

Tämä asiakirja on ainoastaan dokumentointitarkoituksiin. Toimielimet eivät vastaa sen sisällöstä.

- **B** EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVI 2001/82/EY,
annettu 6 päivänä marraskuuta 2001,
eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä
(EYVL L 311, 28.11.2001, s. 1)

Muutettu:

	virallinen lehti		
	N:o	sivu	päivämäärä
► <u>M1</u> Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/28/EY, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004	L 136	58	30.4.2004



**EUROOPAN PARLAMENTIN JA NEUVOSTON DIREKTIIVI
2001/82/EY,**

**annettu 6 päivänä marraskuuta 2001,
eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä**

EUROOPAN PARLAMENTTI JA EUROOPAN UNIONIN NEUVOSTO, jotka ottavat huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen ja erityisesti sen 95 artiklan,

ottavat huomioon komission ehdotuksen,

ottavat huomioon talous- ja sosiaalikomitean lausunnon ⁽¹⁾,

noudattavat perustamissopimuksen 251 artiklassa tarkoitettua menettelyä ⁽²⁾

sekä katsovat seuraavaa:

- (1) Eläinlääkkeitä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981 annettua neuvoston direktiiviä 81/851/EY ⁽³⁾, eläinlääkkeiden tutkimiseen liittyviä analyyttisiä, farmakologis-toksikologisia ja kliinisiä standardeja ja tutkimussuunnitelmia koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä 28 päivänä syyskuuta 1981 annettua neuvoston direktiiviä 81/852/EY ⁽⁴⁾, eläinlääkkeitä koskevan jäsenvaltioiden lainsäädännön lähentämisestä annetun direktiivin 81/851/EY soveltamisalan laajentamisesta ja lisäsäännösten säätämisestä immunologisille eläinlääkkeille 13 päivänä joulukuuta 1990 annettua neuvoston direktiiviä 90/677/EY ⁽⁵⁾ ja eläinlääkkeitä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä annetun direktiivin 81/851/EY soveltamisalan laajentamisesta ja homeopaattisia eläinlääkkeitä koskevista lisäsäännöksistä 22 päivänä syyskuuta 1992 annettua neuvoston direktiiviä 92/74/EY ⁽⁶⁾ on muutettu useita kertoja huomattavilta osin. Sen vuoksi olisi selkeyden ja järkeistämisen takia kodifioitava mainitut direktiivit.
- (2) Kaikkien eläinlääkkeiden tuotantoa ja jakelua koskevien säännösten ensisijaisena tarkoituksena on oltava kansanterveyden turvaaminen.
- (3) Tämä päämäärä on kuitenkin saavutettava keinoilla, jotka eivät ole omiaan estämään lääketeollisuuden tai -kaupan kehittymistä yhteisössä.
- (4) Sikäli kuin jäsenvaltiolla jo on eläinlääkkeitä säänteleviä lakeja, asetuksia ja hallinnollisia määräyksiä, ne olennaisilta periaatteiltaan eroavat toisistaan. Tämä saattaa estää lääkkeiden kauppaa yhteisössä ja se siten vaikuttaa suoraan sisämarkkinoiden toimintaan.
- (5) Siksi on tarpeen poistaa tällaiset esteet. Tämän tavoitteen saavuttamiseksi on välttämätöntä lähentää asiaan liittyviä säännöksiä.
- (6) Kansanterveyden ja eläinlääkkeiden vapaan liikkuvuuden kannalta on tarpeen, että toimivaltaisilla viranomaisilla on käytettävissään kaikki tarpeelliset tiedot hyväksytyistä eläinlääkkeistä valmistaiden ominaisuuksia koskevien hyväksytyjen yhteenvedojen muodossa.

⁽¹⁾ EYVL C 75, 15.3.2000, s. 11.

⁽²⁾ Europan parlamentin lausunto, annettu 3. heinäkuuta 2001 (ei vielä julkaistu virallisessa lehdessä) ja neuvoston päätös, tehty 27. syyskuuta 2001.

⁽³⁾ EYVL L 317, 6.11.1981, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 2000/37/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 25).

⁽⁴⁾ EYVL L 317, 6.11.1981, s. 16. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 1999/104/EY (EYVL L 3, 6.1.2000, s. 18).

⁽⁵⁾ EYVL L 373, 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ EYVL L 297, 13.10.1992, s. 12.

▼B

- (7) Lukuun ottamatta lääkkeitä, joihin sovelletaan ihmisille ja eläimille tarkoitettuja lääkkeitä koskevista yhteisön luvananto- ja valvontamenettelyistä sekä Euroopan lääkearviointiviraston perustamisesta 22 päivänä heinäkuuta 1993 annetussa neuvoston asetuksessa (ETY) N:o 2309/93 ⁽¹⁾ säädettyä yhteisön keskitettyä luvanantomenettelyä, muiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisien olisi tunnustettava toimivaltaisen viranomaisen antama markkinoille saattamista koskeva lupa, ellei niillä ole painavia syitä olettaa, että kyseisen eläinlääkkeen salliminen voi aiheuttaa vaaraa ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle. Jäsenvaltioiden ollessa eri mieltä lääkkeen laadusta, turvallisuudesta ja tehosta, kysymys olisi arvioitava tieteellisesti yhteisön tasolla yhteisen, asianomaisia jäsenvaltioita velvoittavan päätöksen tekemiseksi kaikista riidanalaisista kohdista. Tämä päätös olisi toteutettava nopeaa menettelyä noudattaen, johon sisältyy komission ja jäsenvaltioiden läheinen yhteistyö.
- (8) Tätä tarkoitusta varten on tarpeen perustaa asetuksella (ETY) N:o 2309/93 perustetun Euroopan lääkearviointiviraston alaisuuteen kuuluva eläinlääkekomitea.
- (9) Tämä direktiivi on tärkeä vaihe eläinlääkkeiden vapaan liikkuvuuden päämäärän saavuttamisessa. Uudet toimenpiteet voivat kuitenkin osoittautua, erityisesti eläinlääkekomiteassa saavutettavien kokemusten valossa, välttämättömiksi jäljellä olevien vapaan liikkuvuuden esteiden poistamiseksi.
- (10) Lääkerekhut eivät kuulu tämän direktiivin soveltamisalaa. Kansanterveyteen liittyvistä ja taloudellisista syistä on kuitenkin tarpeen kieltää sellaisten eläinlääkkeiden käyttäminen lääkerehujen valmistuksessa, joille ei ole myönnetty lupaa.
- (11) Haitallisuuden ja terapeuttisen tehon käsitteet voidaan arvioida vain suhteessa toisiinsa ja niillä voi olla vain suhteellinen merkitys riippuen tieteen kehityksestä ja lääkkeen aiotusta käyttötarkoituksesta. Eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettävillä asiakirjoilla ja ilmoituksilla on osoitettava, että tehoon liittyvät edut ovat merkittävämpiä kuin mahdolliset vaarat. Jos tätä ei voida osoittaa, hakemus on hylättävä.
- (12) Markkinoille saattamista koskeva lupa olisi myös evättävä silloin, kun lääkeaineella ei ole terapeuttista vaikutusta tai kun tällaista vaikutusta ei ole riittävästi osoitettu. Käsitteellä terapeuttinen vaikutus tarkoitetaan valmistajan lupaamaa vaikutusta.
- (13) Markkinoille saattamista koskeva lupa tulee myös evätä silloin, kun osoitettu varoaika ei ole riittävän pitkä poistamaan jäämistä johtuvia terveydellisiä vaaroja.
- (14) Ennen kuin immunologisen eläinlääkkeen markkinoille saattamista koskeva lupa voidaan myöntää, valmistajan on osoitettava, että hän voi jatkuvasti taata, että erät ovat yhdenmukaisia.
- (15) Toimivaltaisilla viranomaisilla olisi oltava valtuudet kieltää immunologisen eläinlääkkeen käyttö silloin, kun hoidettujen eläinten immunologiset vasteet häiritsisivät kansallista tai yhteisön ohjelmaa eläintautien toteutukseksi, hävittämiseksi tai tarkastamiseksi.
- (16) Ensisijaisesti on toivottavaa antaa homeopaattisten lääkkeiden käyttäjille hyvin selkeät tiedot niiden homeopaattisesta luonteesta sekä riittävät takeet niiden laadusta ja vaarattomuudesta.
- (17) Homeopaattisten eläinlääkkeiden valmistusta, valvontaa ja tarkastusta koskevat säännökset on yhdenmukaistettava, jotta tehtäisiin mahdolliseksi turvallisten ja hyvänlaatuisten lääkkeiden liikkuminen kaikkialla yhteisössä.

(1) EYVL L 214, 24.8.1993, s. 1. Asetus sellaisena kuin se on muutettuna komission asetuksella (EY) 649/98 (EYVL L 8, 24.3.1998, s. 7).

▼B

- (18) Ottaen huomioon homeopaattisten eläinlääkkeiden erityisluonteen, kuten niiden sisältämien vaikuttavien ainesosien erittäin alhaiset pitoisuudet ja vaikeudet soveltaa niihin kliinisiin tutkimuksiin liittyviä tavanomaisia tilastollisia menetelmiä, on toivottavaa säätää erityisestä yksinkertaistetusta rekisteröintimenettelystä niille perinteisille homeopaattisille lääkkeille, jotka saatetaan markkinoille ilman lääkemudossa esitettyjä erityisiä terapeuttisia käyttötarkoituksia ja annostuksella, joka ei aiheuta vaaraa eläimelle.
- (19) Eläinlääkkeiden myyntilupaa säänteleviä tavallisia säännöksiä on kuitenkin sovellettava homeopaattisiin eläinlääkkeisiin, joita pidetään kaupan terapeuttisin käyttötarkoituksin varustettuna tai muodossa, josta voi aiheutua vaaraa, jota täytyy punnita suhteessa haluttuun terapeuttiseen vaikutukseen. Jäsenvaltioiden tulisi voida soveltaa erityisiä säännöksiä lemmikkieläimille ja eksoottisille lajeille tarkoitettujen lääkkeiden turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi tehtyjen testien ja tutkimusten tulosten arviointiin, edellyttäen, että ne ilmoittavat niistä komissiolle.
- (20) Ihmisten ja eläinten terveyden paremman suojelemisen vuoksi, ja jotta vältettäisiin ponnistelujen tarpeeton toistaminen eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevia lupahakemuksia tutkittaessa, jäsenvaltioiden olisi valmisteltava järjestelmällisesti jokaista sallimaansa eläinlääkettä koskevat arviointikertomukset ja vaihdettava niitä pyynnöstä. Jäsenvaltion olisi lisäksi voitava lykätä eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen tutkimista, silloin kun eläinlääkettä jo tutkitaan aktiivisesti toisessa jäsenvaltiossa, tarkoituksena tunnustaa jälkimmäisen jäsenvaltion tekemä päätös.
- (21) Eläinlääkkeiden liikkuvuuden helpottamiseksi ja sen ehkäisemiseksi, että yhdessä jäsenvaltiossa suoritettut tarkastukset toistetaan toisessa jäsenvaltiossa, tulisi eläinlääkkeiden valmistukseen, niiden tuontiin kolmansista maista ja vastaavien lupien myöntämiseen soveltaa vähimmäisvaatimuksia.
- (22) Yhteisössä valmistettujen eläinlääkkeiden laatu tulisi taata vaatimalla lääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden noudattamista, riippumatta lääkkeiden lopullisesta päämäärästä.
- (23) Tulisi toteuttaa toimenpiteet myös sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden jälleenmyyjillä on jäsenvaltioiden myöntämä toimilupa ja että ne pitävät asianmukaisia luetteloja.
- (24) Eläinlääkkeillä suoritettavia kokeita varten tarkoitettujen standardien ja tutkimussuunnitelmien näiden valmisteiden valvonnan ja siten kansanterveyden suojaamisen tehokas väline ja niillä voidaan helpottaa näiden lääkkeiden liikkuvuutta asettamalla yhdenmukaiset säännöt kokeita sekä valmistesiakirjojen laatimista varten; ne antavat toimivaltaisille viranomaisille mahdollisuuden perustaa ratkaisunsa yhdenmukaisiin tutkimuksiin ja yhdenmukaisiin arviointiperusteisiin ja vaikuttavat siten arviointierojen vähentävästi.
- (25) On suositeltavaa säätää tarkemmin tapauksista, joissa farmakologisten, toksikologisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia ei tarvitse toimittaa luvan saamiseksi eläinlääkkeelle, joka on olennaisesti samanlainen kuin innovatiivinen valmiste, kun samalla varmistetaan, että innovatiivisia yrityksiä ei saateta epäedulliseen asemaan. Yhteiskuntapoliittisista syistä eläimillä suoritettavia tutkimuksia ei kuitenkaan tulisi toistaa ilman painavaa syytä.
- (26) Sisämarkkinoiden toteuttamisen seurauksena kolmansista maista maahantuotujen eläinlääkkeiden laadun takaamiseksi tehtävistä erityistarkastuksista ei myönnetä vapautusta, ellei aiheellisista järjestelyistä, joilla taataan tarpeellisten tarkastusten suorittaminen viejämäassa, ole sovittu yhteisön kanssa.

▼B

- (27) Jotta voitaisiin taata käytössä olevien eläinlääkkeiden jatkuva turvallisuus, on varmistettava, että yhteisössä käytössä olevia lääkevalvontajärjestelmiä mukautetaan jatkuvasti tieteen ja tekniikan kehityksen perusteella.
- (28) Kansanterveyden suojelemiseksi on kerättävä ja arvioitava tietoa eläinlääkkeiden käyttöön liittyvistä epätoivotuista vaikutuksista ihmisiin.
- (29) Lääkevalvontajärjestelmissä on otettava huomioon saatavilla oleva tieto, joka koskee puutteellista tehoa.
- (30) Lisäksi alkuperäistarkoituksesta poikkeavan käytön aiheuttamia epätoivottuja vaikutuksia koskevan tiedon keräämisellä sekä varoajan oikeellisuutta ja mahdollisia ympäristöongelmia koskevilla tutkimuksilla voidaan edistää eläinlääkkeiden asianmukaisen käytön säännöllistä valvontaa.
- (31) On otettava huomioon muutokset, joita aiheutuu määritelmien, terminologian ja teknologian kehittämisen kansainvälisestä yhdenmukaistamisesta lääkevalvonnan alalla.
- (32) Yhteisössä markkinoille saatettavien eläinlääkkeiden epätoivottuja vaikutuksia koskeva tiedonvaihto tapahtuu yhä enemmän sähköisesti, minkä pitäisi mahdollistaa se, että epätoivotuista vaikutuksista raportoitaessa voitaisiin käyttää yhä yhteistä pistettä ja varmistaa samalla, että toimivaltaiset viranomaiset saavat nämä tiedot käyttöönsä kaikissa jäsenvaltioissa.
- (33) On yhteisön edun mukaista varmistaa, että keskitetyn menettelyn mukaisesti luvan saaneiden eläinlääkkeiden ja muiden menettelyjen mukaisesti luvan saaneiden lääkevalmisteiden lääkevalvontajärjestelmät ovat yhdenmukaiset.
- (34) Markkinoille saattamista koskevien lupien haltijoiden olisi vastattava aktiivisesti markkinoille saattamiensa eläinlääkkeiden jatkuvasta lääkevalvonnasta.
- (35) Tämän direktiivin täytäntöönpanemiseksi tarvittavista toimenpiteistä olisi päätettävä menettelystä komissiolle siirrettyä täytäntöönpanovaltaa käytettäessä 28 päivänä kesäkuuta 1999 tehdyn neuvoston päätöksen 1999/468/EY ⁽¹⁾ mukaisesti.
- (36) Kansanterveyden paremman suojelemisen vuoksi on tarpeen täsmentää, että ihmisten käyttöön tarkoitetut elintarvikkeet eivät saa olla peräisin kliinisiin eläinlääkekokeisiin käytetyistä eläimistä, ellei jäämän enimmäistasoa ole vahvistettu asianomaisen eläinlääkkeen osalta yhteisön menettelystä eläinlääkejäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi eläinperäisissä elintarvikkeissa 26 päivänä kesäkuuta 1990 annetun neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 ⁽²⁾ mukaisesti.
- (37) Komission olisi saatava toimivalta muuttaa liitettä I sen mukauttamiseksi tieteen ja tekniikan kehitykseen.
- (38) Tämän direktiivin ei pidä vaikuttaa jäsenvaltioiden velvoitteisiin, jotka koskevat liitteessä II olevassa B osassa mainittuja määräaikoja direktiivien saattamiseksi osaksi kansallista lainsäädäntöä,

⁽¹⁾ EYVL L 184, 17.7.1999, s. 23.

⁽²⁾ EYVL L 224, 18.8.1990, s. 1. Asetus sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission asetuksella (EY) N:o 1274/2001 (EYVL L 175, 28.6.2001, s. 14).

▼B

OVAT ANTANEET TÄMÄN DIREKTIIVIN:

I OSASTO
MÄÄRITELMÄT

1 artikla

Tässä direktiivissä tarkoitetaan:

▼M1

2. *"Eläinlääkkeellä"*:

- a) aineita tai aineiden yhdistelmiä, jotka on tarkoitettu eläimen sairauden hoitoon tai ehkäisyyn; tai
- b) aineita tai aineiden yhdistelmiä, joita voidaan käyttää eläimiin tai antaa eläimille joko elintoimintojen palauttamiseksi, korjaamiseksi tai muuttamiseksi farmakologisen, immunologisen tai metabolisen vaikutuksen avulla taikka sairauden syyn selvittämiseksi.

▼B

4. *"Aineella"*:

kaikkia aineita, riippumatta alkuperästä, joka voi olla:

- ihminen, esimerkiksi ihmisveri ja verivalmisteet;
- eläinkunta, esimerkiksi mikro-organismi, kokonainen eläin, elinten osa, eläimen erite, toksiini, uute, verituote;
- kasvikunta, esimerkiksi mikro-organismi, kasvi, kasvinosa, kasvin erite, uute;
- kemiallinen, esimerkiksi alkuaine, luonnossa esiintyvä kemiallinen aine ja kemiallisella muuntamisella tai synteisillä saatu kemiallinen yhdiste.

5. *"Lääkereichua varten tarkoitettulla premiksillä"*:

kaikkia eläinlääkkeitä, jotka on ennalta valmistettu pitäen silmällä myöhempää lääkerahun valmistusta.

6. *"Lääkereichulla"*:

kaikkia eläinlääkkeen tai -lääkkeiden ja rehun tai rehujen sekoituksia, jotka ovat markkinoille saattamista varten valmiiksi valmistettuja ja tarkoitettu eläimille syötettäväksi ilman edelleen käsittelyä, parantavien tai ehkäisevien tai muiden 2 alakohdassa tarkoitettujen lääkkeellisten ominaisuuksien vuoksi.

7. *"Immunologisella eläinlääkkeellä"*:

eläinlääkettä, joka annetaan eläimille aktiivisen tai passiivisen immunitetin tuottamiseksi tai immuniteettitilan tutkimiseksi.

▼M1

8. *"Homeopaattisella eläinlääkkeellä"*:

eläinlääkkeitä, jotka on valmistettu homeopaattisiksi kannoiksi kutsuista aineista Euroopan farmakopeassa kuvatun tai, jos tällaista kuvausta ei ole, jäsenvaltioissa tuolla hetkellä virallisesti käytetyissä farmakopeoissa kuvatun homeopaattisen valmistusmenetelmän mukaisesti. Homeopaattinen eläinlääke voi sisältää useita ainesosia.

9. *"Varoajalla"*:

aikaa, joka täytyy olla sen ajankohdan, kun eläimelle on viimeksi annettu eläinlääkettä tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ja tämän direktiivin säännösten mukaisesti, ja sen ajankohdan välillä, kun tällaisista eläimistä tuotetaan elintarvikkeita; varoajan tarkoituksena on suojella

▼ M1

kansanterveyttä varmistamalla, etteivät kyseiset elintarvikkeet sisällä jäämiä asetuksen (ETY) N:o 2377/90 nojalla vaikuttavien aineiden jäämille vahvistettuja enimmäisrajoja ylittävinä määrinä.

10. *"Haittavaikutuksella"*:

sellaista eläinlääkkeen haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta, joka esiintyy, kun lääkettä on annettu eläimelle tavanomaisesti käytetty annos sairauden ennaltaehkäisyyn, diagnosointiin tai hoitoon tai jonkin fysiologisen toiminnon palauttamiseen, korjaamiseen tai muuntamiseen.

▼ B11. *"Epätoivotulla vaikutuksella ihmiseen"*:

sellaista haitallista ja muuta kuin aiottua vaikutusta, joka esiintyy eläinlääkkeelle altistuneella ihmisellä.

