- δ) όλα τα ληφθέντα αποτελέσματα, ευνοϊκά ή μη. Τα αρχικά δεδομένα πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε να μπορούν τα αποτελέσματα να αξιολογηθούν επιστημονικά ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από το συγγραφέα. Τα αποτελέσματα μπορούν να συνοδεύονται από απεικονίσεις·
- ε) στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όπου αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις λαμβανόμενες αποκλίσεις·
- στ) αντικειμενική εξέταση των λαμβανόμενων αποτελεσμάτων, συνοδευόμενη από προτάσεις σχετικά με τα μέγιστα όρια καταλοίπων για τις δραστικές ουσίες που περιέχονται στο προϊόν, προσδιορίζοντας το κατάλοιπο-ιχνηθέτη και τους αντίστοιχους ιστούς-στόχους, όπως επίσης και προτάσεις για τους χρόνους αναμονής που απαιτούνται ώστε να διασφαλισθεί ότι στα τρόφιμα που λαμβάνονται από ζώα που έχουν υποβληθεί σε θεραπευτική αγωγή δεν έχουν κατάλοιπα που θα μπορούσαν να αποτελέσουν κίνδυνο για τους καταναλωτές·
- ζ) μία συνοπτική έκθεση εμπειρογνώμονα που να περιέχει λεπτομερή κριτική ανάλυση των πληροφοριών που αναφέρονται παραπάνω με βάση το επίπεδο των επιστημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως μαζί με λεπτομερή σύνοψη των αποτελεσμάτων των δοκιμών των καταλοίπων και ακριβείς βιβλιογραφικές παραπομπές.

## ΜΕΡΟΣ 4

## Προκλινική και κλινική τεκμηρίωση

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν τις αιτήσεις για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) και του άρθρου 13 παράγραφος 1 υποβάλλονται σύμφωνα με τις διατάξεις του παρόντος μέρους.

## Κεφάλαιο I

## Προκλινικές απαιτήσεις

Απαιτούνται προκλινικές μελέτες για να προσδιορισθεί η φαρμακολογική δραστηριότητα και η ανοχή του φαρμάκου.

## Α. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

## Α.1. Φαρμακοδυναμική

Η μελέτη της φαρμακοδυναμικής ακολουθεί δύο διακριτές πορείες προσεγγίσεως.

Κατά πρώτον, περιγράφονται επαρκώς ο μηχανισμός δράσεως και οι φαρμακολογικές ενέργειες στις οποίες βασίζεται στην πράξη η συνιστώμενη αίτηση. Τα αποτελέσματα εκφράζονται σε ποσοτική μορφή (χρησιμοποιώντας, π.χ., καμπύλες δόσεως-αποτελέσματος, καμπύλες χρόνου-αποτελέσματος, κ.λπ.) και, αν είναι δυνατόν, σε σύγκριση με κάποια ουσία της οποίας η δραστηριότητα είναι πολύ γνωστή. Εάν μία δραστική ουσία παρουσιάζεται ότι έχει υψηλότερη αποτελεσματικότητα, η διαφορά πρέπει να είναι αποδεδειγμένη και στατιστικά σημαντική.

Κατά δεύτερο, ο ερευνητής παρέχει μία γενική φαρμακολογική εκτίμηση της δραστικής ουσίας, με ειδική αναφορά στην πιθανότητα παρενεργειών. Γενικώς, ερευνώνται οι κύριες λειτουργίες.

Ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει το αποτέλεσμα της οδού χορηγήσεως, της σύνθεσης, κ.λπ., στη φαρμακολογική δραστηριότητα της δραστικής ουσίας.

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

Οι πειραματικές τεχνικές, εκτός κι αν είναι τυποποιημένες διαδικασίες, πρέπει να περιγράφονται με αρκετές λεπτομέρειες ώστε να μπορούν να αναπαράγονται και ο ερευνητής πρέπει να προσδιορίζει την εγκυρότητά τους. Τα πειραματικά αποτελέσματα παρουσιάζονται με σαφή τρόπο και, για ορισμένες δοκιμές, πρέπει να δίδεται η στατιστική σημαντικότητά τους.

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

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

## A.2. Φαρμακοκινητική

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

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

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

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

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

### A.2.1. Βιοδιαθεσιμότητα/Βιοϊσοδυναμία

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

- όταν συγκρίνεται ένα ανασυντεθέν προϊόν με το ήδη υπάρχον,
- όταν συγκρίνεται μία νέα μέθοδος ή οδός χορηγήσεως με μια ήδη καθιερωμένη,
- σε όλες τις περιπτώσεις που αναφέρονται στο άρθρο 13 παράγραφος 1.

**B. ΑΝΟΧΗ ΣΤΟ ΖΩΟ ΠΡΟΟΡΙΣΜΟΥ**

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

Το φάρμακο πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μέσω της συνιστώμενης οδού χορηγήσεως.

**Γ ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ**

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

**Κεφάλαιο II****Κλινικές απαιτήσεις****1. Γενικές αρχές**

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

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

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

Στην περίπτωση κτηνιατρικού φαρμάκου που προορίζεται πρωταρχικώς να χρησιμοποιείται για βελτιωτικό αποδόσεως, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή:

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

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

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

- α) οι ενδείξεις για τις οποίες προορίζεται το υπόψη προϊόν συναντώνται τόσο σπάνια ώστε λογικά να μη μπορεί να αναμένεται από τον αιτούντα να παρέξει ολοκληρωμένες αποδείξεις·
- β) με βάση το παρόν επίπεδο επιστημονικών γνώσεων, δεν μπορούν να παρασχεθούν ολοκληρωμένες πληροφορίες,

η άδεια εμπορίας χορηγείται μόνο υπό τις ακόλουθες προϋποθέσεις:

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

## 2. Εκτέλεση των δοκιμασιών

Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο δοκιμών το οποίο και θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά η οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών καθόλη τη διάρκεια των δοκιμών.

Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

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

Αν η δοκιμή δεν πραγματοποιείται με τυφλό, οι διατάξεις των άρθρων 58, 59 και 60 για την επισήμανση των κτηνιατρικών φαρμάκων εφαρμόζονται, κατ' αναλογία, και στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «κτηνιατρική κλινική δοκιμή μόνο»

### Κεφάλαιο III

#### Πληροφοριακά στοιχεία και εγγράφα

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

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

#### 1. Στοιχεία προκλινικών παρατηρήσεων

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

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

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

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

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

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

#### 2.1. Στοιχεία κλινικών παρατηρήσεων

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

Τα στοιχεία πρέπει να παρέχονται με την ακόλουθη μορφή:

- α) όνομα, διεύθυνση, ειδικότητα και τίτλοι του ερευνητή·
- β) τόπος και χρονολογία της θεραπευτικής αγωγής, όνομα και διεύθυνση του κατόχου των ζώων·

- γ) στοιχεία για το πρωτόκολλο δοκιμών με περιγραφή των μεθόδων που χρησιμοποιήθηκαν συμπεριλαμβανομένων και μεθόδων χρησιμοποίησης τυχαίων και τυφλών δειγμάτων, λεπτομέρειες ως προς την οδό χορήγησης, χρονοδιάγραμμα χορήγησης, δόση, ταυτοποίηση των πειραματόζωων, είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση·
- δ) μέθοδος εκτροφής και διατροφής, με δήλωση της σύνθεσης της τροφής και της φύσεως και ποσότητας τυχόν προσθέτων που περιείχονταν στις κτηνοτροφές·
- ε) ιστορικό της περιπτώσεως (κατά το δυνατόν), εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεπιπτουσών ασθeneιών·
- στ) διάγνωση και χρησιμοποιηθέντα προς τούτο μέσα·
- ζ) συμπτώματα και σοβαρότητα της ασθeneίας, αν είναι δυνατόν, με βάση συμβατικά κριτήρια·
- η) επακριβής ταυτοποίηση του χρησιμοποιηθέντος κατά τη δοκιμή παρασκευάσματος κλινικής δοκιμής·
- θ) δόση του φαρμάκου, μέθοδος, οδός και συχνότητα χορηγήσεως και προφυλάξεις, κατά περίπτωση, που ελήφθησαν κατά τη χορήγηση (διάρκεια εγχύσεως, κ.λπ.)·
- ι) διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής και περίοδος μετέπειτα παρατηρήσεως·
- ια) κάθε στοιχείο σχετικό με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη) που χορηγήθηκαν κατά την περίοδο της εξετάσεως, είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο φάρμακο και, στην τελευταία περίπτωση, στοιχεία για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις·
- ιβ) όλα τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών (συμπεριλαμβανομένων και των μη ευνοϊκών και των αρνητικών) με πλήρη αναφορά των κλινικών παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστηριότητας (εργαστηριακές αναλύσεις, φυσιολογικές δοκιμασίες), που απαιτούνται για την αξιολόγηση της αιτήσεως· πρέπει να προσδιορίζονται οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές και να εξηγείται η σημασία τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα (π.χ. διαφοροποίηση μεθόδου, διαφοροποίηση μεταξύ ατόμων ή αποτελεσμάτων της θεραπείας)· η κατάδειξη του φαρμακοδυναμικού αποτελέσματος σε ζώα δεν αποτελεί επαρκές στοιχείο για την αιτιολόγηση εξαγωγής συμπερασμάτων για οποιοδήποτε θεραπευτικό αποτέλεσμα·
- ιγ) κάθε στοιχείο για τις μη σκοπούμενες δράσεις που παρατηρούνται, επιζήμιες ή όχι και για κάθε τυχόν μέτρο που ελήφθη σχετικά· αν είναι δυνατόν, πρέπει να ερευνείται η σχέση αιτίου-αποτελέσματος·
- ιδ) επίδραση στη λειτουργία του ζώου (π.χ. παραγωγή αυγών, παραγωγή γάλακτος και αναπαραγωγική λειτουργία)·
- ιε) επιδράσεις στην ποιότητα των τροφίμων που λαμβάνονται από τα υποβληθέντα σε θεραπευτική αγωγή ζώα, ειδικότερα στην περίπτωση φαρμακευτικών προϊόντων που χρησιμοποιούνται ως βελτιωτικά επιδόσεων·
- ιστ) συμπέρασμα για κάθε ανεξάρτητη περίπτωση ή, σε περίπτωση συλλογικής θεραπευτικής αγωγής, για κάθε συλλογική περίπτωση.

Τυχόν παράλειψη ενός ή περισσότερων από τα στοιχεία α) έως ιστ) πρέπει να αιτιολογείται.

Ο κάτοχος της άδειας για την κυκλοφορία του κτηνιατρικού φαρμάκου λαμβάνει όλα τα αναγκαία μέτρα ώστε τα πρωτότυπα έγγραφα, που απετέλεσαν τη βάση των παρασχεθέντων στοιχείων, να διατηρούνται για πέντε χρόνια τουλάχιστον, αφότου το φάρμακο δεν είναι πλέον εγκεκριμένο.

## 2.2. Σύνοψη και συμπεράσματα των κλινικών παρατηρήσεων

Για κάθε κλινική δοκιμή, οι κλινικές παρατηρήσεις θα συνοψίζονται σε μία σύνοψη των δοκιμών και των αποτελεσμάτων τους, με την παράθεση ειδικότερα:

- α) του αριθμού των ελέγχων, του αριθμού των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων είτε ατομικώς, με μία ταξινόμηση κατά είδος, ράτσα ή γένος, ηλικία και φύλο·
- β) του αριθμού των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις δοκιμές και τους λόγους για την απόσυρση αυτή·
- γ) στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν:
- δεν υποβλήθηκαν σε θεραπεία,
  - τους δόθηκε placebo,
  - τους δόθηκε κάποιο άλλο εγκεκριμένο φάρμακο γνωστού αποτελέσματος,
  - τους δόθηκε ή ενεργή ουσία που ευρίσκεται υπό μελέτη σε διαφορετικές αναλογίες ή με διαφορετική οδό χορήγησης·

- δ) της συχνότητας των παρατηρηθεισών παρενεργειών·
- ε) παρατηρήσεων ως προς το αποτέλεσμα στην απόδοση (π.χ., ωτοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική λειτουργία και ποιότητα τροφίμου)·
- στ) στοιχείων σχετικών με εξετασθέντα ζώα που μπορεί να είναι αυξημένου κινδύνου λόγω της ηλικίας τους, του τρόπου εκτροφής ή διατροφής τους, ή του σκοπού για τον οποίο προορίζονται ή ζώα των οποίων η φυσιολογική ή παθολογική κατάσταση απαιτεί ειδική θεώρηση·
- ζ) μιας στατιστικής αξιολόγησης των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό της δοκιμής.

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

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

### 3. Έκθεση συμπερασμάτων εμπειρογνώμονα

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

## ΤΙΤΛΟΣ II

### Απαιτήσεις για ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα

Χωρίς προκατάληψη, ως προς τα ειδικά απαιτούμενα που τέθηκαν από τη νομική επιτροπή για την καταπολέμηση και εκκρίτωση των νοσημάτων των ζώων, τα ακόλουθα απαιτούμενα θα εφαρμόζονται για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα.

## ΜΕΡΟΣ 5

### Περίληψη του φακέλου

#### A. ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗΣ ΦΥΣΕΩΣ

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

Δίνεται επίσης το όνομα και η διεύθυνση του αιτούντος, το όνομα και η διεύθυνση των κατασκευαστών και των τόπων όπου λαμβάνουν χώρα τα διάφορα στάδια κατασκευής (συμπεριλαμβανομένου του παρασκευαστή του τελικού προϊόντος και του ή των παρασκευαστών του ή των δραστικών ουσιών) και, κατά περίπτωση, το όνομα και η διεύθυνση του εισαγωγέα.

Ο αιτών αναφέρει τον αριθμό και τους τίτλους των τόμων τεκμηρίωσης που υποβάλλει μαζί με την αίτηση και, κατά περίπτωση, τα υποβαλλόμενα δείγματα.

Μαζί με τα στοιχεία διοικητικής φύσεως συνυποβάλλονται και αντίγραφα εγγράφου που αποδεικνύει ότι ο παρασκευαστής έχει την άδεια να παράγει ανοσολογικά κτηνιατρικά προϊόντα, όπως ορίζεται στο άρθρο 44 (με βραχεία περιγραφή του τύπου παραγωγής). Περαιτέρω, δίνεται ο κατάλογος οργανισμών που χρησιμοποιούνται στον τόπο παραγωγής.

Ο αιτών υποβάλλει κατάλογο χωρών όπου έχει χορηγηθεί άδεια κυκλοφορίας, αντίγραφα όλων των περιλήψεων χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14, όπως εγκρίθηκαν από κράτη μέλη και κατάλογο χωρών στις οποίες έχει υποβληθεί αίτηση.

#### B. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ο αιτών προτείνει μία περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος σύμφωνα με το άρθρο 14.

Επιπλέον, ο αιτών υποβάλλει δείγματα ή μακέτες της συσκευασίας πωλήσεως και επισήμανσης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου μαζί με φύλλο οδηγιών χρήσεως, όπου απαιτείται.

## Γ. ΕΚΘΕΣΕΙΣ ΕΜΠΕΙΡΟΓΝΩΜΟΝΩΝ

Σύμφωνα με το άρθρο 15 παράγραφοι 2 και 3, πρέπει να υποβάλλονται εκθέσεις εμπειρογνώμωνων για όλες τις πλευρές της τεκμηρίωσης.

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

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

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

## ΜΕΡΟΣ 6

**Αναλυτικές (φυσικοχημικές, βιολογικές ή μικροβιολογικές δοκιμές των ανοσολογικών κτηνιατρικών προϊόντων)**

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

Όλες οι μέθοδοι αναλύσεως πρέπει να περιγράφονται, όσο λεπτομερώς απαιτείται, ώστε να είναι αναπαραγώγιμες κατά τους ελέγχους που διενεργούνται μετά από αίτηση των αρμόδιων αρχών· κάθε τυχόν χρησιμοποιούμενη ειδική συσκευή και εξοπλισμός πρέπει να περιγράφεται επαρκώς και η περιγραφή να συνοδεύεται, αν είναι δυνατόν και από κάποιο σχήμα. Οι χημικοί τύποι των εργαστηριακών αντιδραστηρίων πρέπει να συμπληρώνονται, αν είναι αναγκαίο, και από τη μέθοδο παρασκευής. Σε περίπτωση που οι δοκιμές περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους, η περιγραφή αυτή μπορεί να αντικαθίσταται με συγκεκριμένη παραπομπή στη σχετική φαρμακοποία.

## Α. ΠΟΙΟΤΙΚΑ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΩΝ ΣΥΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που πρέπει να συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο γ) υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες απαιτήσεις:

## 1. Ποιοτικά στοιχεία

Ως «ποιοτικά στοιχεία» όλων των συστατικών του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου νοούνται η ονομασία ή η περιγραφή:

- της ή των δραστικών ουσιών,
- των συστατικών των ανοσοενισχυτικών,
- του ή των συστατικών των εκδόχων, άσχετα με τη φύση τους ή τη χρησιμοποιούμενη ποσότητα, συμπεριλαμβανομένων των συντηρητικών, σταθεροποιητών, γαλακτωματοποιητών, χρωστικών, βελτιωτικών γεύσεως, αρωματικών ουσιών, ιχνηθετών, κ.λπ.,
- των συστατικών της φαρμακευτικής μορφής που χορηγείται στα ζώα.

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

## 2. Ως «συνήθης ορολογία» των συστατικών των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων νοείται, υπό την επιφύλαξη της εφαρμογής των λοιπών διατάξεων του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο γ):

- για τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή, αν όχι σε αυτή, στην εθνική φαρμακοποία ενός από τα κράτη μέλη, ο βασικός τίτλος της σχετικής μονογραφίας, ο οποίος είναι υποχρεωτικός για όλες αυτές τις ουσίες, με ταυτόχρονη παραπομπή στην οικεία φαρμακοποία,

- για τις άλλες ουσίες, η διεθνής κοινή ονομασία που υποδεικνύεται από τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας και η οποία μπορεί να συνοδεύεται και από κάποια άλλη κοινή ονομασία ή, εφόσον δεν υπάρχει, η επακριβής επιστημονική ονομασία· οι ουσίες που δεν έχουν διεθνή κοινή ονομασία ή ακριβή επιστημονική ονομασία προσδιορίζονται με μία δήλωση ως προς τον τρόπο και τις ουσίες από τις οποίες παρασκευάστηκαν, συνοδευόμενη, αν χρειάζεται, και από οποιαδήποτε άλλη σχετική λεπτομέρεια,
- για τις χρωστικές, ο χαρακτηρισμός με τον κωδικό «E» που τους έχει δοθεί με την οδηγία 78/25/ΕΟΚ.