12. *"Vakavalla epätoivotulla vaikutuksella"*:

hoidettujen eläinten kuolemaan johtavaa, henkeä uhkaavaa, merkittävään toimintaesteisyyteen tai -kyvyttömyyteen johtavaa vaikutusta, synnynnäistä anomaliaa/epämuodostumaa taikka pysyviin tai pidentyneisiin oireisiin johtavaa epätoivottua vaikutusta.

13. *"Odottamattomalla epätoivotulla vaikutuksella"*:

epätoivottua vaikutusta, jonka luonne, vakavuus tai sairaus ei ole yhdenmukainen tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon kanssa.

14. *"Säännöllisillä turvallisuuskatsauksilla"*:

säännöllisiä raportteja, jotka sisältävät 75 artiklassa tarkoitetut tiedot.

15. *"Markkinoille saattamisen jälkeisellä valvontatutkimuksella"*:

markkinoille saattamista koskevan luvan ehtojen mukaisesti suoritettavaa farmakologis-epidemiologista tai kliinistä tutkimusta, jonka tarkoituksena on tunnistaa ja selvittää luvan saaneeseen eläinlääkkeeseen liittyvä turvallisuusvaara.

16. *"Alkuperäistarkoituksesta poikkeavalla käytöllä"*:

sellaista eläinlääkkeen käyttöä, joka ei ole tuotteen ominaisuuksia koskevan yhteenvedon mukaista, mukaan luettuina virheellinen käyttö ja vakava väärinkäyttö.

17. *"Eläinlääkkeiden tukkukaupalla"*:

kaikkea toimintaa, johon kuuluu eläinlääkkeiden ostaminen, myynti, maahantuonti, maastavienti tai mikä tahansa muu kaupallinen suoritus, riippumatta siitä tapahtuuko se ansaitsemismielessä tai ei, lukuun ottamatta:

- valmistajan itsensä valmistamien eläinlääkkeiden jakelua,
- eläinlääkkeiden vähittäisjakelua, jonka suorittavilla henkilöillä on 66 artiklan mukaisesti siihen oikeus.

▼ M117a. *"Myyntiluvan haltijan edustajalla"*:

myyntiluvan haltijan nimeämää henkilöä, joka edustaa luvan haltijaa asianomaisessa jäsenvaltiossa ja joka yleisesti tunnetaan paikallisena edustajana.

18. *"Virastolla"*:

asetuksella (EY) N:o 726/2004 ⁽¹⁾ perustettua Euroopan lääkevirastoa.

⁽¹⁾ EYVL L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼ **M1**

19. ”Lääkkeen käyttöön liittyvillä riskeillä”:

- eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyviä, eläinten tai ihmisten terveydelle aiheutuvia riskejä,
- ympäristölle aiheutuviin epäsuotaviin vaikutuksiin liittyviä riskejä.

20. ”Riski-hyötysuhteella”:

eläinlääkkeen hyödyllisten terapeuttisten vaikutusten arviointia suhteessa edellä määritettyihin riskeihin.

21. ”Eläinlääkemääräyksellä”:

eläinlääkettä koskevaa määräystä, jonka on antanut ammattihenkilö, joka sovellettavan kansallisen lainsäädännön mukaisesti on oikeutettu määräämään eläinlääkkeitä.

22. ”Eläinlääkkeen nimellä”:

lääkkeelle annettua joko keksittyä nimeä, joka ei saa johtaa sekaannukseen yleisnimen kanssa, taikka yleisnimeä tai tieteellistä nimeä yhdessä tavaramerkin tai myyntiluvan haltijan nimen kanssa.

23. ”Yleisnimellä”:

Maaailman terveysjärjestön suosittelemaa kansainvälistä yleisnimeä, johon kenelläkään ei ole yksinomaista oikeutta, tai, jos tällaista ei ole, tavanomaista yleisnimeä.

24. ”Eläinlääkkeen vahvuudella”:

vaikuttavien aineiden pitoisuutta, joka on ilmaistu määrällisesti annos-, tilavuus- tai painoyksikköä kohden annostustavan mukaan.

25. ”Sisäpakkauksella”:

pakkausta tai muuta päällystä, joka on suorassa kosketuksessa lääkkeen kanssa.

26. ”Ulommalla päällyksellä”:

pakkausta, johon sisäpakkaus sijoitetaan.

27. ”Merkinnöillä”:

sisäpakkauksessa tai ulommassa päällyksessä annettuja tietoja.

28. ”Pakkausselosteella”:

Lääkkeen mukana olevaa käyttäjälle tarkoitettua selostetta.

▼ **B**

II OSASTO

SOVELTAMISALA

▼ **M1**

2 artikla

1. Tätä direktiiviä sovelletaan eläinlääkkeisiin, lääkerehujen esiseokset mukaan lukien, jotka on tarkoitettu saatettaviksi markkinoille jäsenvaltioissa ja jotka on valmistettu teollisesti tai joiden valmistuksessa käytetään teollista prosessia.

2. Tätä direktiiviä sovelletaan epäselvissä tapauksissa, joissa tuote voi kaikki sen ominaisuudet huomioon ottaen vastata ”eläinlääkkeen” määritelmää ja yhteisön muun lainsäädännön soveltamisalaan kuuluvan tuotteen määritelmää.

3. Sen estämättä mitä 1 kohdassa säädetään, tätä direktiiviä sovelletaan myös 50, 50a, 51 ja 80 artiklassa säädettyssä laajuudessa lähtöaineina käytettäviin vaikuttaviin aineisiin sekä lisäksi 68 artiklassa säädettyssä laajuudessa tiettyihin aineisiin, joita voidaan käyttää eläinlääkkeinä ja joilla on anabolisia, infektioita estäviä, loistartuntoja

▼M1

ehkäiseviä, tulehdusreaktioita estäviä (anti-inflammatorisia), hormonaalisia tai psykotrooppisia ominaisuuksia.

3 artikla

1. Tämän direktiivin säännöksiä ei sovelleta:
 - a) lääkkeitä sisältävien rehujen valmistusta, markkinoille saattamista ja käyttöä koskevista vaatimuksista yhteisön 26 päivänä maaliskuuta 1990 annetussa neuvoston direktiivissä 90/167/ETY ⁽¹⁾ määriteltyihin lääkerehuihin.
 - b) inaktivoituihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, jotka valmistetaan eläintenpitoyksikössä olevasta eläimestä tai olevista eläimistä saaduista patogeeneistä tai antigeeneistä ja käytetään tuon eläimen tai tuon yksikön eläinten hoitoon samassa paikassa;
 - c) radioaktiivisiin isotooppeihin perustuviin eläinlääkkeisiin;
 - d) rehujen lisäaineista 23 päivänä marraskuuta 1970 annetussa neuvoston direktiivissä 70/524/ETY ⁽²⁾ tarkoitettuihin lisäaineisiin silloin, kun niitä lisätään tuon direktiivin mukaisesti eläinten rehuun ja eläinten täydennysrehuun; eikä
 - e) eläinlääkkeisiin, joita käytetään tutkimus- ja tuotekehitystarkoituksessa tehdyissä tutkimuksissa, tämän kuitenkaan rajoittamatta 95 artiklan soveltamista.

Edellä a alakohdassa tarkoitettuja lääkerehuja voidaan kuitenkin valmistaa vain tämän direktiivin mukaisesti hyväksytyistä esiseoksista;

2. Lukuun ottamatta eläinlääkkeiden hallussapitoa, määräämistä, toimittamista ja eläimille antamista koskevia säännöksiä, tätä direktiiviä ei sovelleta:

- a) eläinlääkärin yksittäiselle eläimelle tai pienelle eläinryhmälle kirjoittaman lääkemääräyksen mukaisesti apteekissa valmistettuihin lääkkeisiin (apteekissa valmistettuihin reseptilääkkeisiin) eikä
- b) farmakopean ohjeiden mukaan apteekissa valmistettuihin ja lopulliselle käyttäjälle suoraan toimitettavaksi tarkoitettuihin lääkkeisiin (apteekki valmistuksiin).

▼B*4 artikla*

1. Jäsenvaltiot voivat säätää, että tätä direktiiviä ei sovelleta ei-aktiivisiin immunologisiin eläinlääkkeisiin, jotka valmistetaan samalla maatilalla olevasta eläimestä tai eläimistä saaduista patogeeneistä tai antigeeneistä ja käytetään tuon eläimen tai tuon tilan eläinten hoitoon samassa paikassa.

▼M1

2. Jäsenvaltiot voivat sallia alueellaan poikkeuksia 5-8 artiklan säännöksistä, kun on kyse eläinlääkkeistä, jotka on tarkoitettu ainoastaan akvaariokaloille, häkkilinnuille, kirjekyyhkyille, terraarioeläimille, pienille jyrjioille, freteille ja lemmikkikaneille edellyttäen, että tällaiset valmisteet eivät sisällä aineita, joiden käyttäminen edellyttää eläinlääkinnällistä valvontaa ja että kaikki mahdolliset toimenpiteet on toteutettu valmisteiden luvattoman, muille eläimille tapahtuvan käytön ehkäisemiseksi.

⁽¹⁾ EYVL L 92, 7.4.1990, s. 42.

⁽²⁾ EYVL L 270, 14.12.1970, s. 1, direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna asetuksella (EY) N:o 1756/2002 (EYVL L 265, 3.10.2002, s. 1).

▼B

III OSASTO

MARKKINOILLE SAATTAMINEN

I LUKU

Markkinoille saattamista koskeva lupa

▼M1

5 artikla

1. Eläinlääkettä ei saa jäsenvaltiossa saattaa markkinoille, ellei tämän jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen ole myöntänyt siihen tämän direktiivin mukaista lupaa tai ellei lupaa ole myönnetty asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti.

Kun lääkkeelle on myönnetty ensimmäinen myyntilupa ensimmäisen alakohdan mukaisesti, kaikille myöhemmin lisättäville eläinlajeille, vahvuuksille, lääkemuodoille, antoreiteille, pakkaustyypeille sekä kaikille muutoksille ja laajennuksille on myös myönnettävä lupa ensimmäisen alakohdan mukaisesti tai ne on sisällytettävä alkuperäiseen myyntilupaan. Kaikkien kyseisten lupien katsotaan kuuluvan samaan yleiseen myyntilupaan, erityisesti 13 artiklan 1 kohtaa sovellettaessa.

2. Myyntiluvan haltija on vastuussa lääkkeen markkinoille saattamisesta. Edustajan nimeäminen ei vapauta myyntiluvan haltijaa hänen oikeudellisesta vastuustaan.

6 artikla

1. Eläinlääkkeelle, joka on tarkoitettu annettavaksi yhdelle tai useammalle tuotantoeläinlajille, ei voida myöntää myyntilupaa, elleivät sen sisältämät farmakologisesti vaikuttavat aineet sisälly asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen I, II tai III.

2. Jos muutoksella asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteisiin niin säädetään, myyntiluvan haltijan tai soveltuviin tapauksissa toimivaltainen viranomaisten on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet myyntiluvan muuttamiseksi tai peruuttamiseksi 60 päivän kuluessa siitä, kun kyseinen muutos asetuksen liitteisiin on julkaistu *Euroopan unionin virallisessa lehdessä*.

3. Eläinlääke, joka sisältää farmakologisesti vaikuttavia aineita, joita ei luetella asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteessä I, II tai III, voidaan I kohdasta poiketen sallia tietyille hevoseläimiin kuuluville yksilöille, joista on ilmoitettu rekisteröityjen hevoseläinten mukana seuraavasta tunnistusasiakirjasta (passista) 20 päivänä lokakuuta 1993 tehdyn komission päätöksen 93/623/ETY⁽¹⁾ ja päätöksen 93/623/ETY muuttamisesta sekä jalostukseen ja tuotantoon tarkoitettujen hevoseläinten tunnistamisesta 22 päivänä joulukuuta 1999 tehdyn komission päätöksen 2000/68/EY⁽²⁾ mukaisesti, ettei niitä ole tarkoitus teurastaa ihmisravinnoksi. Tällaiset eläinlääkkeet eivät saa sisältää neuvoston asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteessä IV lueteltuja vaikuttavia aineita eivätkä ne hyväksytyin valmisteyhteenvedon mukaisesti saa olla tarkoitettuja sellaisten sairaustilojen hoitoon, joihin yhteisössä on hyväksytty jokin eläinlääke hevoseläimiin kuuluville eläimille.

▼B

7 artikla

Jos terveystilanne niin vaatii, jäsenvaltio voi myöntää lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan tai luvan lääkkeen antamiseen eläimille sellaisten eläinlääkkeiden ollessa kyseessä, joille toinen jäsenvaltio on myöntänyt luvan tämän direktiivin mukaisesti.

(1) EYVL L 298, 3.12.1993, s. 45, päätös sellaisena kuin se on muutettuna komission päätöksellä 2000/68/EY (EYVL L 23, 28.1.2000, s. 72).

(2) EYVL L 23, 28.1.2000, s. 72.

▼ M1

8 artikla

Vakavan eläintautiepidemian sattuessa jäsenvaltiot voivat tilapäisesti sallia immunologisten eläinlääkkeiden käytön ilman myyntilupaa, mikäli sopivaa muuta lääkettä ei ole, ja ilmoitettuaan komissiolle yksityiskohtaisista käyttöehdoista.

Komissio voi käyttää ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettua mahdollisuutta, jos siitä nimenomaisesti säädetään vakavia eläintauteja koskevissa yhteisön säännöksissä.

Jos eläin tuodaan kolmannelta maasta tai viedään kolmanteen maahan ja sitä koskevat näin ollen erityiset, velvoittavat terveystamääräykset, jäsenvaltio voi sallia, että kyseiselle eläimelle annetaan immunologista eläinlääkettä, jolla ei ole myyntilupaa asianomaisessa jäsenvaltiossa, mutta joka on hyväksytty asianomaisen kolmannen maan lainsäädännön nojalla. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tällaisen immunologisen eläinlääkkeen tuonnin ja käytön valvontaan liittyvät tarpeelliset toimenpiteet.

▼ B

9 artikla

Eläinlääkettä ei saa antaa eläimille, ellei markkinoille saattamista koskevaa lupaa ole myönnetty, paitsi, jos on kysymys 12 artiklan 3 kohdan j alakohdassa tarkoitetuista tutkimuksista, jotka toimivaltaiset kansalliset viranomaiset voimassa olevien kansallisten säännösten mukaisesti ilmoituksen tai luvan perusteella ovat hyväksyneet.

▼ M1

10 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että jos jäsenvaltiossa ei ole myyntiluvan saanutta eläinlääkettä sellaisen eläinlajin sairautentilaa varten, joka ei ole tuotantoeläin, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi poikkeuksellisesti välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimelle kohtuutonta kärsimystä, hoitaa kyseistä eläintä:

- a) asianomaisessa jäsenvaltiossa tämän direktiivin tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 nojalla toiselle eläinlajille tai toisessa sairautentilassa samalle eläinlajille käytettäväksi hyväksytyllä eläinlääkkeellä; tai
- b) jos a alakohdassa tarkoitettua lääkettä ei ole,
 - i) ihmisille tarkoitettulla lääkkeellä, joka on hyväksytty asianomaisessa jäsenvaltiossa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti; taikka
 - ii) kansallisten erityismääräysten mukaisesti eläinlääkkeellä, joka on hyväksytty toisessa jäsenvaltiossa tämän direktiivin mukaisesti käytettäväksi samalle tai eri eläinlajille kyseiseen sairaustilaan tai muuhun tilaan; taikka
- c) jos b alakohdassa tarkoitettua lääkettä ei ole, asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön rajoissa ex tempore -eläinlääkkeellä, jonka on eläinlääkemääräyksen mukaisesti valmistanut henkilö, joka on siihen oikeutettu kansallisen lainsäädännön nojalla.

Eläinlääkäri voi antaa itse tai omalla vastuullaan sallia toisen henkilön antaa kyseistä lääkettä.

2. Poiketen siitä, mitä 11 artiklassa säädetään, tämän artiklan 1 kohdan säännöksiä sovelletaan myös hevoseläimen eläinlääkärin hoitoon edellyttäen, että kyseisestä eläimestä on tehty komission päätösten 93/623/ETY ja 2000/68/ETY mukainen ilmoitus, että sitä ei ole tarkoitus teurastaa elintarvikkeena käytettäväksi.

3. Poiketen siitä, mitä 11 artiklassa säädetään ja 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettun menettelyn mukaisesti komissio laatii luettelon aineista, jotka ovat välttämättömiä hevoseläinten hoidossa ja joiden varo aika on vähintään kuusi kuukautta komission päätöksissä 93/623/ETY ja 2000/68/ETY säädetyn valvontamekanismin mukaan.

▼M1

11 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että jos jäsenvaltiossa ei ole myyntiluvan saanutta eläinlääkettä tuotantoeläinlajin sairaudentilaa varten, hoidosta vastaava eläinlääkäri voi poikkeuksellisesti välittömällä henkilökohtaisella vastuullaan ja erityisesti välttääkseen aiheuttamasta eläimelle kohtuutonta kärsimystä, hoitaa kyseisiä eläimiä tietyssä eläintenpitoyksikössä:

- a) asianomaisessa jäsenvaltiossa tämän direktiivin tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 nojalla toiselle eläinlajille tai toisessa sairaustilassa samalle eläinlajille käytettäväksi hyväksytyllä eläinlääkkeellä, tai
- b) jos a alakohdassa tarkoitettua lääkettä ei ole,
 - i) joko ihmisille tarkoitettulla lääkkeellä, joka on hyväksytty asianomaisessa jäsenvaltiossa direktiivin 2001/83/EY tai asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti; taikka
 - ii) eläinlääkkeellä, joka on hyväksytty toisessa jäsenvaltiossa tämän direktiivin mukaisesti käytettäväksi samalle eläinlajille tai muulle tuotantoeläinlajille kyseiseen tai muuhun sairaudentilaan; taikka
- c) jos b alakohdassa tarkoitettua lääkettä ei ole, asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön rajoissa ex tempore -eläinlääkkeellä, jonka on eläinlääkemääräyksen mukaisesti valmistanut henkilö, joka on siihen oikeutettu kansallisen lainsäädännön nojalla.

Eläinlääkäri voi antaa itse tai omalla vastuullaan sallia toisen henkilön antaa kyseistä lääkettä.

2. Edellä 1 kohtaa sovelletaan edellyttäen, että lääkkeen farmakologisesti vaikuttavat aineet sisältyvät asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen I, II tai III ja että eläinlääkäri määrää tarkoituksenmukaisen varoajan.

Ellei käytetyssä lääkkeessä ilmoiteta varoaikaa asianomaiselle lajille, määrätyn varoajan on oltava vähintään:

- 7 vuorokautta munien osalta,
- 7 vuorokautta maidon osalta,
- 28 vuorokautta siipikarjan ja nisäkkäiden lihan osalta, mukaan lukien rasva ja sisäelimet,
- 500 astevuorokautta kalanlihan osalta.

Näitä varoaikoja voidaan kuitenkin muuttaa 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

3. Edellä 2 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettua varoaikaa ei sovelleta sellaisiin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin, joiden vaikuttavat ainesosat sisältyvät asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen II.

4. Soveltaessaan 1 ja 2 kohdan säännöksiä eläinlääkäriin on pidettävä kirjaa eläinten tutkimispäivämäärästä, omistajaa koskevista tiedoista, hoidettujen eläinten lukumäärästä, diagnoosista, määrätystä lääkkeistä, annetuista annoksista, hoidon kestosta ja suositelluista varajoista. Hänen on pidettävä tämä kirjanpito toimivaltaisten viranomaisten saattavilla tarkastusta varten vähintään viiden vuoden ajan.

5. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat niiden lääkkeiden tuontia, jakelua, toimittamista ja tietoja koskevat toimenpiteet, joiden antamisen ne sallivat tuotantoeläimille 1 kohdan b alakohdan toisen luetelmakohdan mukaisesti, sanotun kuitenkaan rajoittamatta tämän direktiivin muiden säännösten soveltamista.

12 artikla

1. Asetuksella (EY) N:o 726/2004 perustetun menettelyn soveltamisalaan kuulumattoman eläinlääkkeen myyntilupaa varten on toimitettava hakemus kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle.

Jos eläinlääke on tarkoitettu yhdelle tai useammalle tuotantoeläinlajille mutta sen farmakologisesti vaikuttavia aineita ei ole vielä lisätty asianomaisen lajin tai asianomaisten lajien osalta asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen I, II tai III, myyntilupahakemus voidaan jättää

▼M1

vasta sen jälkeen, kun asianmukainen hakemus jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi kyseisen asetuksen säännösten mukaisesti on jätetty. Jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan asianmukaisesti laaditun hakemuksen jättämisen ja myyntilupahakemuksen jättämisen välisen ajan on oltava vähintään kuusi kuukautta.