### 3. Ποσοτικά στοιχεία

Για την «παροχή ποσοτικών στοιχείων», για τις δραστικές ουσίες των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων, είναι αναγκαίο να προσδιορίζεται, όταν είναι δυνατόν, ο αριθμός των μικροοργανισμών, η περιεκτικότητα ειδικά σε πρωτεΐνη, η μάζα, ο αριθμός των διεθνών μονάδων (ΔΜ) ή των μονάδων βιολογικής δραστηριότητας είτε ανά μονάδα δόσεως είτε κατ' όγκο και όσον αφορά τα ανοσοενισχυτικά και τις ουσίες των εκδόχων, η μάζα ή ο όγκος για καθένα από αυτά, λαμβανομένων υπόψη των λεπτομερειών που αναφέρονται στο τμήμα Β.

Όπου έχει ορισθεί διεθνής μονάδα βιολογικής δραστηριότητας, αυτή χρησιμοποιείται.

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

### 4. Ανάπτυξη του βιολογικού προϊόντος

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

#### Β. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ ΤΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Η περιγραφή της μεθόδου παρασκευής που επισυνάπτεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο δ), διατυπώνεται έτσι ώστε να παρέχεται μια ικανοποιητική εικόνα της φύσεως των πραγματοποιούμενων εργασιών.

Για το λόγο αυτό, η περιγραφή περιλαμβάνει τουλάχιστον:

- τα διάφορα στάδια παρασκευής (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών κάθαρσης) έτσι ώστε να μπορεί να γίνει εκτίμηση για την αναπαραγωγιμότητα της διαδικασίας παρασκευής και για τους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών στα τελικά προϊόντα, όπως π.χ. κάποια μικροβιακή μόλυνση,
- 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,
- κατονομασία των ουσιών που δεν μπορούν να απομονωθούν και να ληφθούν κατά την πορεία της παραγωγής,
- στοιχεία για την ανάμειξη, με τα ποσοτικά στοιχεία όλων των χρησιμοποιούμενων ουσιών,
- αναφορά του σταδίου της παρασκευής στο οποίο διενεργείται δειγματοληψία για την εκτέλεση ελέγχων κατά τη διάρκεια της παρασκευής.

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

Για τους σκοπούς της παρούσας παραγράφου, ως «εναρκτηρίες ύλες» νοούνται όλα τα συστατικά που χρησιμοποιούνται στην παραγωγή του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Τα θρεπτικά υλικά καλλιέργειών που χρησιμοποιούνται για τη παραγωγή των δραστικών ουσιών θεωρούνται ως μία και μόνη πρώτη ύλη.

Στην περίπτωση:

- δραστικής ουσίας που δεν περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους,  
ή
- δραστικής ουσίας που περιλαμβάνεται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποία ή στη φαρμακοποία ενός κράτους μέλους, όταν παρασκευάζεται με μέθοδο που ενδέχεται να καταλείπει προσμειξείς που δεν αναφέρονται στη μονογραφία της φαρμακοποίας και επομένως η μονογραφία δεν παρέχει τη δυνατότητα επαρκούς ποιοτικού του ελέγχου,

και το οποίο παρασκευάζεται από πρόσωπο διαφορετικό από τον αιτούντα, ο τελευταίος μπορεί να κανονίζει ώστε η λεπτομερής περιγραφή της μεθόδου παρασκευής, τα στοιχεία του ποιοτικού ελέγχου, κατά τη διάρκεια της παρασκευής, και η διαπίστωση της εγκυρότητας της μεθόδου να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές από τον παρασκευαστή της δραστικής ουσίας. Στην περίπτωση αυτή, ο παρασκευαστής πρέπει εντούτοις να παρέχει στον αιτούντα όλα εκείνα τα στοιχεία που είναι αναγκαία για να μπορεί ο αιτών να αναλάβει την ευθύνη για το προϊόν. Ο παρασκευαστής πρέπει να δεσμεύεται γραπτώς απέναντι στον αιτούντα ότι θα εξασφαλίσει την ομοιογένεια των παρτίδων και δεν θα τροποποιήσει τη μέθοδο παραγωγής ή τις προδιαγραφές χωρίς να ενημερώσει τον αιτούντα. Για μία τέτοια αλλαγή, πρέπει να παρέχονται στις αρμόδιες αρχές τα έγγραφα και στοιχεία που στηρίζουν την αίτηση αυτή.

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία θ) και ι) και το άρθρο 13 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα των δοκιμών που αφορούν τον ποιοτικό έλεγχο όλων των χρησιμοποιούμενων συστατικών και υποβάλλονται σύμφωνα με τις ακόλουθες διατάξεις:

## 1. Εναρκτήριες ύλες που περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιίες

Για όλες τις ουσίες που περιλαμβάνονται στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία, εφαρμογή έχουν οι μονογραφίες της φαρμακοποιίας αυτής.

Όσον αφορά τις άλλες ουσίες, κάθε κράτος μέλος μπορεί να απαιτεί την τήρηση της εθνικής του φαρμακοποιίας για τα προϊόντα που παρασκευάζονται στην επικράτειά του.

Τα συστατικά που πληρούν τα απαιτούμενα της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας ή της φαρμακοποιίας ενός κράτους μέλους θεωρούνται ότι πληρούν επαρκώς τις διατάξεις του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι). Στην περίπτωση αυτή, η περιγραφή των αναλυτικών μεθόδων μπορεί να αντικατασταθεί με λεπτομερή αναφορά στην υπόψη φαρμακοποιία.

Στην περίπτωση που μία ουσία δεν περιλαμβάνεται ούτε στην ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε φαρμακοποιία τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή πρέπει να υποβάλλεται η σχετική μονογραφία, συνοδευόμενη, όπου χρειάζεται, από μετάφραση για την πιστότητα της οποίας υπεύθυνος είναι ο αιτών.

Οι χρωστικές πρέπει, σε κάθε περίπτωση, να πληρούν τις απαιτήσεις της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

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

Στις περιπτώσεις όπου κάποια ειδική προδιαγραφή ή άλλες διατάξεις που περιέχονται 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 από τον αιτούντα άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος.

Οι αρμόδιες υπηρεσίες ενημερώνουν γι' αυτό τις αρχές που είναι υπεύθυνες για την υπόψη φαρμακοποιία. Ο αιτών άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος παρέχει στις αρχές που είναι υπεύθυνες για την εν λόγω φαρμακοποιία κάθε σχετική πληροφορία για την προβαλλόμενη ανεπάρκεια και τις πρόσθετες αιτηθείσες προδιαγραφές.

Σε περίπτωση που μία πρώτη ύλη δεν περιλαμβάνεται ούτε στην Ευρωπαϊκή φαρμακοποιία ούτε στη φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, μπορεί να γίνει αποδεκτή η παραπομπή σε μονογραφία φαρμακοποιίας τρίτης χώρας· στην περίπτωση αυτή, ο αιτών υποβάλλει αντίγραφο της μονογραφίας συνοδευόμενο, εφόσον απαιτείται, από κείμενο για την εγκυρότητα των μεθόδων δοκιμής που περιέχονται στη μονογραφία και, κατά περίπτωση, από σχετική μετάφραση. Για δραστικές ουσίες, πρέπει να υποβάλλονται αποδείξεις για την δυνατότητα ελέγχου της ποιότητάς τους μέσω της μονογραφίας.

## 2. Πρώτες ύλες που δεν περιλαμβάνονται σε φαρμακοποιία

### 2.1. Πρώτες ύλες βιολογικής προελεύσεως

Η περιγραφή θα δίνεται με τη μορφή μονογραφίας.

Εφόσον είναι δυνατόν, η παραγωγή εμβολίων θα βασίζεται σε σύστημα ενοφθαλμισμού μικροοργανισμών παρτίδας και σε καθιερωμένες τράπεζες κυττάρων. Για την παραγωγή ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων που συνίστανται από ορούς, θα αναφέρεται η προέλευση, η γενική κατάσταση της υγείας και η ανοσολογική κατάσταση των προσοδοφόρων ζώων στα οποία παράγονται· πρέπει να χρησιμοποιούνται καθορισμένα μείγματα πρώτων υλών (pool).

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

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

Πρέπει να παρέχονται πληροφορίες για κάθε ουσία βιολογικής προέλευσης που χρησιμοποιείται σε οποιοδήποτε στάδιο της παραγωγικής διαδικασίας. Οι πληροφορίες πρέπει να περιλαμβάνουν:

- λεπτομέρειες για την πηγή των υλικών,
- λεπτομέρειες για οποιαδήποτε εφαρμοζόμενη επεξεργασία, καθαρισμό και αδρανοποίηση, με στοιχεία για την εγκυρότητα των ελέγχων αυτών διαδικασίας και ελέγχων κατά τη διαδικασία,
- λεπτομέρειες για τους ελέγχους επιμολύνσεως που λαμβάνουν χώρα σε κάθε παρτίδα της ουσίας.

Εάν ανιχνευθεί ή υπάρχει υπόνοια για παρουσία συνοδών παραγόντων, το αντίστοιχο υλικό απορρίπτεται ή χρησιμοποιείται σε πολύ εξαιρετικές περιπτώσεις μόνον όταν η περαιτέρω επεξεργασία του προϊόντος διασφαλίζει την εξάλειψή του ή/και την αδρανοποίησή τους.

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

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

Εφόσον απαιτείται, θα πρέπει να παρέχονται δείγματα της βιολογικής πρώτης ύλης ή των αντιδραστηρίων που χρησιμοποιούνται στις διαδικασίες ελέγχου ώστε να μπορούν οι αρμόδιες αρχές να εκτελούν ελέγχους δοκιμών.

## 2.2. Πρώτες ύλες μη βιολογικής προελεύσεως

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

- η ονομασία της πρώτης ύλης, σύμφωνα με τα απαιτούμενα του τμήματος Α σημείο 2 ανωτέρω, συμπληρώνεται από τυχόν εμπορικά ή επιστημονικά συνώνυμα,
- η περιγραφή της πρώτης ύλης, διατυπούμενη με μορφή παρόμοια με εκείνη που χρησιμοποιείται σε περιγραφικό λήμμα της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας,
- η λειτουργία της πρώτης ύλης,
- μέθοδοι ταυτοποίησης,
- η καθαρότητα θα περιγράφεται σε συνάρτηση με το συνολικό άθροισμα των προβλεπόμενων προσμειξών, ιδιαίτερα εκείνων που μπορεί να έχουν επιβλαβές αποτέλεσμα και, εφόσον είναι αναγκαίο, εκείνων οι οποίες, λαμβανομένου υπόψη του συνδυασμού ουσιών στις οποίες αναφέρεται η αίτηση, μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη σταθερότητα του φαρμάκου ή να στρεβλώσουν τα αποτελέσματα ανάλυσης. Πρέπει επίσης να δίνεται μία βραχεία περιγραφή των δοκιμών που διενεργούνται για τον προσδιορισμό της καθαρότητας κάθε παρτίδας της πρώτης ύλης,
- πρέπει επίσης να αναφέρονται τυχόν ειδικές προφυλάξεις που μπορεί να απαιτούνται κατά τη φύλαξη της πρώτης ύλης και, αν απαιτείται, ο χρόνος φύλαξης.

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

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

## Ε. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

1. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν μία αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας, βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχεία θ) και ι) και το άρθρο 13 παράγραφος 1, περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου που διενεργούνται σε ενδιάμεσα προϊόντα με σκοπό τον έλεγχο της σταθερότητας της διαδικασίας παραγωγής και του τελικού προϊόντος.

2. Για αδρανοποιημένα εμβόλια ή εμβόλια αντιτοξινών, η αδρανοποίηση ή η παραγωγή αντιτοξινών ελέγχονται κατά τη διάρκεια κάθε γύρου παραγωγής αμέσως μετά τη διαδικασία αδρανοποίησης ή αποτοξινοποίησης.

#### ΣΤ. ΔΟΚΙΜΕΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΕΛΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ Ή ΚΑΤΙΩΝ

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχεία ι) και κ) και το άρθρο 13 παράγραφος 1, πρέπει να περιλαμβάνουν στοιχεία σχετικά με τις δοκιμές ελέγχου στο τελικό προϊόν. Όταν υπάρχουν οι κατάλληλες μονογραφίες, αν χρησιμοποιούνται διαδικασίες ελέγχου και όρια διαφορετικά από εκείνα που αναφέρονται στις μονογραφίες της ευρωπαϊκής φαρμακοποιίας, ή ελλείπει αυτών, στην εθνική φαρμακοποιία ενός κράτους μέλους, πρέπει να παρέχονται αποδεικτικά στοιχεία ότι αν το τελικό προϊόν εξετάζοταν με βάση τις μονογραφίες αυτές, θα πληρούσε τις ποιοτικές απαιτήσεις της φαρμακοποιίας αυτής για την υπόψη φαρμακευτική μορφή. Η αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας πρέπει να περιλαμβάνει τις δοκιμές εκείνες που εκτελούνται σε αντιπροσωπευτικά δείγματα κάθε παρτίδας του τελικού προϊόντος. Πρέπει να αναφέρεται η συχνότητα των δοκιμών που δεν πραγματοποιούνται σε κάθε παρτίδα του τελικού προϊόντος. Πρέπει επίσης να αναφέρονται και όρια αποδέσμευσης.

#### 1. Γενικά χαρακτηριστικά του τελικού προϊόντος

Μεταξύ των ελέγχων του τελικού προϊόντος, ακόμη κι αν έχουν γίνει κατά τη διάρκεια της παραγωγικής διαδικασίας, περιλαμβάνονται και ορισμένοι έλεγχοι των γενικών χαρακτηριστικών του προϊόντος.

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

#### 2. Ταυτοποίηση και δοκιμές προσδιορισμού δραστικών συστατικών

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

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

Όταν χρειάζεται, διενεργείται επίσης και ειδική δοκιμή για ταυτοποίηση.

Σε ορισμένες εξαιρετικές περιπτώσεις όπου ο προσδιορισμός των δραστικών ουσιών, λόγω του μεγάλου αριθμού τους ή της παρουσίας τους σε πολύ μικρές ποσότητες, θα απαιτούσε επίπονη εργασία δύσκολη να γίνει σε κάθε παρτίδα παραγωγής, ο ποσοτικός προσδιορισμός μίας ή περισσότερων δραστικών ουσιών στο τελικό προϊόν μπορεί να παραλείπεται, με τη ρητή προϋπόθεση ότι τέτοιοι προσδιορισμοί διεξάγονται σε ενδιάμεσα στάδια και όσο το δυνατόν προς το τέλος της διαδικασίας παραγωγής. Η ελάφρυνση αυτή δεν μπορεί να εφαρμοσθεί και στο χαρακτηρισμό των υπόψη ουσιών. Η απλοποιημένη αυτή τεχνική θα πρέπει συμπληρώνεται με μία μέθοδο ποσοτικής εκτιμήσεως, η οποία δίνει τη δυνατότητα στις αρμόδιες αρχές να ελέγχουν αν το ανοσοολογικό κτηνιατρικό προϊόν είναι σύμφωνο με τις προδιαγραφές συνθέσεως αφού αυτό έχει διατεθεί στην αγορά.

#### 3. Ταυτοποίηση και δοκιμή προσδιορισμού ανοσοενισχυτικών

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

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

Εφόσον είναι αναγκαίο, το ή τα έκδοχα υποβάλλονται τουλάχιστον σε ελέγχους ταυτοποιήσεως.

Η προτεινόμενη δοκιμή ελέγχου για την ταυτοποίηση των χρωστικών πρέπει να παρέχει τη δυνατότητα επαλήθευσης ότι οι χρωστικές αυτές επιτρέπονται βάσει της οδηγίας 78/25/ΕΟΚ.

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.

#### 5. Δοκιμές ασφαλείας

Εκτός από τα αποτελέσματα των δοκιμών που υποβάλλονται σύμφωνα με το μέρος 7 του παραρτήματος αυτού, πρέπει να υποβάλλονται και στοιχεία δοκιμών ασφαλείας. Οι δοκιμές αυτές είναι κατά προτίμηση μελέτες υπέρβασης δοσολογίας που εκτελούνται σε ένα τουλάχιστον από τα πιο ευαίσθητα ζωικά είδη προορισμού και τουλάχιστον στη συνιστώμενη οδό χορήγησης που θέτει το μεγαλύτερο κίνδυνο.

**6. Δοκιμή στεριότητας και καθαρότητας**

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

**7. Αδρανοποίηση**

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

**8. Υπολειμματική υγρασία**

Κάθε παρτίδα λυόφιλου προϊόντος πρέπει να ελέγχεται για υπολειμματική υγρασία.

**9. Σταθερότητα από παρτίδα σε παρτίδα**

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

**Z. ΔΟΚΙΜΕΣ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ**

Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας βάσει του άρθρου 12 παράγραφος 3 στοιχεία στ) και θ), υποβάλλονται σύμφωνα με τα ακόλουθα απαιτούμενα.

Πρέπει να δίνεται μία περιγραφή των δοκιμών που έγιναν για την υποστήριξη του χρόνου ζωής που προτείνεται από τον αιτούντα. Οι δοκιμές αυτές πρέπει να είναι μελέτες του πραγματικού χρόνου και να εκτελούνται σε επαρκή αριθμό παρτίδων παραγομένων σύμφωνα με την περιγραφείσα παραγωγική διαδικασία και σε προϊόντα περιεχόμενα στον τελικό περιέκτη. Στις δοκιμές αυτές περιλαμβάνονται βιολογικές και φυσικοχημικές δοκιμές σταθερότητας.

Τα συμπεράσματα πρέπει να περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα αναλύσεων που δικαιολογούν τον προτεινόμενο χρόνο ζωής κάτω από τις προτεινόμενες συνθήκες αποθήκευσης.

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

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

**ΜΕΡΟΣ 7****Τεκμηρίωση ασφαλείας****A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

1. Οι δοκιμασίες ασφαλείας δείχνουν τους πιθανούς κινδύνους από το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο που μπορούν να παρουσιαστούν υπό τις προτεινόμενες συνθήκες χρήσεως στα ζώα. Οι κίνδυνοι αυτοί αξιολογούνται σε σχέση με τα πιθανά οφέλη από τα σκευάσματα.