Edellä 6 artiklan 3 kohdassa tarkoitettulle eläinlääkkeelle voidaan kuitenkin hakea myyntilupaa, vaikkei olisi tehty asetuksen (ETY) N:o 2377/90 mukaista asianmukaista hakemusta. Tällaisen eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon osoittamiseksi tarvittava täydellinen tieteellinen aineisto on kuitenkin toimitettava 3 kohdassa säädettyllä tavalla.

2. Myyntilupa voidaan myöntää vain yhteisöön sijoittautuneelle hakijalle.

3. Myyntilupahakemukseen on liitettävä kaikki hallinnolliset tiedot ja tieteelliset asiakirjat, jotka tarvitaan osoittamaan eläinlääkkeiden laatu, turvallisuus ja teho. Asiakirjat on esitettävä liitteen I mukaisesti, ja niissä on annettava erityisesti seuraavat tiedot:

- a) lääkkeen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön ja tarvittaessa valmistajan tai valmistajien nimi tai toiminimi, kotipaikka ja päätoimipaikka sekä valmistuspaikka;
- b) eläinlääkkeen nimi;
- c) kaikkien eläinlääkkeen valmistusaineiden laatu ja määrä, mukaan lukien Maailman terveysjärjestön suosittelema kansainvälinen yleisnimi (INN-nimi), jos sellainen on olemassa, tai kemiallinen nimi;
- d) kuvaus valmistusmenetelmästä;
- e) käyttöaiheet, vasta-aiheet ja haittavaikutukset;
- f) annostus eri eläinlajeille, joille eläinlääke on tarkoitettu, lääkekuoto, antotapa ja -reitti sekä ehdotettu kelpoisuus aika;
- g) syyt, joiden perusteella on toteutettava varotoimia eläinlääkkeen varastoinnin aikana, annosteltaessa sitä eläimille ja hävitettäessä jätteitä, sekä tiedot mahdollisista riskeistä, joita lääkkeestä voi aiheutua ympäristölle sekä ihmisten, eläinten tai kasvien terveydelle;
- h) tuotantoeläinlajeille tarkoitettujen lääkkeiden varoaika;
- i) selostus valmistajan käyttämistä tutkimusmenetelmistä;
- j) tulokset:
 - farmaseuttisista (fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista) tutkimuksista,
 - turvallisuus- ja jäämätutkimuksista,
 - prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista.
 - testeistä, joilla arvioidaan lääkkeen ympäristölle mahdollisesti aiheuttamaa riskiä; nämä vaikutukset on arvioitava ja niiden rajoittamiseksi on harkittava tapauskohtaisesti erityissäännöksiä,
- k) yksityiskohtainen kuvaus lääketurvajärjestelmästä ja tarvittaessa riskinhallintajärjestelmästä, jonka hakija ottaa käyttöön;
- l) 14 artiklan mukainen valmisteyhteenveto, vedokset eläinlääkkeen sisäpakkauksesta ja ulommasta päällyksestä sekä pakkausseloste 58-61 artiklan mukaisesti;
- m) asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on kotimaassaan lupa valmistaa eläinlääkkeitä;
- n) jäljennökset toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa mahdollisesti saaduista asianomaisen eläinlääkkeen myyntiluvista sekä luettelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin vaatimusten mukainen myyntilupahakemus on tutkittavana; hakijan 14 artiklan mukaisesti ehdottaman tai jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen 25 artiklan mukaisesti hyväksymän valmisteyhteenvedon jäljennös sekä ehdotetun pakkausselosteen jäljennös, yksityiskohdat kaikista luvan hylkäyspäätöksistä sekä yhteisössä että kolmansissa maissa ja näiden päätösten perustelut. Nämä tiedot on saatettava ajan tasalle säännöllisesti;

▼M1

- o) näyttö siitä, että hakijalla on pätevä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö palveluksessaan ja tarvittavat keinot ilmoittaa mahdollisista haittavaikutuksista, joita epäillään aiheutuvan joko yhteisössä tai kolmannessa maassa;
- p) jos eläinlääke on tarkoitettu yhdelle tai useammalle tuotantoeläinlajille ja jos eläinlääkkeen farmakologisesti vaikuttavia aineita ei ole vielä lisätty asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen I, II tai III kyseisen lajin osalta, todistus jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan asianmukaisen hakemuksen jättämisestä virastolle kyseisen asetuksen säännösten mukaisesti.

Ensimmäisen alakohdan j alakohdassa tarkoitettujen tutkimusten tuloksia koskeviin asiakirjoihin ja tietoihin on liitettävä 15 artiklan säännösten mukaisesti laaditut yksityiskohtaiset ja kriittiset yhteenvedot.

13 artikla

1. Poiketen siitä, mitä 12 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan j alakohdassa säädetään, ja rajoittamatta teollisen ja kaupallisen omaisuuden suojaamista koskevan lainsäädännön soveltamista, hakijan ei tarvitse toimittaa turvallisuus- ja jäämätutkimusten eikä prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tuloksia, jos hän voi osoittaa, että lääke on sellaista vertailulääkettä vastaava geneerinen lääke, joka on ollut 5 artiklan mukaisesti hyväksyttyinä jäsenvaltiossa tai yhteisössä vähintään kahdeksan vuoden ajan.

Tämän säännöksen nojalla myyntiluvan saanut geneerinen eläinlääke voidaan saattaa markkinoille aikaisintaan kymmenen vuoden kuluttua vertailulääkkeen alkuperäisen myyntiluvan myöntämisestä.

Ensimmäistä alakohtaa sovelletaan myös silloin kun kyseiselle vertailulääkkeelle ei ole myönnetty myyntilupaa siinä jäsenvaltiossa, jossa geneeristä lääkettä koskeva hakemus on tehty. Tällöin hakijan on ilmoitettava hakemuksessaan, missä jäsenvaltiossa vertailulääkkeelle on myönnetty myyntilupa. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on sen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä, jossa hakemus on jätetty, toimitettava kuukauden kuluessa vahvistus siitä, että vertailulääkkeellä on tai on ollut myyntilupa, sekä vertailuvalmisteen täydellinen koostumus ja tarvittaessa muu asiaa koskeva aineisto.

Toisessa alakohdassa säädetty kymmenen vuoden ajanjakso pidennetään kuitenkin 13 vuoteen, kun on kyse eläinlääkkeistä, jotka on tarkoitettu kaloille, mehiläisille tai muille 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen nimetyille lajeille.

2. Tässä artiklassa tarkoitetaan:

a) ”*vertailulääkkeellä*”

5 artiklassa tarkoitettua, 12 artiklan säännösten mukaisesti luvan saanutta lääkettä;

b) ”*geneerisellä lääkkeellä*”

lääkettä, joka on vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta koostukseltaan samanlainen, jolla on sama lääkekuoto ja jonka biologinen samanarvoisuus vertailulääkkeen kanssa on osoitettu biologista hyväksikäytettävyyttä koskevissa asianmukaisissa tutkimuksissa. Vaikuttavan aineen eri suoloja, estereitä, eettereitä, isomeerejä, isomeerien sekoituksia tai johdannaisia pidetään samana vaikuttavana aineena, elleivät ne ole merkittäväällä tavalla erilaisia turvallisuutta ja/tai tehoa koskevilta ominaisuuksiltaan. Tällaisissa tapauksissa hakijan on toimitettava lisätietoja osoittaakseen hyväksytyyn vaikuttavan aineen erilaisten suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuuden ja/tai tehon. Erilaisia lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkekuotoja on pidettävä samana lääkekuotona. Hakija voidaan vapauttaa biologista hyväksikäytettävyyttä koskevista tutkimuksista, jos hän voi osoittaa, että geneerinen lääke täyttää asianomaisissa yksityiskohtaisissa ohjeissa määritellyt asiaan kuuluvat perusteet.

▼M1

3. Jos eläinlääke ei vastaa 2 kohdan b alakohdassa annettua geneerisen lääkkeen määritelmää tai jos biologista samanarvoisuutta ei voida osoittaa biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tutkimuksilla tai jos vaikuttava aine tai vaikuttavat aineet, terapeuttinen käyttöaihe, vahvuus, lääkemuoto tai antoreitti verrattuna vertailulääkkeeseen muuttuu, asianmukaisten turvallisuus- ja jäämätutkimusten sekä prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava.

4. Jos biologinen eläinlääke, joka on samanlainen kuin biologinen vertailueläinlääke, ei vastaa geneerisen lääkkeen määritelmän ehtoja erityisesti biologisen eläinlääkkeen ja biologisen vertailueläinlääkkeen raaka-aineisiin liittyvien erilaisten tai valmistusprosessien erilaisuuden takia, näitä ehtoja koskevien prekliinisten tai kliinisten tutkimusten tulokset on toimitettava. Toimitettavien lisätietojen tyyppi ja määrä on täytettävä liitteessä I esitetyt asiaa koskevat perusteet ja oltava niitä koskevien yksityiskohtaisten ohjeiden mukaiset. Vertailulääkettä koskevien muiden tutkimusten tuloksia ei tarvitse toimittaa.

5. Niiden eläinlääkkeiden osalta, jotka on tarkoitettu yhdelle tai useammalle tuotantoeläinlajille ja jotka sisältävät uutta vaikuttavaa ainetta, joka ei ollut saanut lupaa yhteisössä 30. huhtikuuta 2004 mennessä, 1 kohdan toisessa alakohdassa säädettyä 10 vuoden jaksoa pidennetään yhdellä vuodella joka kerran, kun lupa laajennetaan koskemaan uutta tuotantoeläinlajia, jos myyntilupa myönnetään viiden vuoden kuluessa alkuperäisen myyntiluvan myöntämisestä.

Tämä aika ei kuitenkaan voi olla pidempi kuin yhteensä 13 vuotta sellaisen myyntiluvan osalta, joka koskee neljää tai useampaa tuotantoeläinlajia.

Kymmenen vuoden jakson pidentäminen 11, 12 tai 13 vuoteen myönnetään tuotantoeläimille tarkoitettulle lääkkeelle vain sillä edellytyksellä, että myyntiluvan haltija on myös jättänyt hakemuksen jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi luvan kohteena olevien eläinlajien osalta.

6. Tarvittavien tutkimusten tekemistä 1-5 kohdan soveltamiseksi ja siitä seuraavia käytännön vaatimuksia ei pidetä lääkkeiden patenttioikeuksien tai lisäsuojatodistusta koskevien oikeuksien vastaisena.

13 a artikla

1. Poiketen siitä, mitä 12 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan j alakohdassa säädetään, ja rajoittamatta teollisten ja kaupallisten oikeuksien suojaamista koskevan lainsäädännön soveltamista, hakijaa ei saa vaatia toimittamaan turvallisuus- ja jäämätutkimusten tuloksia tai prekliinisten tai kliinisten tutkimusten tuloksia, jos hän voi osoittaa, että eläinlääkkeen sisältämällä vaikuttavilla aineilla on vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö yhteisössä vähintään 10 vuoden ajalta sekä tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso liitteessä I säädettyjen edellytysten mukaisesti. Tässä tapauksessa hakijan on toimitettava asianmukainen tieteellinen kirjallisuus.

2. Arviointilausuntoa, jonka virasto julkaisee jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan hakemuksen arvioinnin seurauksena asetuksen (ETY) N:o 2377/90 mukaisesti, voidaan käyttää asianmukaisella tavalla kirjallisena aineistona, erityisesti turvallisuustutkimusten osalta.

3. Jos hakija käyttää tieteellistä kirjallisuutta saadakseen luvan tuotantoeläinlajille ja esittää kyseisen lääkkeen osalta uusia jäämätutkimuksia asetuksen (ETY) N:o 2377/90 mukaisesti sekä uusia kliinisiä tutkimuksia saadakseen luvan toiselle tuotantoeläinlajille, kolmas osapuoli ei voi käyttää näitä tutkimuksia 13 artiklan mukaisesti kolmen vuoden aikana sitä lääkettä koskevan luvan myöntämispäivästä, jota varten ne suoritettiin.

13 b artikla

Jos eläinlääke sisältää myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden koostukseen kuuluvia vaikuttavia aineita, joita ei ole toistaiseksi käytetty yhdistelmänä hoitotarkoituksiin, on turvallisuus- ja jäämätutkimusten,

▼M1

jos se on tarpeen, sekä yhdistelmää koskevien uusien prekliinisten tai kliinisten tutkimusten tulokset esitettävä 12 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan j alakohdan mukaisesti, mutta jokaisesta yksittäisestä vaikuttavasta aineesta ei tarvitse esittää tieteellisiä viitteitä.

13 c artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen luvan haltija voi suostua siihen, että eläinlääkettä koskevaan aineistoon kuuluvia farmaseuttisia, turvallisuus- ja jäämätutkimuksia sekä prekliinisiä ja kliinisiä tutkimuksia koskevia asiakirjoja voidaan käyttää tarkasteltaessa myöhempiä hakemuksia, jotka koskevat eläinlääkettä, jonka vaikuttavien aineiden laatu ja määrä sekä lääkemuo-to ovat samat.

13 d artikla

Poiketen siitä, mitä 12 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan j alakohdassa säädetään, immunologisia eläinlääkkeitä koskevissa erityisolosuhteissa hakijaa ei saa vaatia toimittamaan kohdelajille tehtävien tiettyjen kenttätutkimusten tuloksia, jos tutkimuksia ei voida toteuttaa asianmukaisesti perustelluista syistä, erityisesti muiden yhteisön säännösten vuoksi.

14 artikla

Valmisteyhteenvedon tulee sisältää alla esitetyssä järjestyksessä seuraavat tiedot:

- 1) eläinlääkkeen nimi, vahvuus ja lääkemuo-to;
- 2) vaikuttavat aineet ja apuaineen ainesosat sekä niiden määrät siinä laajuudessa kuin nämä tiedot ovat tarpeen lääkkeen annostelemiseksi oikein. Yhteenvedossa on käytettävä tavanomaista yleisnimeä tai kemiallista kuvausta;
- 3) lääkemuo-to;
- 4) kliiniset tiedot:
 - 4.1 kohde-eläinlajit,
 - 4.2 käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain,
 - 4.3 vasta-aiheet,
 - 4.4 erityiset varoitukset kunkin kohde-eläinlajin osalta,
 - 4.5 käyttöön liittyvät erityiset varotoimenpiteet, myös sellaiset, joihin lääketä eläimille antavan henkilön on ryhdyttävä,
 - 4.6 haittavaikutukset (esiintymistiheys ja vakavuus),
 - 4.7 käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana,
 - 4.8 yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset,
 - 4.9 annostus ja antoreitti,
 - 4.10 yliannostus (oireet, toimenpiteet hätätilanteessa, vasta-aineet, jos tarpeen),
 - 4.11 varoajat eri elintarvikkeille, myös silloin, jos varoaika on nolla,
- 5) farmakologiset ominaisuudet:
 - 5.1 farmakodynaamiset ominaisuudet
 - 5.2 farmakokineettiset tiedot
- 6) farmaseuttiset tiedot:
 - 6.1 apuaineiden luettelo,
 - 6.2 merkittävät yhteensopimattomuudet,
 - 6.3 kelpoisuusaika, tarvittaessa lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun pakkaus avataan ensimmäisen kerran,
 - 6.4 erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,
 - 6.5 sisäpakkauksen laatu ja koostumus,

▼ **M1**

6.6 tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai näiden lääkkeiden käytöstä peräisin olevien jätteiden hävittämisen osalta,

- 7) myyntiluvan haltija,
- 8) myyntiluvan numero tai numerot,
- 9) myyntiluvan ensimmäisen myöntämisen tai myyntiluvan uusimisen päivämäärä,
- 10) tekstin tarkistamisen päivämäärä.

Edellä 13 artiklassa tarkoitettujen lupien osalta ei tarvitse sisällyttää niitä vertailulääkkeen valmisteyhteenvedon kohtia, jotka koskevat käyttötarkoituksia tai annostustapoja, jotka kuuluivat edelleen patenttilainsäädännön piiriin geneerisen lääkkeen tullessa markkinoille.

15 artikla

1. Ennen kuin 12 artiklan 3 kohdan toisessa alakohdassa tarkoitettut yksityiskohtaiset ja kriittiset yhteenvedot esitetään toimivaltaisille viranomaisille, hakijan on huolehdittava siitä, että ne ovat sellaisten asiantuntijoiden laatimia ja allekirjoittamia, joilla on riittävä tekninen ja ammatillinen pätevyys, joka esitetään lyhyessä ansioluettelossa.

2. Henkilöiden, joilla on 1 kohdassa tarkoitettu tekninen ja ammatillinen pätevyys, on perusteltava mahdollinen viittaaminen 13 a artiklan 1 kohdassa tarkoitettuun tieteelliseen kirjallisuuteen liitteessä I säädetyin edellytyksin.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettujen henkilöiden lyhyt ansioluettelo on liitettävä yksityiskohtaisiin ja kriittisiin yhteenvetoihin.

▼ **B**

2 LUKU

Homeopaattisiin eläinlääkkeisiin sovellettavat erityissäännökset▼ **M1***16 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että yhteisössä valmistetut ja markkinoille saatettavat homeopaattiset eläinlääkkeet on rekisteröity tai niille on myönnetty lupa 17, 18 ja 19 artiklan mukaisesti, paitsi jos kyseiset homeopaattiset eläinlääkkeet on rekisteröity tai niille on myönnetty lupa viimeistään 31 päivänä joulukuuta 1993 kansallisen lainsäädännön mukaisesti. 17 artiklan mukaisesti rekisteröityjen homeopaattisten lääkkeiden osalta sovelletaan 32 artiklaa ja 33 artiklan 1-3 kohtaa.

2. Jäsenvaltioiden on perustettava yksinkertaistettu rekisteröintimenetely 17 artiklassa tarkoitettuja homeopaattisia eläinlääkkeitä varten.

3. Poiketen 10 artiklasta homeopaattisia eläinlääkkeitä saa antaa muille kuin tuotantoeläimille eläinlääkärin vastuulla.

4. Poiketen 11 artiklan 1 ja 2 kohdasta jäsenvaltioiden on sallittava, että eläinlääkärin vastuulla voidaan antaa sellaisia tuotantoeläimille tarkoitettuja homeopaattisia eläinlääkkeitä, joiden vaikuttavat aineet mainitaan asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteessä II. Jäsenvaltioiden on toteutettava asianmukaisia toimenpiteitä valvoakseen samassa eläinlajissa käytettäväksi tarkoitettujen toisessa jäsenvaltiossa tämän direktiivin mukaisesti rekisteröityjen tai sallittujen homeopaattisten eläinlääkkeiden käyttöä.

▼ **B***17 artikla*▼ **M1**

1. Rajoittamatta tuotantoeläimille tarkoitettujen farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan asetuksen (ETY) N:o 2377/90 säännösten soveltamista, ainoastaan sellaisiin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin, jotka täyttävät

▼M1

kaikki seuraavat edellytykset, voidaan soveltaa erityistä, yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä:

- a) niiden antoreitti on kuvattu Euroopan farmakopeassa, tai tuon kuvauksen puuttuessa, jäsenvaltioissa tuolla hetkellä virallisesti käytetyissä farmakopeoissa;
- b) eläinlääkkeen merkinnöistä tai mistään siihen liitetystä tiedoista ei ilmene erityistä käyttöaihetta;
- c) niissä on riittävä laimennusaste lääkkeen turvallisuuden takaamiseksi; erityisesti lääkkeen vahvuus ei saa olla suurempi kuin 1/10 000 kantaliuoksesta.

Komissio voi mukauttaa b ja c alakohdan ensimmäisen alakohdan säännöksiä 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen, jos se uuden tieteellisen näytön vuoksi vaikuttaa perustellulta.

Rekisteröinnin yhteydessä jäsenvaltioiden on määriteltävä luokitus, joka koskee lääkkeen toimittamista apteekista.

▼B

2. Lukuun ottamatta 25 artiklaa, 3 luvussa säädettyjä perusteita ja menettelytapasäännöksiä on sovellettava vastaavalla tavoin 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden erityiseen, yksinkertaistettuun rekisteröintimenettelyyn, lukuun ottamatta terapeuttisen vaikutuksen osoittamista.