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

2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν την αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) και 13 παράγραφος 1, υποβάλλονται σύμφωνα με τις απαιτήσεις του τμήματος Β.
3. Τα κράτη μέλη μερμινούν ώστε οι εργαστηριακές δοκιμές να διεξάγονται σύμφωνα με τις αρχές της ορθής εργαστηριακής πρακτικής που θεσπίστηκαν με τις οδηγίες 87/18/ΕΟΚ και 88/320/ΕΟΚ.

**B. ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ**

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

**Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΕΣ****1. Ασφάλεια χορήγησης μιας δόσεως**

Το ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο χορηγείται στη συνιστώμενη δόση και από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως σε ζώα κάθε είδους και κατηγορίας για τις οποίες προορίζεται να χρησιμοποιηθεί, συμπεριλαμβανομένων ζώων στην ελάχιστη ηλικία χορηγήσεως. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για διαπίστωση συμπτωμάτων συστημικών και τοπικών αντιδράσεων. Όταν χρειάζεται, οι μελέτες αυτές περιλαμβάνουν λεπτομερείς μεταθανάτιες μακροσκοπικές και μικροσκοπικές εξετάσεις του σημείου εγχύσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται μέχρις ότου δεν αναμένονται πλέον αντιδράσεις, σε όλες όμως τις περιπτώσεις, η παρατήρηση και εξέταση διαρκεί τουλάχιστον 14 ημέρες μετά τη χορήγηση.

**2. Ασφάλεια χορήγησης μιας υπερδόσεως**

Σε ζώα των πλέον ευαίσθητων κατηγοριών του στοχευόμενου είδους, χορηγείται από κάθε συνιστώμενη οδό χορηγήσεως μιας υπερδόσης του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται ως προς την παρουσία συμπτωμάτων και οργανικών και τοπικών αντιδράσεων. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια όπως η θερμοκρασία του ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά τη χορήγηση.

**3. Ασφάλεια από επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως**

Μπορεί να απαιτηθεί η επανειλημμένη χορήγηση μιας δόσεως για να αποκαλυφθούν τυχόν ανεπιθύμητες επιδράσεις από τη χορήγηση αυτή. Οι δοκιμές αυτές εκτελούνται στις πιο ευαίσθητες κατηγορίες του στοχευόμενου ζωικού είδους, χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορηγήσεως. Τα ζώα παρατηρούνται και εξετάζονται για 14 τουλάχιστον ημέρες μετά από την τελευταία χορήγηση για τυχόν σημεία οργανικής ή τοπικής αντιδράσεως. Καταγράφονται επίσης και άλλα αντικειμενικά κριτήρια, όπως θερμοκρασία ορθού και μετρήσεις αποδόσεων.

**4. Εξέταση αναπαραγωγής αποδόσεως**

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

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

**5. Εξέταση ανοσολογικών λειτουργιών**

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

**6. Ειδικές απαιτήσεις για ζώντα εμβόλια****6.1. Διάδοση του εμβολιακού στελέχους**

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

## 6.2. Διασπορά στο εμβολιασμένο ζώο

Ελέγχονται ως προς την παρουσία του μικροοργανισμού τα κόπρανα, τα ούρα, το γάλα, τα αυγά, οι στοματικές, ρινικές και άλλες εκκρίσεις. Ακόμη, μπορεί να απαιτηθούν μελέτες για τη διασπορά του στελέχους του εμβολίου στο σώμα, δίνοντας ιδιαίτερη προσοχή στα σημεία που παρατηρείται έντονος πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού. Στην περίπτωση ζώων εμβολίων για ιδιαίτερα διαδεδομένες νόσους ζώων που προορίζονται για παραγωγή τροφίμων, πρέπει οι μελέτες αυτές να γίνονται οπωσδήποτε.

## 6.3. Επαναφορά λοιμογόνου δράσεως των εξασθενημένων εμβολίων

Ερευνείται η επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως σε υλικό οριακής δόσης, που είναι ελάχιστα εξασθενημένο, μεταξύ του κυρίου ενοφθαλμίσματος και του τελικού προϊόντος. Ο αρχικός εμβολιασμός διενεργείται χρησιμοποιώντας τη συνιστώμενη οδό χορήγησης, που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως. Γίνονται τουλάχιστον πέντε στη σειρά δόσεις σε ζώα του είδους προορισμού. Όταν αυτό δεν είναι τεχνικά δυνατό λόγω αδυναμίας επαρκούς πολλαπλασιασμού του μικροοργανισμού, διενεργούνται όσο το δυνατόν περισσότερες δόσεις στο στοχευόμενο είδος. Αν χρειάζεται, μπορεί να γίνει *in vitro* πολλαπλασιασμός του μικροοργανισμού μεταξύ δόσεων *in vivo*. Οι δόσεις πραγματοποιούνται από την οδό χορήγησης που είναι η πιθανότερη να οδηγήσει σε επαναφορά της λοιμογόνου δράσεως.

## 6.4. Βιολογικές ιδιότητες του εμβολιακού στελέχους

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

## 6.5. Ανασυνδυασμός ή γενομική ανακατάταξη στελεχών

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

## 7. Μελέτη καταλοίπων

Για τα ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα, δεν είναι κανονικά αναγκαίο να γίνεται μελέτη καταλοίπων. Εντούτοις, όταν στην παρασκευή των ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων χρησιμοποιούνται ανοσοεπιχυστικά ή/και συντηρητικά, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα παραμονής καταλοίπων στα τρόφιμα. Εφόσον απαιτείται, πρέπει να ερευνώνται οι επιδράσεις των καταλοίπων αυτών. Ακόμη, στην περίπτωση ζώων εμβολίων για ασθένειες ζώων που μεταδίδονται στον άνθρωπο, πέραν από τις μελέτες που περιγράφονται στο σημείο 6.2, μπορεί να απαιτείται και ο προσδιορισμός των καταλοίπων στο σημείο εγχύσεως.

Πρέπει να υποβάλλεται πρόταση για περίοδο αναμονής και να εξετάζεται η επάρκεια της σε σχέση και με τυχόν διενεργηθείσες μελέτες καταλοίπων.

## 8. Αλληλεπιδράσεις

Οποιοδήποτε γνωστές αλληλεπιδράσεις με άλλα προϊόντα πρέπει να αναφέρονται.

### Δ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

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

### Ε. ΟΙΚΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

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

Η εκτίμηση της οικοτοξικότητας είναι υποχρεωτική για κάθε αίτηση χορήγησης άδειας κυκλοφορίας για ανοσολογικό κτηνιατρικό φάρμακο, εκτός από αιτήσεις που υποβάλλονται σύμφωνα με το άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) και το άρθρο 13 παράγραφος 1.

Η εκτίμηση γίνεται κανονικά σε δύο φάσεις:

Η πρώτη φάση της εκτίμησης γίνεται πάντοτε. Οι ερευνητές εκτιμά τον πιθανό βαθμό έκθεσης του περιβάλλοντος στο προϊόν, στις δραστηριότητες του ουσίας ή στους μεταβολίτες τους, λαμβάνοντας υπόψη:

— το στοχευόμενο είδος και το προτεινόμενο υπόδειγμα χρήσεως (π.χ., μαζική θεραπευτική αγωγή ή εξατομικευμένη χορήγηση),

- τη μέθοδο χορηγήσεως, ιδιαίτερα τον πιθανό βαθμό κατά τον οποίο το προϊόν εισέρχεται απευθείας στο οικοσύστημα,
- την πιθανή απέκκριση του προϊόντος, των δραστικών του ουσιών ή των μεταβολιτών τους στο περιβάλλον από τα υποστάνατα θεραπευτική αγωγή ζώα, όπως και την παρατεταμένη παραμονή των απεκκρίσεων αυτών,
- την καταστροφή των μη χρησιμοποιούμενων προϊόντων ή των υπολειμμάτων.

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

Οι περαιτέρω έρευνες πρέπει να διεξάγονται σύμφωνα με τα πρωτόκολλα δοκιμασιών που παρατίθενται στο παράρτημα V της οδηγίας 67/548/ΕΟΚ, ή όπου το τελικό σημείο δεν καλύπτεται επαρκώς από αυτά, σύμφωνα με άλλα διεθνώς αναγνωρισμένα πρωτόκολλα για το κτηνιατρικό φάρμακο ή/και το ή τα δραστικά του συστατικά ή/και τους απεκκρινόμενους μεταβολίτες, κατά περίπτωση. Ο αριθμός και οι τύποι των δοκιμών και τα κριτήρια για την αξιολόγησή τους εξαρτώνται από το επίπεδο των επισημονικών γνώσεων κατά το χρόνο υποβολής της αιτήσεως.

## ΜΕΡΟΣ 8

### Δοκιμές αποτελεσματικότητας

#### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Σκοπός των δοκιμασιών που περιγράφονται στο μέρος αυτό είναι να καταδείξουν ή επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου. Κάθε αξίωση που γίνεται από τον αιτούντα για τις ιδιότητες, αποτελέσματα και χρήση του προϊόντος πρέπει να υποστηρίζονται πλήρως από τα αποτελέσματα ειδικών δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
2. Τα πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα που συνοδεύουν αιτήσεις για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας σύμφωνα με τα άρθρα 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι) και 13 παράγραφος 1 πρέπει να υποβάλλονται σύμφωνα με τα κατωτέρω απαιτούμενα.
3. Όλες οι κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές πρέπει να εκτελούνται με βάση ένα πλήρως ελεγμένο λεπτομερές πρωτόκολλο δοκιμών το οποίο και θα αναφέρεται γραπτώς πριν από την έναρξη της δοκιμής. Τα πειραματόζωα πρέπει να είναι κάτω από κτηνιατρική επίβλεψη από πλευράς ευζωίας, πλευρά οποία και θα λαμβάνεται πλήρως υπόψη κατά την εκπόνηση οποιουδήποτε πρωτοκόλλου δοκιμών.