▼M1**▼B***18 artikla*

Erityinen yksinkertaistettu rekisteröintihakemus voi kattaa samasta homeopaattisesta kannasta tai samoista homeopaattisista kannoista johdetun lääkesarjan. Seuraavien asiakirjojen on oltava hakemuksessa, erityisesti asianomaisten valmisteiden farmaseuttisen laadun ja tuoteterien yhdenmukaisuuden osoittamiseksi:

- homeopaattisen kannan tai homeopaattisten kantojen tieteellinen nimitys tai muu farmakopeassa sille annettu nimitys, sekä ilmoitus eri annostelureiteistä, lääkemuoistoista ja laimennusasteista, jotka on tarkoitus rekisteröidä;
- hakemusasiakirjat, jotka kuvaavat kuinka homeopaattinen kanta tai homeopaattiset kannat saadaan ja tarkastetaan ja jotka perustelevat sen/niiden homeopaattisen luonteen riittävän kirjallisuuden pohjalta; biologisia aineita sisältävien homeopaattisten eläinlääkkeiden tapauksessa kuvaus toimenpiteistä, joihin on ryhdytty sen varmistamiseksi, että patogeenisiä aineita ei esiinny;

▼M1

- valmistusta ja valvontaa koskeva tiedosto kustakin lääkemuoistosta sekä kuvaus laimennus- ja potensointimenetelmästä;

▼B

- valmistuslupa asianomaisille lääkkeille;
- jäljennökset mahdollisista rekisteröinneistä ja luvista, jotka on saatu samoille lääkkeille muissa jäsenvaltioissa;

▼M1

- yksi tai useampi vedos rekisteröitävien lääkkeiden ulommasta päällyksestä ja sisäpakkauksesta;

▼B

- lääkkeen säilyvyyttä koskevat tiedot;

▼M1

- ehdotettu varoaika tarvittavine perusteluineen.

19 artikla

1. Muille kuin 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuille homeopaattisille eläinlääkkeille on myönnettävä myyntilupa 12, 13 a, 13 b, 13 c, 13 d ja 14 artiklan mukaisesti.

2. Jäsenvaltio voi säätää tai pitää voimassa alueellaan erityisiä, muita kuin 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja säännöksiä lemmikkie-

▼ M1

läimille ja eksoottisille lajeille, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen, homeopaattisten eläinlääkkeiden turvallisuustutkimuksia sekä prekliinisiä ja kliinisiä tutkimuksia varten siinä jäsenvaltiossa harjoitettavan homeopatian periaatteiden mukaisesti. Tässä tapauksessa jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle voimassa olevista erityissäännöksistä.

▼ B*20 artikla*

Tätä lukua ei sovelleta immunologisiin eläinlääkkeisiin.

Mitä VI ja VII osastossa säädetään, sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

3 LUKU

Markkinoille saattamista koskeva lupamenettely▼ M1*21 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeen myyntilupamenettely saatetaan päätökseen enintään 210 päivän kuluessa asianmukaisen hakemuksen jättämisestä.

Jos samalle eläinlääkkeelle haetaan myyntilupaa useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, on hakemukset jätettävä 31-43 artiklan mukaisesti.

2. Jos jäsenvaltio toteaa, että saman eläinlääkkeen myyntilupahakemusta tutkitaan jo toisessa jäsenvaltiossa, asianomaisen jäsenvaltion on kieltäydyttävä käsittelemästä hakemusta ja ilmoitettava hakijalle, että asiassa sovelletaan 31-43 artiklassa säädettyä menettelyä.

22 artikla

Jos jäsenvaltiolle ilmoitetaan 12 artiklan 3 kohdan n alakohdan mukaisesti, että toinen jäsenvaltio on myöntänyt myyntiluvan eläinlääkkeelle, josta on jätetty lupahakemus asianomaisessa jäsenvaltiossa, sen on kieltäydyttävä käsittelemästä hakemusta, jollei sitä ole jätetty 31-43 artiklan mukaisesti.

23 artikla

Käsitellessään 12-13 d artiklan mukaisesti esitettyä hakemusta jäsenvaltion:

1. toimivaltaisen viranomaisen on tarkastettava, täyttääkö hakemuksen tueksi jätetty aineisto 12-13 d artiklassa säädetty vaatimukset, ja tutkittava, onko myyntiluvan myöntämisen edellytykset täytetty;
2. toimivaltainen viranomainen voi toimittaa eläinlääkkeen, sen lähtöaineet ja tarvittaessa väli tuotteet tai muut ainesosat tutkittavaksi viralliseen lääkevalvontalaboratorioon tai jäsenvaltion tätä varten nimeämään laboratorioon varmistuakseen siitä, että valmistajan käyttämät ja hakemusasiakirjoissa 12 artiklan 3 kohdan i alakohdan mukaisesti esitetyt tutkimusmenetelmät ovat tyydyttävät;
3. toimivaltainen viranomainen voi samalla tavoin, erityisesti kuulemalla kansallista tai yhteisön vertailulaboratoriota, varmistaa, että hakijan 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan mukaisesti esittämä jäämien analyttinen määrittäminen menetelmä on tyydyttävä;
4. toimivaltainen viranomainen voi vaatia tapauksesta riippuen hakijalta lisätietoja 12-13 d artiklassa tarkoitetuista asioista. Jos toimivaltainen viranomainen käyttää tätä oikeutta, keskeytyy 21 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kulumisen siihen asti, kunnes tarvittavat täydentävät tiedot on toimitettu. Samoin näiden määräaikojen kulumisen keskeytyy tarvittaessa jokaisen sellaisen jakson ajaksi, joka hakijalle on annettu suullisten tai kirjallisten selvitysten antamista varten.

▼B*24 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että:

- a) toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat, kykenevätkö valmistajat ja kolmansista maista eläinlääkkeitä maahantuovat valmistamaan ne 12 artiklan 3 kohdan d alakohdassa tarkoitettulla tavalla esitettyjen ilmoitusten mukaisesti tai suorittamaan tarkastukset 12 artiklan 3 kohdan i alakohdassa mainituissa hakemusiakirjoissa esitettyjen menetelmien mukaisesti;
- b) toimivaltaiset viranomaiset voivat valtuuttaa valmistajat ja kolmansista maista eläinlääkkeitä maahantuovat, perustelluissa tapauksissa, suorittamaan valmistuksen tiettyjä vaiheita tai tiettyjä a alakohdassa tarkoitettuja tarkastustutkimuksia ulkopuolisilla; tällaisissa tapauksissa toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat nämä laitokset.

▼M1*25 artikla*

1. Myöntäessään myyntiluvan toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava luvan haltijalle hyväksymästään valmisteyhteenvedosta.

2. Toimivaltaisen viranomaisen on toteutettava myyntiluvan myöntämisen yhteydessä tai myöhemmin kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkettä koskevat tiedot, erityisesti merkinnät ja pakkausseloste, ovat hyväksytyin valmisteyhteenvedon mukaisia.

3. Toimivaltaisen viranomaisen on asetettava julkisesti saataville myyntilupa ja siihen liittyvä valmisteyhteenvedo viipymättä kustakin eläinlääkkeestä, jolle se on myöntänyt myyntiluvan.

4. Toimivaltaisen viranomaisen on laadittava arviointilausunto ja huomioita asianomaista eläinlääkettä koskevien farmaseuttisten, turvallisuus- ja jäämätutkimusten sekä prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tuloksista. Arviointilausunto on saatettava ajan tasalle, kun eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioimisen kannalta tärkeiksi osoittautuvia uusia tietoja tulee saataville.

Toimivaltaisen viranomaisen on välittömästi asetettava arviointilausunto ja antamansa lausunnon perusteet julkisesti saataville poistettuaan kaikki liikesalaisuuteen liittyvät tiedot.

▼B*26 artikla***▼M1**

1. Myyntiluvassa voidaan vaatia, että myyntiluvan haltijan on ilmoitettava sisäpakkauksessa ja/tai ulommassa päällyksessä ja pakkausselosteessa, jos sellainen vaaditaan, muita turvallisuuden ja terveydensuojelun kannalta olennaisia tietoja, mukaan lukien erityiset käyttöön liittyvät varoitukset ja muut varoitukset, jotka johtuvat 12 artiklan 3 kohdan j alakohdassa ja 13-13 d artiklassa tarkoitetuista kliinisistä tai farmakologisista tutkimuksista tai eläinlääkkeen käytöstä sen jälkeen saaduista kokemuksista, kun eläinlääkettä alettiin pitää kaupan.

3. Poikkeuksellisissa olosuhteissa ja hakijan kuulemisen jälkeen lupa voidaan myöntää sillä edellytyksellä, että hakija ottaa käyttöön erityismenettelyjä, jotka koskevat erityisesti eläinlääkkeen turvallisuutta, toimivaltaisille viranomaisille ilmoittamista sen käyttöön liittyvistä haitallisista tapahtumista ja toteutettavia toimenpiteitä. Tällainen lupa voidaan myöntää ainoastaan puolueettomista ja todennettavista syistä. Luvan voimassa pitäminen kytketään kyseisten edellytysten vuotuisen uudelleenarviointiin.

▼B*27 artikla*

1. Sen jälkeen kun markkinoille saattamista koskeva lupa on annettu, luvanhaltijan on 12 artiklan 3 kohdan d ja i alakohdassa tarkoi-

▼B

tettujen valmistus- ja tarkastusmenetelmien osalta otettava huomioon tekniikan ja tieteen kehitys ja esitettävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta eläinlääkkeiden valmistus ja tarkastus tapahtuisi yleisesti hyväksytyin tieteellisin menetelmin.

Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä nämä muutokset.

▼M1

2. Toimivaltainen viranomainen voi vaatia myyntiluvan hakijaa tai haltijaa toimittamaan riittäviä määriä aineita, jotta voidaan tehdä tarkastuksia, joiden tarkoituksena on kyseisen eläinlääkkeen jäämien osoittaminen.

Myyntiluvan haltijan on tarjottava toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä teknistä asiantuntemustaan, jotta elävissä eläimissä ja niistä saatavissa tuotteissa olevien tiettyjen aineiden ja niiden jäämien osalta suoritettavista tarkastustoimenpiteistä 29 päivänä huhtikuuta 1996 annetun neuvoston direktiivin 96/23/EY (1) säännösten nojalla nimeytyssä kansallisessa vertailulaboratoriossa voidaan ottaa käyttöön eläinlääkejäämien osoittamiseen käytettävä analyttinen menetelmä.

3. Myyntiluvan haltijan on välittömästi toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle mahdolliset uudet tiedot, jotka voivat aiheuttaa muutoksia 12 artiklan 3 kohdassa, 13, 13 a, 13 b ja 14 artiklassa tai liitteessä I tarkoitettuihin tietoihin tai asiakirjoihin.

Hänen on ilmoitettava viipymättä toimivaltaiselle viranomaiselle erityisesti mahdollisesta kiellosta tai rajoituksesta, jonka toimivaltaiset viranomaiset ovat määränneet maassa, jossa kyseinen eläinlääke on saatettu markkinoille, sekä kaikista muista uusista tiedoista, jotka voivat vaikuttaa kyseisen eläinlääkkeen hyötyjen ja riskien arviointiin.

Jotta riski-hyötysuhdetta voitaisiin arvioida jatkuvasti, toimivaltainen viranomainen voi koska tahansa pyytää myyntiluvan haltijaa toimittamaan tietoja, jotka osoittavat riski-hyötysuhteen olevan edelleen positiivinen.

5. Myyntiluvan haltijan tulee heti ilmoittaa luvan saamiseksi toimivaltaisille viranomaisille kaikista muutoksista, joita hän aikoo tehdä 12-13 d artiklassa tarkoitettuihin tietoihin ja asiakirjoihin.

27 a artikla

Myyntiluvan myöntämisen jälkeen kyseisen luvan haltijan on ilmoitettava luvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle kyseisen eläinlääkkeen tosiasiallisen markkinoille saattamisen päivämäärä kyseisessä jäsenvaltiossa ottaen huomioon erilaiset hyväksytyt pakkaustyypit.

Luvanhaltijan on myös ilmoitettava toimivaltaiselle viranomaiselle kyseisen lääkkeen markkinoilla pitämisen tilapäisestä tai pysyvästä keskeytymisestä kyseisessä jäsenvaltiossa. Ilmoitus on poikkeuksellisia olosuhteita lukuun ottamatta tehtävä vähintään kaksi kuukautta ennen lääkkeen markkinoilla pitämisen keskeytymistä.

Myyntiluvan haltijan on toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä ja erityisesti lääketurvatoiminnan yhteydessä annettava toimivaltaiselle viranomaiselle kyseisen eläinlääkkeen myyntimääriä koskevat tiedot sekä kaikki hallussaan olevat lääkemääräysten lukumääriä koskevat tiedot.

28 artikla

1. Myyntilupa on voimassa viisi vuotta, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 4 ja 5 kohdan soveltamista.

(1) EYVL L 125, 23.5.1996, s. 10, direktiivi sellaisena kuin se on muutettuna asetuksella (EY) N:o 806/2003 (EUVL L 122, 16.5.2003, s. 1).

▼ M1

2. Myyntilupa voidaan uusia viiden vuoden kuluttua luvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tekemän riski-hyötysuhteen uudelleenarvioinnin perusteella.

Myyntiluvan haltijan on tätä varten toimitettava ajantasaistettu luettelo kaikista toimitetuista laatu-, turvallisuutta ja tehoa koskevista asiakirjoista, mukaan lukien tiedot kaikista myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyistä muutoksista, vähintään kuusi kuukautta ennen myyntiluvan voimassaolon päättymistä 1 kohdan mukaisesti. Toimivaltainen viranomainen voi koska tahansa vaatia hakijaa toimittamaan luetellut asiakirjat.

3. Kerran uusittu myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan, ellei toimivaltainen viranomainen päätä lääketurvatoimintaan liittyvistä perustelluista syistä uusia myyntilupaa toisen kerran viideksi vuodeksi 2 kohdan mukaisesti.

4. Myyntilupa lakkaa olemasta voimassa, jollei myyntiluvan saanutta eläinlääkettä ole tosiasiallisesti saatettu markkinoille luvan myöntäneessä jäsenvaltiossa kolmen vuoden kuluessa luvan myöntämisestä.

5. Siinä tapauksessa, että aiemmin jäsenvaltiossa markkinoille saatettu myyntiluvan saanut eläinlääke ei enää tosiasiallisesti ole saatavilla markkinoilla tässä jäsenvaltiossa kolmena peräkkäisenä vuotena, kyseiselle eläinlääkkeelle myönnetty lupa lakkaa olemasta voimassa.

6. Poikkeuksellisissa olosuhteissa ja ihmisten tai eläinten terveyteen liittyvistä syistä toimivaltainen viranomainen voi myöntää poikkeuksia 4 ja 5 kohdasta. Poikkeusten on oltava asianmukaisesti perusteltuja.

▼ B*29 artikla*

Markkinoille saattamista koskevan luvan myöntäminen ei vaikuta valmistajan ja tarvittaessa luvanhaltijan yleiseen oikeudelliseen vastuuseen.

▼ M1*30 artikla*

Myyntilupa on evättävä, jos toimivaltaisille viranomaisille esitetyt asiakirjat eivät ole 12-13 d artiklan ja 15 artiklan säännösten mukaisia.

Myyntilupa on evättävä myös, jos 12 artiklassa ja 13 artiklan 1 kohdassa lueteltujen tietojen ja asiakirjojen arvioinnissa ilmenee, että

- a) eläinlääkkeen riski-hyötysuhde ei luvan mukaisissa käyttöolosuhteissa ole positiivinen; jos hakemus koskee kotieläinjalostuksessa käytettäviä eläinlääkkeitä, on otettava huomioon erityisesti eläinten terveyteen ja hyvinvointiin liittyvät edut sekä kuluttajan turvallisuus; tai
- b) eläinlääkkeellä ei ole terapeuttista vaikutusta tai hakija ei ole riittävällä tavalla osoittanut eläinlääkkeen terapeuttista vaikutusta niiden eläinlajien osalta, joita on tarkoitus hoitaa; tai
- c) eläinlääkkeen koostumus ei ole ilmoituksen mukainen laadun tai määrän osalta; tai
- d) hakijan esittämä varoaika ei ole riittävän pitkä sen varmistamiseksi, ettei käsitellyistä eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ole jäämiä, jotka saattaisivat olla kuluttajan terveydelle vaaraksi, tai varoaika on riittämättömästi perusteltu; tai
- e) hakijan ehdottamat merkinnät tai pakkauseloste eivät ole tämän direktiivin mukaisia; tai
- f) eläinlääkettä tarjotaan myyntiin käytettäväksi sellaiseen tarkoitukseen, joka kielletään yhteisön muissa säännöksissä.

Kun yhteisön säännökset ovat vielä hyväksymisvaiheessa, toimivaltaiset viranomaiset voivat kuitenkin evätä myyntiluvan myöntämisen eläinlääkkeelle, jos tällainen toimenpide on välttämätön kansanterveyden tai kuluttajan taikka eläinten terveyden turvaamiseksi.

▼ **M1**

Myyntiluvan hakija tai haltija vastaa toimitettujen asiakirjojen ja tietojen oikeellisuudesta.

4 LUKU

Keskinäisen tunnustamisen menettely ja hajautettu menettely*31 artikla*

1. Perustetaan koordinoitiryhmä, joka tarkastelee kaikkia eläinlääkkeen myyntilupaan kahdessa tai useammassa jäsenvaltiossa liittyviä kysymyksiä tässä luvussa säädettyjen menettelyjen mukaisesti. Virasto vastaa koordinoitiryhmän sihteeristön tehtävistä.
2. Koordinoitiryhmässä on jokaisesta jäsenvaltiosta yksi edustaja, joka nimetään kolmeksi vuodeksi ja joka voidaan valita myös uudeksi toimikaudeksi. Koordinoitiryhmän jäsenillä voi olla apunaan asiantuntijoita.
3. Koordinoitiryhmä vahvistaa työjärjestyksensä, joka tulee voimaan komission annettua asiasta myönteisen lausunnon. Työjärjestys julkistetaan.

32 artikla

1. Jos eläinlääkkeelle haetaan myyntilupaa useammassa kuin yhdessä jäsenvaltiossa, hakijan on esitettävä kyseisissä jäsenvaltioissa hakemus, joka perustuu samaan aineistoon. Aineistossa on oltava kaikki 12-14 artiklassa säädetty hallinnolliset tiedot ja tieteelliset ja tekniset asiakirjat. Asiakirjoissa on oltava myös luettelo jäsenvaltioista, joita hakemus koskee.

Hakijan on pyydetävä yhtä näistä jäsenvaltioista toimimaan viitejäsenvaltiona ja laatimaan eläinlääkettä koskeva 2 tai 3 kohdan mukainen arviointilausunto.

Arviointilausunnossa on tarvittaessa esitettävä arviointi 13 artiklan 5 kohdan taikka 13 a artiklan 3 kohdan tarkoituksia varten.

2. Jos eläinlääkkeellä jo on myyntilupa hakemuksen teko hetkellä, asianomaisten jäsenvaltioiden on tunnustettava viitejäsenvaltion myöntämä lupa. Tätä varten myyntiluvan haltijan on pyydetävä viitejäsenvaltiota joko laatimaan arviointilausunto asianomaisesta eläinlääkkeestä tai tarvittaessa saattamaan jo olemassa oleva arviointilausunto ajan tasalle. Viitejäsenvaltion on laadittava arviointilausunto tai saatettava se ajan tasalle 90 päivän kuluessa asianmukaisen hakemuksen vastaanottamisesta. Arviointilausunto ja hyväksytyt valmisteyhteenvedot, merkinnät ja pakkausseloste on toimitettava asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle.

3. Jos eläinlääkkeellä ei ole myyntilupaa hakemuksen teko hetkellä, hakijan on pyydetävä viitejäsenvaltiota laatimaan ehdotus arviointilausunnoksi sekä ehdotukset valmisteyhteenvedoksi, merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi. Viitejäsenvaltion on laadittava kyseiset asiakirjat 120 päivän kuluessa asianmukaisen pyynnön saamisesta ja toimitettava ne asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle.

4. Asianomaisten jäsenvaltioiden on hyväksyttävä 90 päivän kuluessa 2 ja 3 kohdassa tarkoitettujen asiakirjojen vastaanottamisesta arviointilausunto, valmisteyhteenvedot, merkinnät ja pakkausseloste sekä ilmoitettava hyväksynnästä viitejäsenvaltiolle. Viitejäsenvaltion on todettava kaikkien osapuolten kesken vallitseva yhteisymmärrys, saatettava menettely päätökseen ja ilmoitettava asiasta hakijalle.

5. Kunkin jäsenvaltion, jossa hakemus on tehty 1 kohdan säännösten mukaisesti, on 30 päivän kuluessa yhteisymmärryksen toteamisesta tehtävä hyväksytyjen arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, merkintöjen ja pakkausselosteen mukainen päätös.

33 artikla

1. Jos jäsenvaltio ei voi hyväksyä arviointilausuntoa, valmisteyhteenvedot, merkintöjä ja pakkausselostetta 32 artiklan 4 kohdassa

▼M1

tarkoitettussa määräajassa ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle koituvan mahdollisen vakavan riskin vuoksi, sen on perusteltava näkemyksensä yksityiskohtaisesti viitejäsenvaltiolle, muille asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle. Erimielisyyden syyt on toimitettava välittömästi koordinoitiryhmän käsiteltäväksi.

Jos jokin jäsenvaltio, jolle on jätetty hakemus, esittää 71 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja perusteluja, tätä jäsenvaltiota ei enää katsota tässä luvussa tarkoitetuksi asianomaiseksi jäsenvaltioksi.

2. Komissio vahvistaa ohjeet, joissa määritellään ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle mahdollisesti aiheutuva vakava riski.

3. Koordinoitiryhmässä kaikkien 1 kohdassa tarkoitettujen jäsenvaltioiden on pyrittävä kaikin tavoin pääsemään sopimukseen hakemuksen suhteen toteutettavista toimenpiteistä. Niiden on annettava hakijalle tilaisuus esittää mielipiteensä suullisesti tai kirjallisesti. Jos jäsenvaltiot pääsevät sopimukseen 60 päivän kuluessa siitä, kun erimielisyyden syyt on ilmoitettu koordinoitiryhmälle, viitejäsenvaltio toteaa vallitsevan yhteisymmärryksen, saattaa menettelyn päätökseen ja ilmoittaa asiasta hakijalle. Tässä tapauksessa sovelletaan 31 artiklan 5 kohtaa.

4. Jos jäsenvaltiot eivät pääse sopimukseen 60 päivän määräajassa, asiasta on välittömästi ilmoitettava virastolle 36, 37 ja 38 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi. Virastolle on toimitettava yksityiskohtainen selvitys kysymyksistä, joista ei ole päästy sopimukseen, sekä erimielisyyden syistä. Jäljennös näistä tiedoista on toimitettava hakijalle.

5. Kun hakija on saanut ilmoituksen siitä, että asia on saatettu viraston käsiteltäväksi, hänen on toimitettava virastolle viipymättä jäljennös 32 artiklan 1 kohdan ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetuista tiedoista ja asiakirjoista.

6. Edellä 4 kohdassa tarkoitettussa tapauksessa jäsenvaltiot, jotka ovat hyväksyneet viitejäsenvaltion arviointilausunnon, valmisteyhteenvedon, merkinnät ja pakkauselosteen, voivat hakijan pyynnöstä myöntää eläinlääkkeelle myyntiluvan jo ennen 36 artiklassa säädetyn menettelyn päättymistä. Tässä tapauksessa myönnetty lupa ei kuitenkaan rajoita tämän menettelyn lopputulosta.

34 artikla

1. Jos samasta eläinlääkkeestä on 12-14 artiklan mukaisesti jätetty useita myyntilupahakemuksia ja jos jäsenvaltiot ovat tehneet toisistaan poikkeavia päätöksiä myyntiluvan myöntämisestä, keskeyttämisestä tai peruuttamisesta, jäsenvaltio, komissio tai myyntiluvan haltija voi saattaa asian eläinlääkekomitean (jäljempänä 'komitea') käsiteltäväksi 36, 37 ja 38 artiklassa säädetyn menettelyn soveltamiseksi.

2. Yhteisössä myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden yhdenmukaistamisen edistämiseksi sekä 10 ja 11 artiklan säännösten tehokkuuden vahvistamiseksi jäsenvaltioiden on toimitettava koordinoitiryhmälle viimeistään 30. huhtikuuta 2005 luettelo eläinlääkkeistä, joille olisi laadittava yhdenmukaistetut valmisteyhteenvedot.

Koordinoitiryhmä laatii luettelon lääkkeistä ottaen huomioon jäsenvaltioiden ehdotukset ja toimittaa luettelon komissiolle.

Luettelossa oleviin lääkkeisiin sovelletaan 1 kohdan säännöksiä viraston kanssa laaditun aikataulun mukaisesti.

Komissio vahvistaa lopullisen luettelon ja aikataulun yhdessä viraston kanssa ja kuultuaan asianomaisia osapuolia.

35 artikla

1. Yhteisön etua koskevissa erityistapauksissa jäsenvaltiot, komissio tai myyntiluvan hakija tai haltija panevat asian vireille komiteassa 36, 37 ja 38 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti ennen kuin myyntilupahakemusta tai luvan keskeyttämistä, peruuttamista tai myyntiluvan ehtojen tarpeelliseksi katsottavia muita muutoksia koskeva päätös

▼ **M1**

tehdään, erityisesti VII osaston mukaisesti kerättyjen tietojen ottamiseksi huomioon.

Asianomainen jäsenvaltio tai komissio yksilöi selvästi komitean käsiteltäväksi saatettavan kysymyksen ja ilmoittaa siitä myyntiluvan hakijalle tai haltijalle.

Jäsenvaltioiden ja myyntiluvan hakijan tai haltijan on toimitettava komitealle kaikki esille otettua kysymystä koskevat saatavilla olevat tiedot.

2. Jos vireillepano kyseisessä komiteassa koskee useita lääkkeitä tai lääkeryhmää, virasto voi rajoittaa menettelyn luvan tiettyihin yksittäisiin osiin.

Tässä tapauksessa 39 artiklaa sovelletaan näihin lääkkeisiin ainoastaan, jos niihin sovelletaan tässä luvussa tarkoitettuja myyntilupamenettelyjä.

36 artikla

1. Sovellettaessa tässä artiklassa säädettyä menettelyä komitea tekee päätöksen ja antaa perustellun lausunnon 60 päivän kuluessa asian saatamisesta sen käsiteltäväksi.

Kuitenkin 34 ja 35 artiklan mukaisesti käsiteltäväksi saatetuissa tapauksissa komitea voi pidentää tätä määräaikaa enintään 90 päivään ottaen huomioon asianomaisten myyntilupien haltijoiden näkemykset.

Kiireellisessä tapauksessa komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

2. Asian tutkimiseksi komitea nimeää yhden jäsenistään esittelijäksi. Komitea voi myös nimetä riippumattomia asiantuntijoita neuvomaan erityiskysymyksissä. Nimetessään tällaisia asiantuntijoita komitea määrittää heidän tehtävänsä ja vahvistaa määräajan tehtävien suorittamiselle.

3. Ennen lausunnon antamista komitea tarjoaa myyntiluvan hakijalle tai haltijalle mahdollisuuden antaa kirjallinen tai suullinen selvitys komitean ilmoittamassa määräajassa.

Komitean lausuntoon on liitettävä luonnokset valmisteyhteenvedoksi, merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi.

Komitea voi tarvittaessa kutsua muita henkilöitä antamaan tietoja käsiteltävästä asiasta.

Komitea voi lykätä 1 kohdassa tarkoitettua määräaikaa, jotta myyntiluvan hakija tai haltija voi valmistella selvitystään.

4. Viraston on ilmoitettava viipymättä myyntiluvan hakijalle tai haltijalle, jos komitea katsoo, että:

- hakemus ei täytä luvan myöntämisperusteita,
- myyntiluvan hakijan tai haltijan 14 artiklan mukaisesti ehdottamaa valmisteyhteenvetoa olisi muutettava,
- lupa tulisi myöntää ehdollisena, ottaen huomioon olosuhteet, joiden katsotaan olevan olennaisen tärkeitä eläinlääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta, lääketurvatoiminta mukaan luettuna, tai
- myyntilupa olisi keskeytettävä, sitä olisi muutettava tai se olisi peruutettava.

Viidentoista päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta myyntiluvan hakijan tai haltijan on ilmoitettava kirjallisesti virastolle aikomuksestaan pyytää lausunnon oikaisemista. Tällöin sen on toimitettava pyyntönsä yksityiskohtaiset perustelut virastolle 60 päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta.

Vastaanotettuaan pyynnön perustelut komitean on 60 päivän kuluessa tarkasteltava uudelleen lausuntoaan asetuksen (EY) N:o 726/2004 62 artiklan 1 kohdan neljännen alakohdan mukaisesti. Pyyntönsä johdosta tehtyjen päätelmien perustelut on liitettävä tämän artiklan 5 kohdassa tarkoitettuun arviointilausuntoon.

▼M1

5. Viraston on toimitettava komitean lopullinen lausunto 15 päivän kuluessa sen antamisesta jäsenvaltioille, komissiolle ja myyntiluvan hakijalle tai haltijalle yhdessä eläinlääkkeen arviointia ja komitean päätelmien perusteena olevia syitä kuvailevan selvityksen kanssa.

Jos komitean myyntiluvan myöntämistä tai sen voimassa pitämistä koskeva lausunto on myönteinen, on lausuntoon liitettävä seuraavat asiakirjat:

- a) luonnos 14 artiklan mukaiseksi valmisteyhteenvedoksi; tarvittaessa ottaen huomioon jäsenvaltioiden eläinlääkintäkäytäntöjen erot,
- b) 4 kohdassa tarkoitettut myyntilupaa koskevat edellytykset,
- c) eläinlääkkeen turvallista ja tehokasta käyttöä koskevat suositellut edellytykset tai rajoitukset yksityiskohtaisesti, ja
- d) luonnokset merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi.

37 artikla

Komissio laatii 15 päivän kuluessa lausunnon vastaanottamisesta luonnoksen päätökseksi, joka hakemuksesta on määrä tehdä. Se ottaa tässä huomioon yhteisön lainsäädännön.

Jos päätösluonnoksessa ennakoidaan myyntiluvan myöntämistä, siihen on liitettävä 36 artiklan 5 kohdan toisessa alakohdassa mainitut asiakirjat.

Jos päätösluonnos poikkeuksellisesti ei ole viraston lausunnon mukainen, komissio liittää siihen myös yksityiskohtaisen selvityksen erojen syistä

Päätösluonnos toimitetaan jäsenvaltioille ja myyntiluvan hakijalle tai haltijalle.

▼B*38 artikla***▼M1**

1. Komissio tekee lopullisen päätöksen 89 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen 15 päivän kuluessa menettelyn päätökseen saattamisesta.

▼B

2. Jäljempänä 89 artiklan 1 kohdassa mukaisesti perustetun pysyvän komitean työjärjestystä mukautetaan tässä luvussa komitealle annettujen tehtävien huomioon ottamiseksi.

Näillä mukautuksilla säädetään, että:

- pysyvä komitea antaa lausuntonsa kirjallisena lukuun ottamatta 37 artiklan kolmannessa alakohdassa tarkoitettuja tapauksia;

▼M1

- jäsenvaltioilla on 22 päivää aikaa ilmoittaa komissiolle päätösluonnosta koskevat kirjalliset huomionsa. Jos päätös on tehtävä kiireellisesti, puheenjohtaja voi kuitenkin asettaa lyhyemmän määräajan käsiteltävänä olevan asian kiireellisyyden mukaan. Poikkeuksellisia olosuhteita lukuun ottamatta määräajan on oltava vähintään viisi päivää;
- jäsenvaltiot voivat pyytää kirjallisesti, että pysyvä komitea tutkii päätösluonnoksen täysistunnossa.

▼B

Jos komissio arvioi, että jäsenvaltion esittämät kirjalliset huomiot tuovat esiin tiedettä ja tekniikkaa koskevia uusia, tärkeitä kysymyksiä, joita ei ole käsitelty viraston antamassa lausunnossa, puheenjohtaja lykkää menettelyä ja lähettää hakemuksen uudelleen virastolle lisätutkimuksia varten.

Komissio antaa tämän kohdan täytäntöön panemiseksi tarvittavat säännökset 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

▼M1

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu päätös osoitetaan kaikille jäsenvaltioille ja ilmoitetaan tiedoksi myyntiluvan haltijalle tai hakijalle. Asianomaisten jäsenvaltioiden ja viitejäsenvaltion on joko myönnettävä tai peruutettava myyntilupa tai tehtävä tarvittavat muutokset luvan ehtoihin, jotta lupa olisi päätöksen mukainen, 30 päivän kuluessa päätöksen tiedoksiannosta ja viitattava päätökseen. Niiden on ilmoitettava tästä komissiolle ja virastolle.

▼B*39 artikla*

1. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan hakemus tämän luvun säännösten mukaisesti annetun markkinoille saattamista koskevan luvan muuttamiseksi on saatettava kaikkien niiden jäsenvaltioiden käsiteltäväksi, jotka ovat jo antaneet luvan asianomaiselle eläinlääkkeelle.

Kuultuaan virastoa komissio toteuttaa aiheelliset järjestelyt markkinoille saattamista koskevan luvan ehtoihin tehtävien muutosten tutkimiseksi.

▼M1**▼B**

Komissio antaa järjestelyt täytäntöönpanoasetuksella 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

2. Komission ratkaistavaksi jätettyjen tuotteiden osalta 36, 37 ja 38 artiklassa säädettyä menettelyä sovelletaan soveltuvin osin markkinoille saattamista koskevaan lupaan tehtyihin muutoksiin.

40 artikla

1. Kun jäsenvaltio arvioi, että markkinoille saattamista koskevan, tämän luvun säännösten mukaan annetun luvan ehtoihin tehtävä muutos tai luvan tilapäinen peruuttaminen tai peruuttaminen kokonaan on tarpeen ihmisten tai eläimien terveyden tai ympäristön suojelemiseksi, sen on ilmoitettava siitä virastolle viipymättä 36, 37 ja 38 artiklassa säädettyjen menettelyjen soveltamiseksi.

2. Poikkeustapauksissa, jos kiireelliset toimenpiteet ovat välttämättömiä ihmisten tai eläimien terveyden tai ympäristön suojelemiseksi ja kunnes lopullinen päätös on tehty, jäsenvaltio voi lykätä asianomaisen eläinlääkkeen markkinoille saattamista ja käyttöä alueellaan, sanotun kuitenkin rajoittamatta 35 artiklan soveltamista. Sen on ilmoitettava komissiolle ja muille jäsenvaltioille viipymättä, viimeistään seuraavana työpäivänä, tällaisen toimenpiteen perusteet.

41 artikla

Mitä 39 ja 40 a artiklassa säädetään, sovelletaan soveltuvin osin niihin eläinlääkkeisiin, jotka jäsenvaltiot ovat sallineet ennen 1 päivää tammi-kuuta 1995 direktiivin 87/22/ETY 4 artiklan mukaisesti annetun komitean lausunnon johdosta.

42 artikla

1. Virasto julkaisee vuosittain tässä luvussa säädettyjen menettelyjen soveltamista koskevan kertomuksen ja toimittaa sen tiedoksi Euroopan parlamentille ja neuvostolle.

▼M1

2. Komissio julkaisee ainakin joka kymmenes vuosi kertomuksen tässä luvussa tarkoitettujen menettelyjen perusteella saaduista kokemuksista ja ehdottaa mahdollisesti tarvittavia muutoksia näiden menettelyjen parantamiseksi. Komissio toimittaa kertomuksen Euroopan parlamentille ja neuvostolle.

43 artikla

Mitä 33 artiklan 4, 5 ja 6 kohdassa ja 34-38 artiklassa säädetään, ei sovelleta 17 artiklassa tarkoitettuihin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

▼ M1

Mitä 32-38 artiklassa säädetään, ei sovelleta 19 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuihin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

▼ B

IV OSASTO

VALMISTUS JA TUONTI

44 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden valmistus niiden alueella on luvanvaraista toimintaa. Tällainen valmistuslupa tulee samalla tavoin vaatia vientiin tarkoitetuilta eläinlääkkeiltä.

2. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan sekä täydelliseen että osittaiseen valmistustoimintaan, ja osiinjakamisen, pakkaamisen ja merkitsemisen eri toimiin.

Tällaista lupaa ei kuitenkaan vaadita valmistukseen, osiinjakamiseen taikka pakkauksen tai merkitsemisen muuttamiseen, jos nämä toimet suorittaa ainoastaan vähittäistoimitusta varten proviisori apteekissa tai muu henkilö, jolla on jäsenvaltion lain mukaan oikeus tällaisten toimien suorittamiseen.

3. Edellä 1 kohdassa tarkoitettu lupa vaaditaan myös kolmansista maista jäsenvaltioon tapahtuvaa tuontia varten; tätä osastoa ja 83 artiklaa sovelletaan tällaiseen tuontiin samalla tavoin kuin valmistukseen.

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että kolmannesta maasta niiden alueelle tuotuja ja toiseen jäsenvaltioon tarkoitettuja eläinlääkkeitä seuraa jäljennös 1 kohdassa tarkoitettusta luvasta.

▼ M1

4. Jäsenvaltioiden on toimitettava virastolle jäljennös 1 kohdassa tarkoitetuista valmistusluvista. Virasto tallentaa nämä tiedot 80 artiklan 6 kohdassa tarkoitettuun yhteisön tietokantaan.

▼ B*45 artikla*

Saadakseen valmistusluvan on hakijan täytettävä ainakin seuraavat vaatimukset:

- a) hänen on yksilöitävä ne eläinlääkkeet ja lääkemuodot, joita on tarkoitus valmistaa tai maahantuoda, sekä paikka, jossa niitä aiotaan valmistaa ja/tai tarkastaa;
- b) hänellä tulee olla käytettävissään valmistusta ja edellä mainittua tuontia varten sopivat ja riittävät tilat, tekniset laitteet ja tarkastusmahdollisuudet, jotka ovat asianomaisen jäsenvaltion 24 artiklan 1 kohdan mukaisesti säätämien vaatimusten mukaisia sekä valmistuksen ja tarkastuksen että valmisteiden varastoinnin osalta;
- c) hänellä tulee olla käytettävissään vähintään yksi 52 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö.

Hakijan tulee hakemuksessaan esittää tiedot, joilla osoitetaan edellä mainittuja vaatimuksia noudatettavan.

46 artikla

1. Jäsenvaltioiden toimivaltaiset viranomaiset saavat myöntää valmistusluvan vasta, kun viranomaisen edustajan suorittamalla tutkimuksella on varmistettu 45 artiklan mukaisesti esitettyjen ilmoitusten paikkansapitävyydestä.

2. Sen varmistamiseksi, että 45 artiklassa tarkoitettuja vaatimuksia noudatetaan, voidaan lupaan liittää vaatimuksia tiettyjen velvoitteiden suorittamisesta, joko luvan myöntämisen yhteydessä tai myöhempänä ajankohtana.

▼B

3. Lupa koskee ainoastaan hakemuksessa eriteltyjä toimitiloja sekä samassa hakemuksessa eriteltyjä eläinlääkkeitä ja lääkemuoja.

47 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että menettelyyn valmistusluvan myöntämiseksi tarvittava aika on enintään 90 päivää siitä päivästä, jona toimivaltainen viranomainen on vastaanottanut hakemuksen.

48 artikla

Jos valmistusluvan haltija esittää jonkin 45 artiklan ensimmäisen kohdan a ja b alakohdassa tarkoitetun seikan muuttamista, tämän pyynnön käsittelyä varten tarvittava aika saa olla enintään 30 päivää. Erityisestä syystä tämä määräaika voidaan pidentää 90 päiväksi.

49 artikla

Jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi vaatia hakijaa täydentämään sekä 45 artiklan mukaisesti toimitettuja ilmoituksia että 52 artiklassa tarkoitettua pätevyysvaatimukset täyttävää henkilöä koskevia tietoja; jos asianomainen toimivaltainen viranomainen käyttää tätä oikeutta, keskeytyy 47 ja 48 artiklassa tarkoitettujen määräaikojen kuluminen siihen asti, kunnes vaaditut lisätiedot on toimitettu.

50 artikla

Valmistusluvan haltija on velvollinen ainakin:

- a) pitämään henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltiossa lainsäädännön edellyttämät vaatimukset sekä valmistuksen että tarkastuksen osalta;
- b) toimittamaan markkinoille saattamista koskevan luvan saaneita eläinlääkkeitä ainoastaan asianomaisten jäsenvaltioiden lainsäädännön mukaisesti;
- c) ilmoittamaan etukäteen toimivaltaisille viranomaisille kaikista mihin tahansa 45 artiklan mukaisesti esittämäänsä ilmoitukseen aikomistaan muutoksista; toimivaltaiselle viranomaiselle tulee kaikissa tapauksessa ilmoittaa viipymättä, jos 52 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö korvataan odottamatta;
- d) sallimaan asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen edustajien pääsyn tiloihinsa milloin tahansa;
- e) luomaan mahdollisuudet 52 artiklassa tarkoitetun kelpoisuusehdot täyttävän henkilön tehtävien suorittamiselle, erityisesti antamalla hänen käyttöönsä kaikki tarpeelliset välineet;

▼M1

- f) noudattaa lääkkeiden valmistusta koskevia hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita ja käyttää lähtöaineina ainoastaan vaikuttavia aineita, jotka on valmistettu lähtöaineiden hyviä tuotantotapoja koskevien yksityiskohtaisten ohjeiden mukaisesti;

▼B

- g) pitää yksityiskohtaista luetteloa kaikista toimittamistaan eläinlääkkeistä, näytteet mukaan lukien, kohdemaiden lainsäädännön mukaisesti. Ainakin seuraavat tiedot tulee tallentaa jokaisesta suorituksesta, suoritettiinpa se maksua vastaan tai maksutta:

- päivämäärä,
- eläinlääkkeen nimi,
- toimitettu määrä,
- vastaanottajan nimi ja osoite,
- eränumero.

Tämä luettelo tulee olla toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten ainakin kolmen vuoden ajan.