Απαιτούνται προκαθορισμένες συστηματικές γραπτές διαδικασίες για την οργάνωση, διεξαγωγή, συλλογή στοιχείων, τεκμηρίωση και επαλήθευση των κλινικών δοκιμών.

4. Πριν αρχίσει οποιαδήποτε δοκιμή, πρέπει να λαμβάνεται και να τεκμηριώνεται η κατόπιν ενημέρωσης συναίνεση του κατόχου των ζώων που θα χρησιμοποιηθούν στη δοκιμή. Ειδικότερα, ο κάτοχος των ζώων πρέπει να ενημερώνεται γραπτώς σχετικά με τις συνέπειες που μπορεί να έχει η συμμετοχή στη δοκιμή όσον αφορά τη μετέπειτα διάθεση των υποβληθέντων σε θεραπευτική αγωγή ζώων ή τη λήψη τροφίμων από τα ζώα αυτά. Αντίγραφο της ανακοίνωσης αυτής, υπογεγραμμένη και χρονολογημένη από τον κάτοχο των ζώων, περιλαμβάνεται στην τεκμηρίωση της δοκιμής.
5. Αν η δοκιμή δεν πραγματοποιείται με τυφλό, οι διατάξεις των άρθρων 58, 59 και 60 εφαρμόζονται κατ' αναλογία στην επισήμανση των παρασκευασμάτων που προορίζονται να χρησιμοποιηθούν σε κτηνιατρικές κλινικές δοκιμές. Σε κάθε περίπτωση, στην επισήμανση πρέπει να αναγράφεται ευκρινώς και ανεξίτηλα η φράση «κτηνιατρική κλινική δοκιμή μόνο».

#### B. ΓΕΝΙΚΑ ΑΠΑΙΤΟΥΜΕΝΑ

1. Η επιλογή των στελεχών των εμβολίων πρέπει να δικαιολογείται βάσει επιζωοτιολογικών δεδομένων.
2. Οι δοκιμασίες αποτελεσματικότητας που εκτελούνται στο εργαστήριο πρέπει να είναι ελεγχόμενες δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων και των μη υποβαλλόμενων σε αγωγή ζώων-μαρτύρων.

Γενικά, οι δοκιμασίες αυτές πρέπει να υποστηρίζονται από δοκιμασίες που εκτελούνται υπό φυσικές συνθήκες, συμπεριλαμβανομένων και μη υποβαλλόμενων σε αγωγή ζώων μαρτύρων.

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

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

3. Η αποτελεσματικότητα ενός ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου καταδεικνύεται για κάθε κατηγορία κάθε είδους ζώου προορισμού που συνιστάται για εμβολιασμό, από κάθε συνιστώμενη οδό χορήγησης και χρησιμοποιώντας το προτεινόμενο χρονοδιάγραμμα χορήγησης. Πρέπει να αξιολογείται επαρκώς η επίδραση των παθητικών αποκτούμενων και μέσω της μητέρας αντισωμάτων στην αποτελεσματικότητα ενός εμβολίου. Κάθε αξίωση σχετική με την έναρξη και τη διάρκεια της προστασίας πρέπει να υποστηρίζεται με στοιχεία από δοκιμασίες.
4. Η αποτελεσματικότητα καθενός από τα συστατικά πολυδυνάμων και συνδυασμένων ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων πρέπει να καταδεικνύεται. Εάν το φάρμακο συνιστάται για χορήγηση σε συνδυασμό ή ταυτόχρονα με κάποιο άλλο κτηνιατρικό φάρμακο, πρέπει να αποδεικνύεται ότι αυτά είναι συμβατά.
5. Όταν ένα προϊόν αποτελεί μέρος εμβολιακού σχήματος που συνιστάται από τον αιτούντα, πρέπει να καταδεικνύεται η επίδραση από τον αρχικό εμβολιασμό ή τον αναμνηστικό εμβολιασμό ή η συμβολή του προϊόντος στην αποτελεσματικότητα του εμβολιακού σχήματος ως συνόλου.
6. Η χρησιμοποιούμενη δόση πρέπει να αντιστοιχεί με την ποσότητα του προϊόντος που συνιστάται να χρησιμοποιείται και να περιέχει τον ελάχιστο τίτλο ή ισχύ για το οποίο υποβάλλεται η αίτηση.
7. Τα δείγματα που χρησιμοποιούνται για δοκιμασίες αποτελεσματικότητας πρέπει να λαμβάνονται από παρτίδα ή παρτίδες που παράγονται σύμφωνα με την παραγωγική διαδικασία που περιγράφεται στην αίτηση για χορήγηση άδειας κυκλοφορίας.
8. Για διαγνωστικά ανοσολογικά κτηνιατρικά φάρμακα που χορηγούνται σε ζώα, ο αιτών πρέπει να υποδεικνύει πως πρέπει να ερμηνεύονται οι αντιδράσεις στο προϊόν.

#### Γ. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ

1. Βασικά, οι δοκιμασίες που αποσκοπούν να καταδειχθεί η αποτελεσματικότητα πρέπει να πραγματοποιούνται κάτω από σωστά ελεγχόμενες εργαστηριακές συνθήκες με την τεχνητή μόλυνση που γίνεται, μετά από τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στο ζώο προορισμού, κάτω από τις συνιστώμενες συνθήκες χρήσεως. Κατά το δυνατόν, οι συνθήκες υπό τις οποίες πραγματοποιείται η τεχνητή μόλυνση πρέπει να προσομοιάζουν προς τις φυσικές συνθήκες μόλυνσεως, π.χ. από πλευράς ποσότητας του μικροοργανισμού τεχνητής μόλυνσης και οδού χορήγησης αυτής.
2. Εφόσον είναι δυνατόν, ο ανοσολογικός μηχανισμός (κυτταρικός/χυμικός, τοπικός/γενικός, τάξη ανοσοσφαιρίνης) ο οποίος ενεργοποιείται μετά τη χορήγηση του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου στα ζώα προορισμού διαμέσου της συνιστώμενης οδού χορήγησης, πρέπει να προσδιορίζεται και να τεκμηριώνεται.

#### Δ. ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

1. Εκτός εάν υπάρχει αιτιολόγηση για το αντίθετο, τα αποτελέσματα από τις εργαστηριακές δοκιμασίες πρέπει να συμπληρώνονται με στοιχεία από δοκιμασίες κάτω από φυσικές συνθήκες.
2. Αν οι εργαστηριακές δοκιμές δεν μπορούν να σπηρίξουν τα στοιχεία για την αποτελεσματικότητα, μπορεί να γίνουν δεκτές και οι δοκιμασίες υπό φυσικές συνθήκες μόνο.

### ΜΕΡΟΣ 9

#### **Πληροφοριακά στοιχεία και έγγραφα με τεκμηρίωση των δοκιμών ασφαλείας και δοκιμασίες αποτελεσματικότητας ανοσολογικών κτηνιατρικών φαρμάκων**

##### A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως σε κάθε επιστημονική εργασία, ο φάκελος των μελετών ασφαλείας και αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει μία εισαγωγή που εισαγάγει στο θέμα και υποδεικνύει τις δοκιμές που διενεργήθηκαν σύμφωνα με τα μέρη 7 και 8, όπως επίσης και μία περίληψη, με παραπομπές στην υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οποιαδήποτε παράλειψη ελέγχων ή δοκιμασιών που περιλαμβάνονται στα μέρη 7 και 8 πρέπει να επισημαίνεται και να τίθεται υπό συζήτηση.

##### B. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Σε όλες τις μελέτες πρέπει να παρέχονται τα ακόλουθα:

1. μία περίληψη·
2. η ονομασία του φορέα που διενήργησε τις μελέτες·

3. λεπτομερές πειραματικό πρωτόκολλο το οποίο να περιλαμβάνει περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία ως προς τα είδη, φυλή ή γένος των ζώων, κατηγορίες ζώων, από όπου αυτές ελήφθησαν, ταυτοποίηση και αριθμό ζώων, τις συνθήκες κάτω από τις οποίες εκτράφηκαν και διατράφησαν (αναφερομένων μεταξύ άλλων και αν ήταν απηλλαγμένα από προσδιορισμένους παθογόνους παράγοντες ή/και προσδιορισμένα αντισώματα, τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές), τη δόση, την οδό, το χρονοδιάγραμμα και ημερομηνίες χορηγήσεως και περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών στατιστικών μεθόδων·
4. στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά δόθηκε placebo ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε αγωγή·
5. κάθε γενική ή εξατομικευμένη παρατήρηση και τα επιτευχθέντα αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπικές αποκλίσεις), ευνοϊκά ή μη. Τα στοιχεία πρέπει να περιγράφονται με επαρκείς λεπτομέρειες ώστε τα αποτελέσματα να μπορούν να αξιολογηθούν επισταμένως, ανεξάρτητα από την ερμηνεία τους από τον συγγραφέα. Τα ανεπεξέργαστα στοιχεία πρέπει να παρουσιάζονται σε πίνακες. Τα αποτελέσματα, εν είδει επεξηγήσεως και απεικονίσεως, μπορούν να συνοδεύονται από αναπαραγωγές στοιχείων καταγραφής, μικροφωτογραφίες, κ.λπ·
6. τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια των παρατηρηθεισών παρενεργειών·
7. τον αριθμό των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωρα από τις μελέτες και τους λόγους της απόσυρσης·
8. μία στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, όταν αυτό απαιτείται από τον προγραμματισμό των δοκιμών, και τις διακυμάνσεις των στοιχείων·
9. την εμφάνιση και πορεία συνδράμουσας νόσου·
10. κάθε λεπτομέρεια σχετικά με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν), η χορήγηση των οποίων ήταν αναγκαία κατά την πορεία της μελέτης·
11. μία αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, με συμπεράσματα ως προς την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του προϊόντος.