▼M1*50 a artikla*

1. Tässä direktiivissä lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden valmistamisella tarkoitetaan lähtöaineena käytetyn vaikuttavan aineen täydellistä tai osittaista valmistamista tai maahantuontia, sellaisena kuin se määritellään liitteen I 2 osan C jaksossa, sekä erilaisia osinjakamis- tai pakkausmenettelyjä ennen vaikuttavan aineen lisäämistä eläinlääkkeeseen, mukaan lukien uudelleenpakkaus tai uudelleenmerkitseminen, jonka suorittaa esimerkiksi lähtöaineiden tukkukauppias.

2. Tarvittavat muutokset 1 kohdan mukauttamiseksi tieteelliseen ja tekniseen kehitykseen vahvistetaan 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

▼B*51 artikla*

Edellä 50 artiklan f kohdassa tarkoitettujen eläinlääkkeiden hyviä valmistustapoja koskevat periaatteet ja suuntaviivat annetaan direktiivin muodossa 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

Komissio julkaisee yksityiskohtaiset suuntaviivat ja tarvittaessa muuttaa niitä tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi.

▼M1

Lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden valmistamista koskevista 50 artiklan ensimmäisen kohdan f alakohdassa tarkoitetuista hyvistä tuotantotavoista annetaan yksityiskohtaiset ohjeet.

Komissio julkaisee myös ohjeet, jotka koskevat 44 artiklan 1 kohdassa tarkoitettua luvan muotoa ja sisältöä, 80 artiklan 3 kohdassa tarkoitettuja kertomuksia sekä 80 artiklan 5 kohdassa tarkoitettua hyviä tuotantotapoja koskevan todistuksen muotoa ja sisältöä.

▼B*52 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että valmistuslupan haltijalla on pysyvästi ja jatkuvasti käytettävissään vähintään yksi 53 artiklassa säädettyjen edellytysten mukaiset pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö, joka on vastuussa erityisesti 55 artiklassa määriteltyjen tehtävien suorittamisesta.

2. Jos luvan haltija henkilökohtaisesti täyttää 53 artiklassa säädetty edellytykset, hän voi itse ottaa 1 kohdassa tarkoitettua vastuun.

*53 artikla***▼M1**

1. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että 52 artiklan 1 kohdassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö täyttää tämän artiklan 2 ja 3 kohdassa tarkoitettua pätevyysvaatimukset.

▼B

2. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka on myönnetty vähintään neljän vuoden teoreettiset ja käytännön opinnot käsittävän yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta tai asianomaisen jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta jossakin seuraavista tieteen aloista: farmasia, lääketiede, eläinlääketiede, kemia, farmaseuttinen kemia ja teknologia, biologia.

Kuitenkin yliopistollisen opinto-ohjelman vähimmäiskesto voi olla kolme ja puoli vuotta, jos opinto-ohjelman jälkeen on vähintään yhden vuoden teoreettinen ja käytännön harjoittelu, joka käsittää vähintään kuuden kuukauden harjoittelun yleisöpalvelua suorittavassa apteekissa, täydennettynä yliopistotasoisella kuulustelulla.

Jos jäsenvaltiossa on yhtäaikaan kaksi yliopistollista opinto-ohjelmaa tai kaksi valtion samanarvoiseksi tunnustamaa opinto-ohjelmaa ja jos yksi näistä kestää neljä vuotta ja toinen kolme vuotta, katsotaan kolmivuotisen kurssin, joka johtaa yliopistollisen opinto-ohjelman tai sen kanssa

▼B

samanarvoiseksi tunnustetun kurssin suorittamisen perusteella myönnettävään tutkintotodistukseen, todistukseen tai muuhun muodollista kelpoisuutta osoittavaan asiakirjaan, täyttävän ensimmäisessä alakohdassa tarkoitetut ajallista kestoa koskevat edellytykset, jos asianomainen valtio tunnustaa kummankin opinto-ohjelman suorittamisesta myönnettävät tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat samanarvoisiksi.

Opetusohjelman tulee sisältää teoreettisia ja käytännön opintoja vähintään seuraavissa perusoppiaineissa:

- kokeellinen fysiikka,
- yleinen ja epäorgaaninen kemia,
- orgaaninen kemia,
- analyyttinen kemia,
- farmaseuttinen kemia, mukaan lukien lääkeanalytiikka,
- yleinen ja sovellettu biokemia (lääketieteellinen),
- fysiologia,
- mikrobiologia,
- farmakologia,
- farmasian teknologia,
- toksikologia,
- farmakognosia (oppi eläin- ja kasvikunnasta peräisin olevien luonnonainesten vaikuttavien aineosien koostumuksesta ja vaikutuksista).

Opintojen näissä aineissa tulisi olla siten tasapainotettuja, että asianomaisella on niiden perusteella mahdollisuudet suorittaa 55 artiklassa määritellyt velvollisuudet.

Jos tietyt ensimmäisessä alakohdassa mainitut tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat eivät täytä tässä kohdassa vahvistettuja vaatimuksia, jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee varmistaa siitä, että asianomainen hankkii todisteet riittävästä tiedoista asiaan liittyvissä oppiaineissa eläinlääkkeiden valmistamista ja tarkastusta varten.

3. Pätevyysvaatimukset täyttävällä henkilöllä on oltava yhdestä tai useammasta valmistuslupan saaneesta yrityksestä vähintään kahden vuoden kokemus lääkkeiden laadun analysointiin, vaikuttavien aineiden määrän analysointiin ja eläinlääkkeiden laadun varmistamisen kannalta tarpeellisten kokeiden ja tarkastusten suorittamiseen liittyvistä tehtävistä.

Käytännöllisen kokemuksen kesto voi olla vuotta lyhyempi, jos yliopistollinen opinto-ohjelma kestää vähintään viisi vuotta ja puolitoista vuotta lyhyempi, jos opetusohjelma kestää vähintään kuusi vuotta.

54 artikla

▼M1

1. Henkilö, joka direktiivin 81/851/ETY voimaantulon ajankohtana hoitaa jäsenvaltiossa 52 artiklan 1 kohdassa tarkoitetun henkilön tehtäviä, mutta ei täytä 53 artiklassa tarkoitettuja pätevyysvaatimuksia, on pätevä jatkamaan mainittujen tehtävien hoitamista yhteisössä.

▼B

2. Sitä, jolla on tutkintotodistus, todistus tai muu muodollista kelpoisuutta osoittava asiakirja, joka myönnetään yliopistollisen opinto-ohjelman suorittamisesta — tai kyseessä olevan jäsenvaltion samanarvoiseksi tunnustamasta opinto-ohjelmasta — tieteenalalla, joka tekee hänet kelpoiseksi hoitamaan 52 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuon jäsenvaltion lainsäädännön mukaisesti, voidaan, jos hän aloitti opinto-ohjelmansa ennen 9 päivää lokakuuta 1981, pitää päteväenä suorittamaan 52 artiklassa tarkoitetun henkilön tehtäviä tuossa valtiossa edellyttäen, että hän on aiemmin hoitanut yhdessä tai useammassa yrityksessä, jolla on valmistuslupa, vähintään kahden vuoden ajan ennen 9 päivää lokakuuta 1991 tuotannon valvontaa tai vaikuttavien aineiden laadun ja määrän analysointia, ja lääkevalmisteiden laadun

▼B

varmistamiseksi välttämättömästä testausta ja tarkastamista välittömästi 52 artiklassa tarkoitettun henkilön alaisuudessa.

Jos asianomainen on hankkinut 1 alakohdassa tarkoitettun käytännön kokemuksen ennen 9 päivää lokakuuta 1971, häneltä vaaditaan yksi vuosi lisää ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen edellytysten mukaista käytännön kokemusta välittömästi ennen kuin hän aloittaa tällaisten tehtävien hoitamisen.

55 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että 52 artiklassa tarkoitettu pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö on, tämän kuitenkaan rajoittamatta hänen ja valmistusluvan haltijan suhdetta, 56 artiklassa tarkoitettujen menettelytapojen mukaisesti velvollinen varmistamaan:

a) että asianomaisessa jäsenvaltiossa valmistettujen eläinlääkkeiden kyseessä ollen jokainen eläinlääke-erä on valmistettu ja tarkastettu tuossa jäsenvaltiossa voimassa olevaa lainsäädäntöä noudattaen ja markkinoille saattamista koskevan luvan vaatimusten mukaisesti;

▼M1

b) että kolmansista maista tulevien eläinlääkkeiden osalta, vaikka ne olisi valmistettu yhteisössä, jokaiselle maahan tuodulle tuotantoerälle on tehty jossakin jäsenvaltiossa täydellinen laatuanalyysi, ainakin kaikkia vaikuttavia aineita koskeva määrällinen analyysi sekä kaikki muut tutkimukset ja tarkastukset, jotka ovat tarpeen eläinlääkkeen laadun varmistamiseksi myyntiluvan vaatimusten mukaisesti.

▼B

Eläinlääke-eriä, jotka on jäsenvaltiossa näin tarkastettu, ei tarvitse edellä esitetyllä tavalla tarkastaa, jos ne saatetaan markkinoille toisessa jäsenvaltiossa siten, että niihin on liitetty pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön allekirjoittamat tarkastuskertomukset.

2. Jos kyse on kolmannesta maasta tuodusta eläinlääkkeestä ja jos yhteisön ja viejämään välillä on sovittu aiheellisista järjestelyistä, joilla taataan eläinlääkkeen valmistajan soveltavan vähintään yhteisön sääntöjä vastaavia hyvän valmistustavan sääntöjä ja jos 1 kohdan ensimmäisen alakohdan b alakohdassa säädetyt tarkastukset on suoritettu viejämäassa, pätevyysvaatimukset täyttävä henkilö voidaan vapauttaa tarkastusvelvollisuudesta.

3. Kaikissa tapauksissa ja etenkin jos eläinlääkkeet toimitetaan myyntiin, täytyy pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön antaa luettelossa tai vastaavassa tähän tarkoitukseen tarkoitettussa asiakirjassa todistus siitä, että jokainen tuotantoerä täyttää tämän artiklan säännökset; mainittu luettelo tai vastaava asiakirja on jatkuvasti pidettävä ajan tasalla suoritettujen toimien osalta ja sen täytyy olla toimivaltaisen viranomaisen edustajien saatavilla asianomaisen jäsenvaltion säädöksissä määrätyn ajan, kuitenkin vähintään viisi vuotta.

56 artikla

Jäsenvaltioiden on varmistettava asianmukaisin hallinnollisin toimenpitein tai saattamalla tällaiset henkilöt ammatillisten menettelytapasääntöjen alaisiksi, että 52 artiklassa tarkoitettun pätevyysvaatimukset täyttävän henkilön velvollisuuksia noudatetaan.

Jäsenvaltiot voivat keskeyttää tilapäisesti tällaisen henkilön toiminnan, jos häntä vastaan on aloitettu hallinnollinen tai kurinpidollinen menettely velvollisuuksien täyttämättä jättämisestä.

57 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

▼B

V OSASTO

MERKITSEMINEN JA PAKKAUSSELOSTE*58 artikla*

1. ►M1 Eläinlääkkeiden sisäpakkausten ja ulomprien päällysten on oltava toimivaltaisten viranomaisten hyväksymiä paitsi jos on kyse 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuista lääkkeistä. Niissä on oltava helposti luettavissa seuraavat tiedot, joiden on oltava yhdenmukaiset 12-13 d artiklan mukaisesti toimitettujen tietojen ja asiakirjojen sekä valmisteyhteenvedon kanssa: ◀

▼M1

- a) lääkkeen nimi, jonka jälkeen mainitaan lääkkeen vahvuus ja lääkemuoto. Yleisnimi on mainittava, jos lääkkeessä on vain yhtä vaikuttavaa ainetta ja sillä on keksitty nimi;
- b) maininta vaikuttavista aineista ilmoittaen niiden laatu ja määrä yksikköä kohti taikka antotavan mukaan tiettyä tilavuutta tai painoa kohti, käyttäen yleisnimiä;

▼B

- c) valmistajan eränumero;
- d) markkinoille saattamista koskevan luvan numero;

▼M1

- e) myyntiluvan haltijan ja tarvittaessa haltijan nimeämän edustajan nimi tai toiminimi sekä kotipaikka tai rekisteröity liiketoimipaikka;
- f) eläinlajit, joille eläinlääke on tarkoitettu, antotapa ja tarvittaessa antoreitti; Lisäksi on jätettävä tyhjä tila, johon voidaan merkitä määrätty annostus;
- g) merkintä tuotantoeläinlajeille tarkoitettujen eläinlääkkeiden varoajasta. Varo aika on ilmoitettava kaikkien asianomaisten lajien ja eri elintarvikkeiden (liha ja sisäelimet, munat, maito, hunaja) osalta myös siinä tapauksessa, että varo aika on nolla;

▼B

- h) viimeinen käyttöpäivämäärä selvästi;
- i) erityiset varastointia koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on;

▼M1

- j) tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömien lääkkeiden tai eläinlääkkeistä peräisin olevien jätteiden hävittämisen osalta sekä viittaus mahdollisesti olemassa olevaan keräysjärjestelmään;

▼B

- k) edellä 26 artiklan 1 kohdan mukaisesti ilmoitettavaksi edellytetyt tiedot, jos sellaisia on;

▼M1

- l) maininta ”Vain eläinten hoitoon”, tai tarvittaessa 67 artiklassa tarkoitettujen lääkkeiden osalta maininta ”Vain eläinten hoitoon - saa toimittaa vain eläinlääkärin määräyksestä”.

▼B

2. Lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksiköiden määränä on esitettävä vain ulommassa päällyksessä.

3. Liitteessä I olevan 1 osan A jakson määräyksiä, siltä osin kuin ne koskevat eläinlääkkeiden laadullista ja määrällistä koostumusta vaikuttavien aineiden osalta, sovelletaan 1 kohdan b alakohdassa edellytettyihin tietoihin.

4. Edellä 1 kohdan f–l alakohdassa mainittujen tietojen on käytävä ilmi ulommasta päällyksestä ja pakkauksesta sen maan kielillä, jossa ne saatetaan markkinoille.

▼M1

5. Niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 nojalla, jäsenvaltiot voivat sallia tai vaatia, että ulommassa päällyksessä on lisätiedot jakelusta, hallussapidosta, myynnistä tai mahdollisista varotoimista sillä edellytyksellä,

▼M1

että nämä tiedot eivät ole yhteisön oikeuden tai myyntiluvan edellytysten vastaisia eivätkä myynnin edistämiseen tarkoitettuja.

Nämä lisätiedot on sijoitettava sinireunaiseen kehykseen, jotta ne erotuvat selkeästi 1 kohdassa tarkoitetuista tiedoista.

▼B*59 artikla***▼M1**

1. Ampullien osalta 58 artiklan 1 kohdassa luetellut tiedot on esitettävä ulommassa päällyksessä. Sisäpakkauksessa ovat vain seuraavat tiedot välttämättömiä:

▼B

- eläinlääkkeen nimi,
- vaikuttavien aineiden määrät,
- antoreitti,
- valmistuksen eränumero,
- viimeinen käyttöpäivämäärä,
- maininta ”Vain eläinten hoitoon”.

▼M1

2. Muiden pienten kerta-annospakkausten kuin ampullien osalta, joissa 1 kohdassa tarkoitettujen erityistietojen antaminen on mahdollonta, 58 artiklan 1, 2 ja 3 kohdan vaatimuksia sovelletaan vain ulompaan päällykseen.

3. Edellä 1 kohdan kolmannessa ja kuudennessa luetelmakohdassa mainittujen tietojen on käytävä ilmi ulommasta päällyksestä ja sisäpakkauksesta sen maan kielellä tai kielillä, jossa ne saatetaan markkinoille.

60 artikla

Jos valmisteessa ei ole ulompaa päällystä, on kaikki tiedot, jotka siitä 58 ja 59 artiklan mukaan olisi oltava, esitettävä sisäpakkauksessa.

▼B*61 artikla***▼M1**

1. Pakkausselosteen sisällyttäminen eläinlääkkeen pakkaukseen on pakollista, jollei kaikkia tämän artiklan mukaisesti vaadittuja tietoja voida ilmaista sisäpakkauksessa tai ulommassa päällyksessä. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että pakkausseloste liittyy ainoastaan siihen eläinlääkkeeseen, jonka pakkaukseen se on pantu. Selosteessa on käytettävä yleisesti ymmärrettäviä käsitteitä, ja se on laadittava sen jäsenvaltion virallisella kielellä tai virallisilla kielillä, jossa lääke saatetaan markkinoille.

Ensimmäisen alakohdan säännökset eivät estä sitä, että pakkausseloste laaditaan useilla kielillä, mikäli annettavat tiedot ovat samat kaikilla kielillä.

Toimivaltaiset viranomaiset voivat myöntää luvan siihen, että tiettyjen ainoastaan eläinlääkäriin annettavaksi tarkoitettujen eläinlääkkeiden merkinnöistä ja pakkausselosteista voidaan jättää pois eräitä tietoja ja että pakkausselosteen ei tarvitse olla sen jäsenvaltion, jossa valmiste saatetaan markkinoille, virallisella kielellä tai virallisilla kielillä.

2. Pakkausselosteen on oltava toimivaltaisten viranomaisten hyväksymä. Siinä on oltava alla olevassa järjestyksessä ainakin seuraavat tiedot, joiden on oltava yhdenmukaisia 12-13 d artiklan mukaisesti toimitettujen tietojen ja asiakirjojen sekä hyväksytyn valmisteyhteenvedon kanssa:

- a) myyntiluvan haltijan ja valmistajan sekä soveltuviissa tapauksissa myyntiluvan haltijan edustajan nimi tai toiminimi sekä kotipaikka tai rekisteröity liiketoimipaikka;

▼M1

- b) eläinlääkkeen nimi, jonka jälkeen mainitaan sen vahvuus ja lääkemuoto. Yleisnimi on mainittava, jos lääkkeessä on vain yhtä vaikuttavaa ainetta ja sillä on keksitty nimi. Jos lääkkeelle on myönnetty myyntilupa 31-43 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti eri nimillä kyseisissä jäsenvaltioissa, on mainittava kussakin jäsenvaltiossa hyväksytty nimi;

▼B

- c) terapeuttiset käyttötarkoitukset;
- d) käytön vasta-aiheet ja epätoivotut vaikutukset, jos nämä tiedot ovat tarpeellisia eläinlääkkeen käytölle;
- e) eläinlajit, joille eläinlääke on tarkoitettu, annostus jokaiselle lajille, annostelumenetelmä ja -reitti ja ohjeet oikeasta annostelusta, jos tarpeen;
- f) merkintä varoajasta, siinäkin tapauksessa, ettei sitä olisi, elintarvikkeiden tuottamiseen käytettäville eläimille annettavien eläinlääkkeiden ollessa kyseessä;
- g) erityiset varastointia koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on;
- h) 26 artiklan 1 kohdan mukaisesti ilmoitettaviksi edellytetyt tiedot, jos sellaisia on;
- i) tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömistä lääkkeistä tai niistä peräisin olevista jätteistä huolehtimista varten.

▼M1*62 artikla*

Milloin tämän osaston säännöksiä ei ole noudatettu tai asianomaiselle annettu virallinen huomautus on jäänyt tehottomaksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat peruuttaa myyntiluvan tilapäisesti tai kokonaan.

▼B*63 artikla*

Tämän osaston säännöksillä ei vaikuteta jäsenvaltioiden säännöksiin, jotka koskevat jakelua yleisölle, eläinlääkäreiden käyttöön tarkoitettujen lääkkeiden hintojen merkintää ja teollisia oikeuksia.

64 artikla

1. Homeopaattiset eläinlääkkeet on varustettava tämän oston mukaisesti selkein ja helposti luettavin merkinnöin, joissa on maininta ”eläimille tarkoitettu homeopaattinen lääke”, ja niiden on oltava tunnistettavissa tästä merkinnästä, sanotun kuitenkaan rajoittamatta 2 kohdan soveltamista.

▼M1

2. Merkinnöissä on oltava selvä maininta ”homeopaattinen eläinlääke, jolla ei ole hyväksytyjä käyttöaiheita”. Tämän lisäksi 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden pakkausmerkinnöissä ja tapauksen mukaan pakkausselosteessa on mainittava seuraavat tiedot eikä mitään muita tietoja:

- kannan tai kantojen tieteellinen nimitys, jota seuraa laimennusaste, 1 artiklan 8 alakohdan mukaisesti käytetyn farmakopean tunnuksia käyttäen; jos homeopaattinen eläinlääke koostuu useammasta kuin yhdestä kannasta, kantojen tieteellisten nimien lisäksi voidaan merkinnöissä mainita keksitty nimi,

▼B

- markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi ja osoite,
- annostelutapa ja, mikäli tarpeen, annostelureitti,
- viimeinen käyttöpäivämäärä selkeästi ilmaistuna (kuukausi, vuosi),
- lääkemuoto,
- myyntipakkauksen sisältö,
- erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on,
- kohdelajit,

▼B

- erityisvaroitukset, jos tarpeellisia lääkkeen kohdalla,
- valmistajan eränumero,
- rekisteröintinumero.

▼M1

VI OSASTO

ELÄINLÄÄKKEIDEN HALLUSSAPITO, TUKKUJAKELU JA TOIMITTAMINEN**▼B***65 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden tukkukauppa on luvanvaraista toimintaa ja että luvan myöntämistä koskeva menettely ei kestä 90 päivää enempää siitä päivästä, jona toimivaltainen viranomainen on vastaanottanut hakemuksen.

Jäsenvaltiot voivat poissulkea tukkukaupan määritelmästä pienten eläinlääkemäärien toimittamisen vähittäisjakelijalta toiselle.

2. Tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan saadakseen hakijalla tulee olla käytettävissään teknisesti pätevä henkilökunta sekä sopivat ja riittävät tilat, jotka täyttävät eläinlääkkeiden varastoinnista ja käsittelystä asianomaisessa jäsenvaltiossa säädetyt vaatimukset.

3. Tukkukaupan harjoittamista koskevan luvan haltijalta on vaadittava, että hän pitää yksityiskohtaista kirjaa, jossa on ainakin oltava jokaisesta saapuvasta ja lähtevästä suorituksesta:

- a) päivämäärä;
- b) eläinlääkkeen tarkka yksilöinti;
- c) valmistajan eränumero; viimeinen käyttöpäivämäärä;
- d) saapunut tai toimitettu määrä;
- e) toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite.

Vähintään kerran vuodessa tulee suorittaa yksityiskohtainen tarkastus saapuvien ja lähtevien lääkkeiden määrien vertailemiseksi varastossa parhaillaan oleviin lääkemääriin ja kirjattava kaikki mahdolliset poikkeavuudet kertomukseen.

Tämän kirjanpidon tulee olla toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan.

▼M1

3a. Jakeluluvan haltijalla on oltava varasuunnitelma, jolla taataan niiden markkinoilta poistamista koskevien toimenpiteiden tehokas täytäntöönpano, jotka toimivaltaiset viranomaiset ovat määränneet tai jotka on suoritettu yhteistyössä asianomaisen lääkkeen valmistajan tai kyseisen lääkkeen myyntiluvan haltijan kanssa.

▼B

4. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että tukkukaupat toimittavat eläinlääkkeitä vain henkilöille, joilla on lupa harjoittaa vähittäismyyntiä 66 artiklan mukaisesti, tai muille henkilöille, joilla on laillinen oikeus vastaanottaa eläinlääkkeitä tukkukaupoilta.

▼M1

5. Jakeluliikkeen, joka ei ole myyntiluvan haltija ja joka tuo valmistetta toisesta jäsenvaltiosta, on ilmoitettava tuontiaikeestaan myyntiluvan haltijalle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon se aikoo tuoda valmistetta. Toimivaltaiselle viranomaiselle annettava ilmoitus valmisteista, joille ei ole myönnetty myyntilupaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti, ei rajoita kyseisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaisten lisämenettelyjen soveltamista.

▼B*66 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeiden vähittäiskauppaa harjoittavat vain henkilöt, joilla on asianomaisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaan siihen oikeus.

2. ►**M1** Kaikilta henkilöiltä, joilla 1 kohdan mukaan on oikeus luovuttaa eläinlääkkeitä, on vaadittava yksityiskohtaisen kirjanpidon pitämistä eläinlääkkeistä, joiden luovuttaminen edellyttää lääkemääräystä; jokaisesta saapuvasta ja lähtevästä suorituksesta on kirjattava seuraavat tiedot: ◀

- a) päivämäärä;
- b) eläinlääkkeen tarkka yksilöinti;
- c) valmistajan eränumero;
- d) saapunut tai toimitettu määrä;
- e) toimittajan tai vastaanottajan nimi ja osoite;
- f) tarvittaessa lääkettä määränneen eläinlääkärin nimi ja osoite sekä jäljennös lääkemääräyksestä.

Vähintään kerran vuodessa on suoritettava yksityiskohtainen tarkastus, verrattava saapuvat ja lähtevät lääkkeet parhailaan varastossa olevien lääkkeiden kanssa, sekä kirjattava mahdolliset poikkeavuudet kertomukseen.

▼M1

Kirjanpidon tulee olla toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään viiden vuoden ajan.

3. Jäsenvaltiot voivat sallia alueellaan, että sellainen asianmukaisesti rekisteröity henkilö, joka osoittaa täyttävänsä kansallisen lainsäädännön mukaiset pätevyyttä, kirjanpitoa ja raportointia koskevat vaatimukset, voi luovuttaa eläinlääkemääräystä edellyttäviä eläinlääkkeitä tuotantoeläimille, tai luovutus voidaan tehdä tällaisen henkilön valvonnassa. Jäsenvaltioiden on ilmoitettava komissiolle kansallisen lainsäädännön asiaa koskevat säännökset. Tätä säännöstä ei sovelleta sellaisten eläinlääkkeiden luovuttamiseen, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon suun kautta tai muutoin kuin ruoansulatuskanavan kautta.

▼B*67 artikla***▼M1**

Eläinlääkemääräys on vaadittava toimitettaessa seuraavia eläinlääkkeitä asiakkaille, tämän kuitenkin rajoittamatta eläinlääkkeiden toimittamista sekä ihmisten ja eläinten terveyden suojelua koskevien tiukempien yhteisön tai kansallisten säännösten soveltamista:

▼B

- a) valmisteet, joita koskevat viralliset toimitus- ja käyttörajoitukset, kuten:
 - Yhdistyneiden Kansakuntien asiaa koskevien huumausainesopimusten ja psykotrooppisia aineita koskevien sopimusten toimeenpanosta johtuvat rajoitukset,
 - yhteisön oikeudesta johtuvat eläinlääkkeiden käyttöä koskevat rajoitukset;

▼M1

aa) tuotantoeläimille tarkoitetut eläinlääkkeet.

Jäsenvaltiot voivat kuitenkin myöntää poikkeuksia tästä vaatimuksesta 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitetun menettelyn mukaisesti vahvistetuin perustein.

Jäsenvaltiot voivat soveltaa kansallisia säännöksiä joko:

- i) ensimmäisen alakohdan mukaisesti tehdyn päätöksen soveltamispäivään, tai

▼M1

- ii) 1 päivään tammikuuta 2007, jos kyseistä päätöstä ei ole tehty 31 päivään joulukuuta 2006 mennessä;

▼B

- b) valmisteet, joiden suhteen eläinlääkäriin tulee suorittaa erityisiä varotoimia kaikkien tarpeettomien vaarojen välttämiseksi, jotka kohdistuvat:

- kohdelajiin,
- valmisteita eläimelle antavaan henkilöön,

▼M1**▼B**

- ympäristöön;

- c) lääkkeet, jotka on tarkoitettu sellaisiin hoitoihin tai patologisiin menettelytapoihin, jotka edellyttävät tarkkaa ennakkodiagnoosia, tai joiden käyttö voi aiheuttaa vaikutuksia, jotka ovat omiaan vaikeuttamaan tai häiritsemään myöhempiä diagnostisia tai hoidollisia toimenpiteitä;

▼M1

- d) tuotantoeläimille tarkoitettut, 3 artiklan 2 kohdan b alakohdan mukaiset apteekkivalmisteet.

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että ainoastaan lääkemääräyksestä luovutettavia lääkkeitä määrätään ja luovutetaan pienin mahdollinen kyseiseen hoitoon tarvittava määrä.

Lisäksi lääkemääräys on vaadittava uusista eläinlääkkeistä, jotka sisältävät sellaista vaikuttavaa ainetta, jota on ollut lupa käyttää eläinlääkkeessä vähemmän kuin viiden vuoden ajan.

▼B*68 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että ainoastaan henkilöillä, joilla voimassa olevan kansallisen lainsäädännön mukaan on siihen oikeus, on hallussaan tai valvonnassaan sellaisia eläinlääkkeitä, joilla on anabolisia, anti-infektiovisiä, antiparasiittisia, anti-inflammatorisia, hormonaalisia tai psykotrooppisia ominaisuuksia, tai aineita, joita voidaan käyttää eläinlääkkeinä ja joilla on mainittuja ominaisuuksia.

2. Jäsenvaltioiden tulee pitää luetteloa niistä valmistajista ja jälleennyjistä, joilla on lupa pitää hallussaan vaikuttavia aineita, joita voidaan käyttää sellaisten eläinlääkkeiden valmistukseen, joilla on 1 kohdassa tarkoitettuja ominaisuuksia. Edellä tarkoitettujen henkilöiden on pidettävä yksityiskohtaista luetteloa kaikista liiketoimistaan aineilla, joita voidaan käyttää eläinlääkkeiden valmistuksessa, ja säilyttää tämä kirjanpito saatavilla toimivaltaisten viranomaisten tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan.

3. Mahdolliset muutokset 1 kohdassa tarkoitettujen aineiden luetteloon on tehtävä 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen.

*69 artikla***▼M1**

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että tuotantoeläinten omistajat ja hoitajat voivat todistaa eläinlääkkeiden ostamisen, hallussapidon ja antamisen tällaisille eläimille viiden vuoden ajan lääkkeiden antamisesta myös silloin, kun eläin on teurastettu näiden viiden vuoden aikana.

▼B

Jäsenvaltiot voivat erityisesti vaatia ainakin seuraavat tiedot sisältävän luettelon pitämistä:

- a) päivämäärä;
- b) eläinlääkkeen nimi;

▼B

- c) määrä;
- d) lääkkeen toimittajan nimi ja osoite;
- e) hoidettujen eläinten yksilöinti.

*70 artikla***▼M1**

Poiketen siitä, mitä 9 artiklassa säädetään ja rajoittamatta 67 artiklan soveltamista, jäsenvaltioiden on huolehdittava, että toisessa jäsenvaltiossa palveluja tarjoavat eläinlääkärit voivat kuljettaa mukanaan ja antaa eläimille pieniä, enintään päivittäiseen tarpeeseen riittäviä määriä sellaisia muita eläinlääkkeitä kuin immunologisia eläinlääkkeitä, joita ei ole hyväksytty käytettäväksi siinä jäsenvaltiossa, jossa palvelu tarjotaan (jäljempänä 'vastaanottava jäsenvaltio'), edellyttäen, että seuraavat ehdot täytetään:

▼B

- a) sen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset, jossa eläinlääkärillä on toimipaikka, ovat myöntäneet 5, 7 ja 8 artiklassa tarkoitetun markkinoille saattamista koskevan luvan;
- b) eläinlääkäri kuljettaa eläinlääkkeet valmistajan alkuperäispakkauksessa;
- c) elintarvikkeiden tuottamiseen käytettäville eläimille annettavaksi tarkoitetut eläinlääkkeet ovat vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta koostumukseltaan samanlaisia, kuin 5, 7 ja 8 artiklan mukaisesti vastaanottavassa jäsenvaltiossa hyväksytyillä lääkkeillä;
- d) vastaanottavassa jäsenvaltiossa palveluja tarjoavan eläinlääkäri perehtyy siinä jäsenvaltiossa sovellettaviin hyviin eläinlääkintätapoihin ja hän varmistaa, että asianomaisen eläinlääkkeen pakkausmerkinnöissä mainittua varoaikaa noudatetaan, jollei hänen voida kohtuudella odottaa tietävän, että näiden hyvien eläinlääkintätapojen noudattamiseksi tulisi määrätä pidempi varoaika;
- e) eläinlääkäri ei saa toimittaa mitään eläinlääkettä hoidettujen eläinten omistajalle tai pitäjälle vastaanottavassa jäsenvaltiossa, ellei tämä ole sallittua vastaanottavan jäsenvaltion säännösten perusteella; tässä tapauksessa hänen tulee toimittaa eläinlääkkeitä vain hoidossa olevia eläimiä varten ja vain vähimmäismäärä, joka on tarpeen tuossa tapauksessa kyseessä olevien eläinten hoidon toteuttamiseksi;
- f) eläinlääkärin on pidettävä yksityiskohtaista kirjaa hoidetuista eläimistä, diagnoosista, annetuista eläinlääkkeistä, annetuista annoksista, hoidon kestosta ja sovelletusta varoajasta. Tämä kirjanpito tulee olla vastaanottavan jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan;
- g) eläinlääkärin mukanaan kuljettamien eläinlääkkeiden valikoima ja määrä ei kaiken kaikkiaan saa olla enemmän kuin hyvän eläinlääkintätavan mukaan yleensä päivittäiseen tarpeeseen vaaditaan.

71 artikla

1. Jos immunologisten eläinlääkkeiden käyttöä eläintaudin valvonnassa tai hävittämisessä koskevaa yhteisön erityislainsäädäntöä ei ole, jäsenvaltio voi kansallisen lainsäädäntönsä mukaisesti kieltää immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksen, maahantuonnin, hallussapidon, myynnin, jakelun tai käytön koko alueellaan tai osassa sitä, jos osoitetaan, että:

- a) valmisteen antaminen eläimille häiritsee eläintaudin toteamista, valvontaa tai hävittämistä koskevan kansallisen ohjelman täytäntöönpanoa, tai aiheuttaa vaikeuksia sen todistamisessa, että elävät eläimet tai elintarvikkeet tai muut hoidetuista eläimistä saadut tuotteet eivät ole saastuneita;
- b) tauti, johon valmiste on tarkoitettu antamaan immunitetin, ei juuri esiinny kyseisellä alueella.

▼M1

Jäsenvaltio voi myös vedota ensimmäisen alakohdan säännöksiin kieltäytyäkseen myöntämästä myyntilupaa 31-43 artiklassa tarkoitetun hajautetun menettelyn mukaisesti.

▼B

2. Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava komissiolle kaikista tapauksista, joissa 1 artiklan säännöksiä sovelletaan.

VII OSASTO

LÄÄKEVALVONTA

72 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet rohkaistakseen eläinlääkkeiden oletettujen epätoivottujen vaikutusten ilmoittamista toimivaltaisille viranomaisille.

▼M1

2. Jäsenvaltiot voivat asettaa eläinlääkäreille ja muille terveydenhuollon ammattihenkilöille erityisvaatimuksia, jotka koskevat ilmoituksen tekemistä epäillyistä vakavista tai odottamattomista haittavaikutuksista ja ihmiseen kohdistuvista haittavaikutuksista.

▼B*73 artikla***▼M1**

Jotta varmistetaan yhteisössä myyntiluvan saaneita eläinlääkkeitä koskevien hallinnollisten päätösten asianmukaisuus ja yhdenmukaisuus, ottaen huomioon tavanomaisissa käyttöoloissa ilmenneistä eläinlääkkeiden epäillyistä haittavaikutuksista saadut tiedot, jäsenvaltioiden on käytettävä eläinlääkkeiden lääketurvatoimintajärjestelmää. Tällä järjestelmällä on kerättävä eläinlääkkeiden valvonnassa hyödyllisiä tietoja, erityisesti tietoja eläinlääkkeiden käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista eläimillä ja ihmisillä, ja arvioitava nämä tiedot tieteellisesti.

▼B

Näitä tietoja on verrattava eläinlääkkeiden myyntiä ja määräämistä koskeviin saatavissa oleviin tietoihin.

▼M1

Jäsenvaltioiden on huolehdittava siitä, että järjestelmän avulla kerätyt asianmukaiset tiedot toimitetaan muille jäsenvaltioille ja virastolle. Tiedot tallennetaan asetuksen (EY) N:o 726/2004 51 artiklan toisen alakohdan k alakohdassa tarkoitettuun tietokantaan, ja niiden on oltava jatkuvasti kaikkien jäsenvaltioiden saatavilla ja viipymättä yleisön saatavilla.

▼B

Järjestelmässä on otettava huomioon kaikki saatavilla oleva, mahdollisesti etujen ja vaarojen arviointiin vaikuttava tieto odotetun tehon puutteesta, alkuperäistarkoituksesta poikkeavasta käytöstä sekä varoajan oikeellisuutta ja valmisteen käytön mahdollisia ympäristöongelmia koskevista tutkimuksista, jotka on tulkittu 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen komission ohjeistojen mukaisesti.

▼M1*73 a artikla*

Toimivaltaiset viranomaiset valvovat jatkuvasti lääkevalvontaan, viestintäverkkojen toimintaan ja markkinoiden valvontaan liittyviin toimintoihin tarkoitettujen varojen hoitoa riippumattomuutensa varmistamiseksi.

▼B*74 artikla*

Markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalla on oltava pysyvästi ja jatkuvasti käytössään lääkevalvonnasta vastaava asianmukaisesti pätevä henkilö.

▼ **M1**

Tämän pätevän henkilön, jonka kotipaikan on oltava yhteisössä, tehtävänä on:

▼ **B**

- a) sellaisen järjestelmän luominen ja hallinnoiminen, jolla taataan, että kaikki yrityksen henkilökunnalle ja sen edustajille ilmoitettuja oletettavia epätoivottuja vaikutuksia koskevat tiedot kerätään ja käsitellään siten, että ne ovat saatavissa ainakin yhdessä paikassa yhteisössä;
- b) valmistella toimivaltaisille viranomaisille 75 artiklassa tarkoitettuja kertomuksia näiden viranomaisten vaatimassa muodossa 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti;
- c) taata, että toimivaltaisten viranomaisten tekemiin pyyntöihin eläinlääkkeen vaarojen ja etujen arvioimiseksi tarvittavien lisätietojen saamiseksi vastataan täydellisesti ja nopeasti, myös kyseisen eläinlääkkeen myynnin tai määräysten määrän osalta;
- d) toimittaa toimivaltaisille viranomaisille kaikki muut eläinlääkkeen etujen ja vaarojen arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot, mukaan lukien tarvittavat tiedot markkinoille saattamisen jälkeisistä valvontatutkimuksista.

▼ **M1***75 artikla*

1. Myyntiluvan haltijan on säilytettävä yksityiskohtaiset tiedot kaikista epäillyistä haittavaikutuksista, jotka ilmenevät yhteisössä tai kolmannessa maassa.

Näistä haittavaikutuksista on poikkeuksellisia olosuhteita lukuun ottamatta ilmoitettava sähköisesti 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti laaditulla kertomuksella.

2. Myyntiluvan haltijan on kirjattava kaikki eläinlääkkeiden käyttöön liittyvät epäillyt vakavat haittavaikutukset ja ihmiseen kohdistuvat haittavaikutukset, jotka saatetaan hänen tietoonsa, ja ilmoitettava niistä viipymättä ja viimeistään 15 päivän kuluttua tiedon vastaanottamisesta sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jonka alueella haitallinen tapahtuma sattui.

Myyntiluvan haltijan on myös kirjattava kaikki eläinlääkkeiden käyttöön liittyvät epäillyt vakavat haittavaikutukset ja ihmiseen kohdistuvat haittavaikutukset, joista hänen kohtuudella voidaan odottaa tietävän, ja ilmoitettava niistä viipymättä ja viimeistään 15 päivän kuluttua tiedon vastaanottamisesta sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, jonka alueella haitallinen tapahtuma sattui.

3. Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikista kolmannen maan alueella ilmenneistä epäillyistä vakavista odottamattomista haittavaikutuksista, ihmiseen kohdistuvista haittavaikutuksista ja epäillyistä tartunnanaiheuttajan leviämisestä eläinlääkkeen välityksellä ilmoitetaan viipymättä ja viimeistään 15 päivän kuluttua tiedon vastaanottamisesta 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti siten, että ne ovat viraston ja niiden jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten käytettävissä, joissa eläinlääkkeellä on myyntilupa.

4. Poiketen siitä, mitä 2 ja 3 kohdassa säädetään, niiden eläinlääkkeiden osalta, jotka kuuluvat direktiivin 87/22/ETY soveltamisalaan tai joihin on voitu soveltaa tämän direktiivin 31 ja 32 artiklassa tarkoitettuja lupamenettelyjä tai joihin on sovellettu tämän direktiivin 36, 37 ja 38 artiklassa säädettyjä menettelyjä, myyntiluvan haltijan on huolehdittava myös siitä, että kaikista yhteisössä ilmenneistä epäillyistä vakavista haittavaikutuksista ja ihmiseen kohdistuvista haittavaikutuksista ilmoitetaan siten, että tiedot ovat vertailujäsenvaltion tai viitejäsenvaltion nimeämän toimivaltaisen viranomaisen käytettävissä. Viitejäsenvaltion on vastattava tällaisten haittavaikutusten analysoinnista ja seurannasta.