#### Γ. ΜΕΛΕΤΕΣ ΥΠΟ ΦΥΣΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ

Τα πληροφοριακά στοιχεία που αφορούν τις μελέτες υπό φυσικές συνθήκες πρέπει να είναι αρκετά λεπτομερή για να μπορεί να γίνει αντικειμενική κρίση επ' αυτών. Πρέπει να περιλαμβάνουν τα ακόλουθα:

1. μία περιληψη·
2. το όνομα, τη διεύθυνση, το λειτουργήμα και τους τίτλους του ασχοληθέντος ερευνητή·
3. τον τόπο και την ημερομηνία χορηγήσεως, το όνομα και τη διεύθυνση του κατόχου των ζώων·
4. λεπτομέρειες του πρωτοκόλλου δοκιμασίας με μία περιγραφή των χρησιμοποιηθεισών μεθόδων, συσκευών και υλικών, στοιχεία για την οδό χορήγησης, το χρονοδιάγραμμα χορήγησης, τη δόση, τις κατηγορίες των ζώων, τη διάρκεια της παρατηρήσεως, την ορολογική ανταπόκριση και άλλες έρευνες που έγιναν στα ζώα μετά τη χορήγηση·
5. στην περίπτωση ζώων μαρτύρων, αν σε αυτά χορηγήθηκε ψευδοφάρμακο ή δεν υποβλήθηκαν καθόλου σε θεραπεία·
6. ταυτοποίηση των υποβληθέντων σε αγωγή ζώων και των ζώων μαρτύρων (συλλογική ή ατομική, κατά περίπτωση), όπως είδος, φυλή, γένος, ηλικία, βάρος, φύλο, φυσιολογική κατάσταση·
7. σύντομη περιγραφή της μεθόδου εκτροφής και διατροφής, αναφέροντας τη φύση και την ποσότητα τυχόν προσθέτων που περιείχοντο στις ζωοτροφές·
8. όλα τα στοιχεία για παρατηρήσεις, αποδόσεις και αποτελέσματα (με μέσους όρους και τυπική απόκλιση)· όταν οι δοκιμές και οι μετρήσεις διεξήχθησαν σε άτομα, πρέπει να παρέχονται ατομικά στοιχεία·
9. όλες τις παρατηρήσεις και αποτελέσματα των μελετών, ευνοϊκά ή μη, με πλήρη αναφορά των παρατηρήσεων και των αποτελεσμάτων των αντικειμενικών δοκιμών δραστηριότητας που απαιτούνται για την αξιολόγηση του προϊόντος· οι χρησιμοποιηθείσες τεχνικές πρέπει να προσδιορίζονται και να επεξηγείται η σημαντικότητα τυχόν διακυμάνσεων στα αποτελέσματα·
10. επίδραση στην απόδοση των ζώων (π.χ. ωοτοκία, παραγωγή γάλακτος, αναπαραγωγική ικανότητα)·
11. ο αριθμός των ζώων που αποσύρθηκαν πρόωπα από τις μελέτες και οι λόγοι για την απόσυρση αυτή·
12. τη φύση, τη συχνότητα και τη διάρκεια παρατηρηθεισών παρενεργειών·
13. την εμφάνιση και πορεία τυχόν παρεμπόπτουσας ασθένειας·

14. κάθε λεπτομέρεια σχετική με φάρμακα (εκτός από το υπό μελέτη προϊόν) που χορηγήθηκαν είτε πριν είτε ταυτόχρονα με το εξεταζόμενο προϊόν ή κατά τη διάρκεια της περιόδου παρατηρήσεως· λεπτομέρειες για τυχόν παρατηρηθείσες αλληλεπιδράσεις·
15. μία αντικειμενική εξέταση των ληφθέντων αποτελεσμάτων, παρατιθέμενων συμπερασμάτων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου.

Δ. ΓΕΝΙΚΑ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Πρέπει να εξάγονται γενικά συμπεράσματα για όλα τα αποτελέσματα των ελέγχων και δοκιμασιών που πραγματοποιήθηκαν σύμφωνα με τα μέρη 7 και 8. Σε αυτά πρέπει να περιέχεται μία αντικειμενική εξέταση όλων των ληφθέντων αποτελεσμάτων και να εκφέρεται συμπέρασμα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του ανοσολογικού κτηνιατρικού φαρμάκου.

Ε. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

Οι βιβλιογραφικές παραπομπές που αναφέρονται στην περίληψη που μνημονεύεται στο τμήμα Α πρέπει να παρατίθενται λεπτομερώς.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

## ΜΕΡΟΣ Α

**Καταργούμενες οδηγίες και οι διαδοχικές τροποποιήσεις τους  
(που αναφέρονται στο άρθρο 96)**

Οδηγία 81/851/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 1)  
 Οδηγία 90/676/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 15)  
 Οδηγία 90/677/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 373 της 31.12.1990, σ. 26)  
 Οδηγία 92/74/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 297 της 13.10.1992, σ. 12)  
 Οδηγία 93/40/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 31)  
 Οδηγία 2000/37/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 139 της 10.6.2000, σ. 25)

Οδηγία 81/852/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 317 της 6.11.1981, σ. 16)  
 Οδηγία 87/20/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 15 της 17.1.1987, σ. 34)  
 Οδηγία 92/18/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 97 της 10.4.1992, σ. 1)  
 Οδηγία 93/40/ΕΟΚ του Συμβουλίου (ΕΕ L 214 της 24.8.1993, σ. 31)  
 Οδηγία 1999/104/ΕΚ της Επιτροπής (ΕΕ L 3 της 6.1.2000, σ. 18)

## ΜΕΡΟΣ Β

**Κατάλογος των προθεσμιών μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο  
(που αναφέρονται στο άρθρο 96)**

Οδηγία	Προθεσμία μεταφοράς στο εθνικό δίκαιο
Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	9η Οκτωβρίου 1983
Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	9η Οκτωβρίου 1983
Οδηγία 87/20/ΕΟΚ	1η Ιουλίου 1987
Οδηγία 90/676/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1992
Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	20 Μαρτίου 1993
Οδηγία 92/18/ΕΟΚ	1η Απριλίου 1993
Οδηγία 92/74/ΕΟΚ	31η Δεκεμβρίου 1993
Οδηγία 93/40/ΕΟΚ	1η Ιανουαρίου 1995
	1η Ιανουαρίου 1998 (άρθρο 1.7)
Οδηγία 1999/104/ΕΚ	1η Ιανουαρίου 2000
Οδηγία 2000/37/ΕΚ	5η Δεκεμβρίου 2001

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

## ΠΙΝΑΚΑΣ ΑΝΤΙΣΤΟΙΧΙΑΣ

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 1 σημεία 1 και 2	άρθρο 1 σημεία 1 και 2	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημείο 3		Άρθρο 1 παράγραφος 2, 2η περίπτωση			
Άρθρο 1 σημείο 4	Άρθρο 1 σημείο 3	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημεία 5 και 6		Άρθρο 1 παράγραφος 2, 3η και 4η περίπτωση			
Άρθρο 1 σημείο 7				Άρθρο 1 παράγραφος 2	
Άρθρο 1 σημείο 8					Άρθρο 1
Άρθρο 1 σημείο 9		Άρθρο 5 εδάφιο 3, σημείο 8			
Άρθρο 1 σημεία 10 έως 16		Άρθρο 42β εδάφιο 1			
Άρθρο 1 σημείο 17		Άρθρο 50α παράγραφος 1, εδάφιο 2			
Άρθρο 1 σημείο 18		Άρθρο 16 παράγραφος 1			
Άρθρο 1 σημείο 19		Άρθρο 18 παράγραφος 1, υποσημείωση			
Άρθρο 2		Άρθρο 2 παράγραφος 1			
Άρθρο 3 σημείο 1, εδάφιο 1		Άρθρο 2 παράγραφος 2, 1η περίπτωση			
Άρθρο 3 σημείο 1, εδάφιο 2		Άρθρο 2 παράγραφος 3			
Άρθρο 3 σημείο 2				Άρθρο 1 παράγραφος 3	
Άρθρο 3 σημεία 3 και 4	Άρθρο σημεία 4 και 5 και άρθρο 2 παράγραφος 3	Άρθρο 1 παράγραφος 1			
Άρθρο 3 σημείο 5		Άρθρο, παράγραφος 2, 3η περίπτωση			
Άρθρο 3 σημείο 6		Άρθρο 1 σημείο 4			
Άρθρο 4 παράγραφος 1				Άρθρο 1 παράγραφος 4	
Άρθρο 4 παράγραφος 2		Άρθρο 3			
Άρθρο 5		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 1			

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 6		Άρθρο 4 παράγραφος 2 εδάφιο 1			
Άρθρο 7		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 2			
Άρθρο 8		Άρθρο 4 παράγραφος 1 εδάφιο 3			
Άρθρο 9		Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 1			
Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 1		Άρθρο 4 παράγραφος 4 εδάφιο 1 και 2			
Άρθρο 10 παράγραφος 2 εδάφιο 3					Άρθρο 2 παράγραφος 1 εδάφιο 2
Άρθρο 11		Άρθρο 4 παράγραφος 4 εδάφιο 3			
Άρθρο 12 παράγραφος 1		Άρθρο 5 εδάφιο 1			
Άρθρο 12 παράγραφος 2		Άρθρο 5 εδάφιο 2			
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία α) έως θ)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 1 έως 9	Άρθρο 1 εδάφιο 1		
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχείο ι)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 10 εδάφιο 1			
Άρθρο 12 παράγραφος 3 στοιχεία ια) έως ν)		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 11 έως 14			
Άρθρο 13 παράγραφος 1		Άρθρο 5 εδάφιο 3 σημείο 10 εδάφιο 2			
Άρθρο 13 παράγραφος 2			Άρθρο 1 εδάφιο 2		
Άρθρο 14		Άρθρο 5α			
Άρθρο 15 παράγραφος 1		Άρθρο 6			
Άρθρο 15 παράγραφος 2 και 3		Άρθρο 7			
Άρθρο 16					Άρθρο 6
Άρθρο 17 παράγραφος 1					Άρθρο 7 παράγραφος 1
Άρθρο 17 παράγραφος 2					Άρθρο 7 παράγραφος 3
Άρθρο 17 παράγραφος 3					Άρθρο 4 εδάφιο 2
Άρθρο 18					Άρθρο 8
Άρθρο 19					Άρθρο 9
Άρθρο 20 πρώτο εδάφιο					Άρθρο 2 παράγραφος 3

Άρθρο 20 δεύτερο εδάφιο					Άρθρο 9
Άρθρο 21		Άρθρο 8			
Άρθρο 22		Άρθρο 8α			
Άρθρο 23		Άρθρο 9			
Άρθρο 24		Άρθρο 10			
Άρθρο 25		Άρθρο 5β			
Άρθρο 26 παράγραφος 1 και 2		Άρθρο 12			
Άρθρο 26 παράγραφος 3		Άρθρο 15 παράγραφος 2			
Άρθρο 27 παράγραφος 1		Άρθρο 14 παράγραφος 1 εδάφιο 1			
Άρθρο 27 παράγραφος 2		Άρθρο 14 παράγραφος 1 εδάφιο 2			
Άρθρο 27 παράγραφος 3		Άρθρο 14 παράγραφος 2			
Άρθρο 27 παράγραφος 4 και 5		Άρθρο 14 παράγραφος 3 και 4			
Άρθρο 28		Άρθρο 15 παράγραφος 1			
Άρθρο 29		Άρθρο 13			
Άρθρο 30		Άρθρο 11			
Άρθρο 31 παράγραφος 1		Άρθρο 16 παράγραφος 1			
Άρθρο 31 παράγραφος 2		Άρθρο 16 παράγραφος 2	Άρθρο 2		
Άρθρο 31 παράγραφος 3		Άρθρο 16 παράγραφος 3			
Άρθρο 32 παράγραφος 1		Άρθρο 17 παράγραφος 3			
Άρθρο 32 παράγραφος 2		Άρθρο 17 παράγραφος 1			
Άρθρο 32 παράγραφος 3		Άρθρο 17 παράγραφος 2			
Άρθρο 32 παράγραφος 4		Άρθρο 17 παράγραφος 4			
Άρθρο 33		Άρθρο 18			
Άρθρο 34		Άρθρο 19			
Άρθρο 35		Άρθρο 20			
Άρθρο 36		Άρθρο 21			
Άρθρο 37		Άρθρο 22 παράγραφος 1			

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 38		Άρθρο 22 παράγραφος 2, 3 και 4			
Άρθρο 39		Άρθρο 23			
Άρθρο 40		Άρθρο 23α			
Άρθρο 41		Άρθρο 23β			
Άρθρο 42		Άρθρο 23γ			
Άρθρο 43		Άρθρο 22 παράγραφος 5			
Άρθρο 44		Άρθρο 24			
Άρθρο 45		Άρθρο 25			
Άρθρο 46		Άρθρο 26			
Άρθρο 47		Άρθρο 28 παράγραφος 1			
Άρθρο 48		Άρθρο 28 παράγραφος 2			
Άρθρο 49		Άρθρο 28 παράγραφος 3			
Άρθρο 50		Άρθρο 27			
Άρθρο 51		Άρθρο 27α			
Άρθρο 52		Άρθρο 29			
Άρθρο 53		Άρθρο 31			
Άρθρο 54		Άρθρο 32			
Άρθρο 55 παράγραφος 1		Άρθρο 30 παράγραφος 1 εδάφιο 1 και 2			
Άρθρο 55 παράγραφος 2		Άρθρο 30 παράγραφος 1 εδάφιο 3			
Άρθρο 55 παράγραφος 3		Άρθρο 30 παράγραφος 2			
Άρθρο 56		Άρθρο 33			
Άρθρο 57					Άρθρο 3
Άρθρο 58 παράγραφος 1 έως 3		Άρθρο 43			
Άρθρο 58 παράγραφος 4		Άρθρο 47			
Άρθρο 59 παράγραφος 1		Άρθρο 44			
Άρθρο 59 παράγραφος 2		Άρθρο 45			

Άρθρο 59 παράγραφος 3		Άρθρο 47			
Άρθρο 60		Άρθρο 46			
Άρθρο 61 παράγραφος 1		Άρθρο 48 εδάφιο 1			
Άρθρο 61 παράγραφος 2		Άρθρο 48 εδάφιο 2			
Άρθρο 61 παράγραφος 3		Άρθρο 48 εδάφιο 3			
Άρθρο 62		Άρθρο 49 εδάφιο 1			
Άρθρο 63		Άρθρο 50			
Άρθρο 64 παράγραφος 1					Άρθρο 2 παράγραφος 2
Άρθρο 64 παράγραφος 2					Άρθρο 7 παράγραφος 2
Άρθρο 65 παράγραφος 1		Άρθρο 50α παράγραφος 1 εδάφιο 1 και 3			
Άρθρο 65 παράγραφος 2, 3 και 4		Άρθρο 65 παράγραφος 2, 3 και 4			
Άρθρο 66		Άρθρο 50β			
Άρθρο 67		Άρθρο 4 παράγραφος 3 εδάφιο 3			
Άρθρο 68		Άρθρο 1 παράγραφος 5			
Άρθρο 69		Άρθρο 50γ			
Άρθρο 70		Άρθρο 4 παράγραφος 5			
Άρθρο 71				Άρθρο 4	
Άρθρο 72		Άρθρο 42ε			
Άρθρο 73		Άρθρο 42α			
Άρθρο 74		Άρθρο 42γ			
Άρθρο 76		Άρθρο 42στ			
Άρθρο 77 παράγραφος 1		Άρθρο 42ζ			
Άρθρο 42ζ		άρθ 42β εδάφιο 2			
Άρθρο 78		Άρθρο 42η			
Άρθρο 75		Άρθρο 42δ			
Άρθρο 79		Άρθρο 42θ			
Άρθρο 80 παράγραφος 1		Άρθρο 34 εδάφια 1 και 2			

Παρούσα οδηγία	Οδηγία 65/65/ΕΟΚ	Οδηγία 81/851/ΕΟΚ	Οδηγία 81/852/ΕΟΚ	Οδηγία 90/677/ΕΟΚ	Οδηγία 92/74/ΕΟΚ
Άρθρο 80 παράγραφος 2				Άρθρο 3 παράγραφος 1	
Άρθρο 80 παράγραφος 3		Άρθρο 34 εδάφιο 3			
Άρθρο 81 παράγραφος 1		Άρθρο 35			
Άρθρο 81 παράγραφος 2				Άρθρο 3 παράγραφος 2	
Άρθρο 82				Άρθρο 3 παράγραφος 3	
Άρθρο 83		Άρθρο 36			
Άρθρο 84		Άρθρο 37			
Άρθρο 85		Άρθρο 38			
Άρθρο 86					Άρθρο 4 εδάφιο 1
Άρθρο 87		Άρθρο 38α			
Άρθρο 88			Άρθρο 2α		
Άρθρο 89		Άρθρο 42ι	Άρθρο 2β		
Άρθρο 90		Άρθρο 39			
Άρθρο 91		Άρθρο 42			
Άρθρο 92					Άρθρο 5
Άρθρο 93		Άρθρο 24α			
Άρθρο 94		Άρθρο 40, 41 και 49 εδάφιο 2			
Άρθρο 95		Άρθρο 4 παράγραφος 2 εδάφιο 2			
Άρθρο 96	—	—	—	—	—
Άρθρο 97	—	—	—	—	—
Άρθρο 98	—	—	—	—	—
Παράρτημα Ι			Παράρτημα		
Παράρτημα ΙΙ	—	—	—	—	—
Παράρτημα ΙΙΙ	—	—	—	—	—