5. Jos muita vaatimuksia ei ole asetettu myyntiluvan myöntämisen edellytykseksi tai luvan myöntämisen jälkeen 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti, kaikki haittavaikutuksia koskevat tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille säännöllisen

▼M1

turvallisuuskatsauksen muodossa viipymättä pyynnöstä tai vähintään joka kuudes kuukausi luvan myöntämisestä markkinoille saattamiseen asti. Säännölliset turvallisuuskatsaukset on myös toimitettava viipymättä pyynnöstä tai enintään kuuden kuukauden välein kahden ensimmäisen markkinoille saattamista seuraavan vuoden aikana ja kerran vuodessa seuraavien kahden vuoden ajan. Tämän jälkeen katsaukset on annettava kolmen vuoden välein tai viipymättä pyynnöstä.

Säännöllisten turvallisuuskatsausten on sisällettävä tieteellinen arviointi eläinlääkkeen riski-hyötysuhteesta.

6. Edellä olevaa 5 kohtaa voidaan muuttaa 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä noudattaen kyseisen kohdan soveltamisesta saadut kokemukset huomioon ottaen.

7. Myyntiluvan myöntämisen jälkeen myyntiluvan haltija voi hakea muutosta 5 kohdassa tarkoitettuihin määräaikoihin komission asetuksessa (EY) N:o 1084/2003 ⁽¹⁾ säädettyä menettelyä noudattaen.

8. Myyntiluvan haltija ei saa antaa myyntiluvan saaneeseen eläinlääkkeeseensä liittyviä lääketurvatoimintaa koskevia tietoja julkisuuteen ilmoittamatta siitä etukäteen tai samanaikaisesti toimivaltaiselle viranomaiselle.

Myyntiluvan haltijan on joka tapauksessa varmistettava, että tiedot esitetään puolueettomasti ja etteivät ne ole harhaanjohtavia.

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että myyntiluvan haltijaan, joka ei täytä näitä velvoitteita, kohdistetaan tehokkaita, oikeasuhteisia ja varoittavia seuraamuksia.

▼B*76 artikla***▼M1**

1. Virasto perustaa yhteistyössä jäsenvaltioiden ja komission kanssa tietojenkäsittelyverkon helpottamaan yhteisössä markkinoille saatettavia eläinlääkkeitä koskevien lääketurvatoimintatietojen vaihtamista, jotta toimivaltaiset viranomaiset voivat saada tiedot käyttöönsä samanaikaisesti.

▼B

2. Jäsenvaltioiden on 1 kohdassa tarkoitetun verkon avulla varmistettava, että niiden alueella ilmenneistä epäilyistä vakavista odottamattomista epätoivotuista vaikutuksista ja epätoivotuista vaikutuksista ihmiseen tehdyt ilmoitukset saatetaan 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti viraston ja muiden jäsenvaltioiden saataville viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua ilmoituksen tekemisestä.

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että niiden alueella ilmenneistä vakavista odottamattomista epätoivotuista vaikutuksista ja epätoivotuista vaikutuksista ihmiseen tehdyt ilmoitukset saatetaan markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan saataville viipymättä ja viimeistään 15 vuorokauden kuluttua ilmoituksen tekemisestä.

77 artikla

1. Lääkevalvontaa koskevien tietojen vaihdon helpottamiseksi yhteisössä komissio laatii ohjeet epätoivottuja vaikutuksia koskevien kertomuksien keräämiseksi, tarkastamiseksi ja esittämiseksi kuultuaan virastoa, jäsenvaltioita ja muita, joita asia koskee; näihin ohjeisiin sisältyvät muun muassa eläinlääkevalvontatietojen sähköisen vaihdon tekniset vaatimukset kansainvälisesti sovitun terminologian mukaisesti.

▼M1

Näiden ohjeiden mukaisesti myyntiluvan haltijan on käytettävä kansainvälisesti hyväksyttyä eläinlääketieteen terminologiaa toimittaessaan häirtävaikutuksia koskevat raportit.

⁽¹⁾ EUVL L 159, 27.6.2003, s. 1.

▼M1

Komissio julkaisee nämä ohjeet, ja niissä otetaan huomioon kansainvälinen yhdenmukaistamistyö lääketurvatoiminnan alalla.

▼B

2. Edellä 1 artiklan 10-16 kohdassa esitettyjen määritelmien ja tässä luvussa esitettyjen periaatteiden tulkinnassa markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan ja toimivaltaisten viranomaisten on tukeuduttava 1 kohdassa tarkoitettuihin ohjeisiin.

78 artikla

1. Kun jäsenvaltio katsoo eläinlääkevalvontatietojen arvioinnin perusteella, että markkinoille saattamista koskeva lupa on peruutettava väliaikaisesti tai kokonaan taikka sitä on muutettava käyttöaiheen tai saatavuuden rajoittamiseksi, annostuksen muuttamiseksi, vasta-aineen lisäämiseksi taikka uuden varotoimen lisäämiseksi, sen on ilmoitettava siitä virastolle, muille jäsenvaltioille ja lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalle.

▼M1

2. Jos ihmisten tai eläinten terveyden suojelemiseksi tarvitaan kiireellisiä toimia, asianomainen jäsenvaltio voi keskeyttää eläinlääkkeen myyntiluvan, jos virastolle, komissiolle ja muille jäsenvaltioille ilmoitetaan siitä viimeistään seuraavana arkipäivänä.

3. Kun virastolle ilmoitetaan asiasta 1 tai 2 kohdan säännösten mukaisesti, sen on annettava lausuntonsa mahdollisimman nopeasti asian kiireellisyyden mukaan.

Komissio voi pyytää saadun lausunnon perusteella kaikkia jäsenvaltioita, joissa lääkettä pidetään kaupan, ryhtymään välittömästi väliaikaisiin toimenpiteisiin.

Lopullisista toimenpiteistä päätetään 89 artiklan 3 kohdassa tarkoitetun menettelyn mukaisesti.

▼B*79 artikla*

Kaikki 72–78 artiklan osaston säännösten ajan tasalle saattamiseksi mahdollisesti tarvittavat muutokset tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi on tehtävä 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettuja menettelyjä noudattaen.

VIII OSASTO

VALVONTA JA RANGAISTUKSET

*80 artikla***▼M1**

1. Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tulee tois-tuvin tarkastuksin ja tarvittaessa ilman ennakoilmoitusta tehtävin tarkistuksin varmistaa, että eläinlääkelainsäädännön vaatimuksia noudatetaan, tarvittaessa pyytämällä jotakin virallista lääkevalvontalaboratoriota tai kyseiseen tarkoitukseen nimettyä labora-toriota tutkimaan näytteet.

Toimivaltainen viranomainen voi myös suorittaa ilman ennakoilmoi-tusta tehtäviä tarkastuksia eläinlääkkeen lähtöaineina käytettävien vaikuttavien aineiden valmistajien sekä myyntiluvan haltijan tiloissa aina kun viranomaisella on perusteita epäillä, että 51 artiklan säännöksiä ei ole noudatettu. Näitä tarkastuksia voidaan tehdä myös toisen jäsenvaltion, komission tai viraston pyynnöstä.

Sen tarkistamiseksi, ovatko vaatimustenmukaisuustodistuksen saami-seksi toimitetut tiedot Euroopan farmakopean monografioiden mukaiset, Euroopan farmakopean laatimisesta tehdyssä yleissopimuk- sessa tarkoitettu nimistöjen ja laatunormien standardointiin⁽¹⁾

⁽¹⁾ EYVL L 158, 25.6.1994, s. 19.

▼M1

(Euroopan neuvoston lääkkeiden laadusta vastaava virasto) voi kääntyä komission tai viraston puoleen pyytääkseen tällaista tarkastusta silloin, kun kyseisestä lähtöaineesta on julkaistu Euroopan farmakopean monografia.

Kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi tarkastaa lähtöaineen valmistajan tämän omasta pyynnöstä.

Tällaisten tarkastusten tulee olla toimivaltaisten viranomaisten edustajien suorittamia ja heillä on oltava toimivalta:

- a) tarkastaa tuotanto- tai kaupalliset laitokset ja laboratoriot, joille valmistusluvan haltija on 24 artiklan mukaisesti antanut tehtäväksi kontrollitutkimusten suorittamisen;
- b) ottaa näytteitä muun muassa riippumattoman analyysin teettämiseksi jollakin virallisella lääkevalvontalaboratoriolla tai jonkin jäsenvaltion kyseiseen tarkoitukseen nimeämällä laboratoriolla;
- c) tutkia mitä tahansa tarkastuksen kohteeseen liittyviä asiakirjoja, jollei muuta johdu jäsenvaltioissa 9 päivänä lokakuuta 1981 voimassa olevista säännöksistä, jotka rajoittavat näitä valtuuksia valmistusmenetelmien kuvauksen osalta;
- d) tarkastaa myyntiluvan haltijoiden tai sellaisten yritysten, joille myyntiluvan haltija on antanut tehtäväksi VII osastossa ja erityisesti sen 74 ja 75 artiklassa kuvattujen tehtävien toteuttamisen, toimitilat, kirjanpidon ja asiakirjat.

▼B

2. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa käytetyt valmistusprosessit ovat täysin luotettavat ja että niiden avulla on mahdollista jatkuvasti varmistaa erien yhdenmukaisuus.

▼M1

3. Toimivaltaista viranomaista edustavien virkamiesten on jokaisen 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen jälkeen laadittava kertomus siitä, noudatetaanko 51 artiklassa tarkoitettuja hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita tai soveltuvin osin osastossa VII vahvistettuja vaatimuksia. Tarkastetulle valmistajalle tai myyntiluvan haltijalle on ilmoitettava tällaisten kertomusten sisältö.

4. Jäsenvaltio, komissio tai virasto voi pyytää kolmanteen maahan sijoittautunutta valmistajaa suostumaan 1 kohdassa tarkoitettuun tarkastukseen, sanotun kuitenkin rajoittamatta komission ja kolmannen maan välillä tehtyjen sopimusten soveltamista.

5. Edellä 1 kohdassa tarkoitettua tarkastusta seuraavien 90 päivän kuluessa valmistajalle on annettava hyviä tuotantotapoja koskeva todistus, jos tarkastuksen perusteella voidaan todeta, että kyseinen valmistaja noudattaa hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita sellaisina kuin niistä yhteisön lainsäädännössä säädetään.

Jos tarkastus tehdään Euroopan farmakopean pyynnöstä, on annettava tarvittaessa todistus siitä, että tarkastettu kohde on monografian mukainen.

6. Jäsenvaltioiden on talletettava myöntämänsä hyviä tuotantotapoja koskevat todistukset yhteisön tietokantaan, jota virasto hallinnoi yhteisön puolesta.

7. Jos 1 kohdassa tarkoitetun tarkastuksen perusteella päätellään, ettei valmistaja noudata hyvien tuotantotapojen periaatteita ja yleisohjeita sellaisina kuin niistä säädetään yhteisön lainsäädännössä, tämä tieto lisätään 6 kohdassa tarkoitettuun yhteisön tietokantaan.

▼B*81 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskevan luvan haltija ja tarvittaessa valmistusluvan haltija osoittavat, että eläinlääkkeen tai valmistusaineiden tutkimukset ja valmistuspro-

▼B

sessin välivaiheessa suoritettut tutkimukset on suoritettu markkinoille saattamista koskevassa luvassa vahvistettujen menetelmien mukaisesti.

2. Jäsenvaltiot voivat 1 kohdan soveltamiseksi vaatia, että immunologisten eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltijat luovuttavat toimivaltaisille viranomaisille jäljennökset kaikista kelpoisuusehdot täyttävän henkilön 55 artiklan mukaisesti allekirjoittamista tarkastuskertomuksista.

Immunologisten eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on varmistettava, että jokaisesta eläinlääke-erästä pidetään varastossa riittävä määrä edustavia näytteitä ainakin viimeiseen käyttöpäivämäärään asti, ja toimitettava pyynnöstä viipymättä ne toimivaltaisille viranomaisille.

▼M1*82 artikla*

1. Jäsenvaltio voi vaatia immunologisen eläinlääkkeen myyntiluvan haltijaa toimittamaan näytteitä pakkaamattomista eristä ja/tai eläinlääkkeestä virallisen lääkevalvontalaboratorion tutkittavaksi ennen jakelun aloittamista, jos se katsoo tämän aiheelliseksi kansanterveyteen tai eläinten terveyteen liittyvistä syistä.

2. Myyntiluvan haltijan on toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä toimitettava viipymättä 1 kohdassa tarkoitetut näytteet, joiden mukaan liitetään 81 artiklan 2 kohdassa tarkoitetut tarkastuskertomukset.

Toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava kaikille muille jäsenvaltioille, joissa eläinlääke on saanut myyntiluvan, sekä Euroopan neuvoston lääkkeiden laadusta vastaavalle virastolle, että se aikoo tarkastaa eriä tai kyseisen erän.

Tässä tapauksessa toisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset eivät voi soveltaa 1 kohdan säännöksiä.

3. Tutkittuaan 81 artiklan 2 kohdassa tarkoitetut tarkastuskertomukset tarkastuksesta vastaava laboratorio suorittaa toimitetuille näytteille uudelleen kaikki valmistajan lopputuotteelle suorittamat tutkimukset myyntilupaa koskevissa asiakirjoissa tätä tarkoitusta varten esitettyjen määräysten mukaisesti.

Tarkastuksesta vastaavan laboratorion uudelleen suoritettavien tutkimusten luettelo rajoitetaan perusteltuihin tutkimuksiin sillä ehdolla, että kaikki asianomaiset jäsenvaltiot, ja tapauksen mukaan Euroopan neuvoston lääkkeiden laadusta vastaava virasto hyväksyvät tämän.

Niiden immunologisten eläinlääkkeiden osalta, jotka ovat saaneet myyntiluvan asetuksen (EY) N:o 726/2004 nojalla, tarkastuksesta vastaavan laboratorion uudelleen suorittamien tutkimusten luettelo voidaan lyhentää ainoastaan viraston suostumuksella.

4. Kaikkien asianomaisten jäsenvaltioiden on tunnustettava näiden tutkimusten tulokset.

5. Paitsi jos komissiolle ilmoitetaan, että pidempi määräaika on tarpeen tutkimusten loppuunsaattamiseksi, jäsenvaltioiden on huolehdittava siitä, että tämä tarkastus saadaan valmiiksi 60 päivän kuluessa näytteiden vastaanottamisesta.

Toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava samassa määräajassa näiden tutkimusten tuloksista muille asianomaisille jäsenvaltioille, Euroopan neuvoston lääkkeiden laadusta vastaavalle virastolle, myyntiluvan haltijalle ja tarvittaessa valmistajalle.

Jos toimivaltainen viranomainen toteaa, että immunologisen eläinlääkkeen erä ei ole valmistajan tarkastuskertomusten tai myyntiluvassa määrättyjen eritelmien mukainen, sen on ryhdyttävä tarvittaviin toimenpiteisiin myyntihaltijaa ja tarvittaessa valmistajaa kohtaan ja ilmoitettava asiasta niille muille jäsenvaltioille, joissa eläinlääkkeelle on myönnetty myyntilupa.

▼ **B**

83 artikla

1. ► **M1** Jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten on keskeytettävä tai peruutettava myyntilupa tai muutettava sitä, kun on selvää, että: ◀

▼ **M1**

a) eläinlääkkeen hyöty-riskiarvio ei sallituissa käyttöolosuhteissa ole positiivinen ottaen huomioon erityisesti eläinten terveyteen ja hyvinvointiin liittyvät hyödyt sekä kuluttajan turvallisuus, jos lupa koskee kotieläinjalostuksessa käytettäviä eläinlääkkeitä;

▼ **B**

- b) eläinlääkkeellä ei ole terapeuttista vaikutusta hoidon kohteena olevaan eläinlajiin;
- c) eläinlääkkeellä ei ole ilmoitettua laadun ja määrän koostumusta;
- d) suositeltu varoaika on riittämätön sen varmistamiseksi, että hoideista eläimistä saadut elintarvikkeet eivät sisällä jäämiä, jotka saattaisivat muodostaa terveydellisen vaaran kuluttajalle;
- e) eläinlääkettä tarjotaan myyntiin sellaisessa käyttötarkoituksessa, joka on yhteisön säännösten mukaan kielletty;

▼ **M1**

f) hakemusasiakirjoissa 12-13 d ja 27 artiklan mukaisesti annetut tiedot ovat virheellisiä;

▼ **B**

g) 81 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tarkastuksia ei ole suoritettu.

▼ **M1**

Jos yhteisön lainsäädäntö on vielä hyväksymisvaiheessa, toimivaltaiset viranomaiset voivat evätä eläinlääkkeen myyntiluvan, jos kyseinen toimenpide on tarpeen kansanterveyden tai kuluttajien tai eläinten terveyden suojelun varmistamiseksi.

▼ **B**

2. ► **M1** Myyntiluvat voidaan keskeyttää, peruuttaa tai niitä voidaan muuttaa, jos todetaan, että: ◀

▼ **M1**

a) edellä 12-13 d artiklassa tarkoitettuja hakemusta tukevia tietoja ei ole muutettu 27 artiklan 1 ja 5 kohdan mukaisesti,

▼ **B**

b) jotakin uutta 27 artiklan 3 kohdassa tarkoitettua seikkaa ei ole toimitettu toimivaltaisille viranomaisille.

84 artikla

1. Jäsenvaltioiden on, tämän kuitenkaan rajoittamatta 83 artiklan soveltamista, toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkkeen jakelu kielletään ja asianomainen eläinlääke vedetään pois markkinoilta, jos:

▼ **M1**

a) eläinlääkkeen hyöty-riskiarvio ei sallituissa käyttöolosuhteissa ole positiivinen ottaen huomioon erityisesti eläinten terveyteen ja hyvinvointiin liittyvät hyödyt sekä kuluttajan turvallisuus- ja terveyshyödyt, jos lupa koskee kotieläinjalostuksessa käytettäviä eläinlääkkeitä;

▼ **B**

- b) eläinlääkkeellä ei ole terapeuttista vaikutusta niillä eläinlajeilla, joille hoito oli tarkoitettu;
- c) eläinlääkkeellä ei ole ilmoitettua laadun ja määrän koostumusta;

▼B

- d) suositeltu varoaika on riittämätön sen varmistamiseksi, että hoide-
tuista eläimistä saadut elintarvikkeet eivät sisällä jäämiä, jotka
saattaisivat muodostua kuluttajan terveydelle vaaraksi;
- e) 81 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tarkastuksia ei ole suoritettu tai
jotain toista valmistusluvan myöntämiseen liittyvää vaatimusta tai
velvollisuutta ei ole noudatettu.
2. Toimivaltainen viranomainen voi rajoittaa jakelukiellon ja mark-
kinoilta poisvetämisen koskemaan ainoastaan kiistanalaisia
tuotantoeriä.

85 artikla

1. Jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on peruutettava tilapäi-
sesti tai kokonaan valmistuslupa valmistusryhmän tai kaikkien
valmisteiden osalta, jos jokin 45 artiklassa säädettyistä edellytyksistä ei
enää täyty.
2. Edellä 84 artiklassa säädettyjen toimenpiteiden lisäksi jäsenval-
tion toimivaltainen viranomainen voi joko keskeyttää eläinlääkkeiden
valmistuksen tai kolmansista maista tapahtuvan tuonnin taikka
peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan valmistusluvan valmistusryhmän tai
kaikkien valmisteiden osalta siinä tapauksessa, että valmistusta tai
tuontia kolmansista maista koskevia säännöksiä ei noudateta.

▼M1

3. Jäsenvaltioiden on kiellettävä sellaisten eläinlääkkeiden mainosta-
minen yleisölle, jotka:
- a) ovat 67 artiklan mukaisesti saatavilla ainoastaan eläinlääkemää-
räystä vastaan; tai
- b) sisältävät psykotrooppisia tai narkoottisia aineita, kuten niitä, joihin
sovelletaan vuonna 1961 ja 1971 tehtyjä Yhdistyneiden Kansakun-
tien yleissopimuksia.

▼B*86 artikla*

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

87 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava tarvittavat toimenpiteet sen edistämi-
seksi, että eläinlääkärit ja muut ammattihenkilöt, joita asia koskee,
ilmoittaisivat kaikista eläinlääkkeiden ei-toivotuista vaikutuksista toimi-
valtaisille viranomaisille.

IX OSASTO

PYSYVÄ KOMITEA*88 artikla*

Muutokset, jotka ovat tarpeen liitteen I mukauttamiseksi tekniikan
kehitykseen annetaan 89 artiklan 2 kohdassa tarkoitettua menettelyä
noudattaen.

89 artikla

1. Komissiota avustaa eläinlääkintäalan kaupan teknisten esteiden
poistamiseksi annettujen direktiivien mukauttamiseksi tekniikan kehi-
tykseen käsittelevä pysyvä eläinlääkintäkomitea, jäljempänä 'pysyvä
komitea'.

▼M1

2. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 5
ja 7 artiklaa ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artiklan säännökset.
Päätöksen 1999/468/EY 5 artiklan 6 kohdassa tarkoitettu määräaika
vahvistetaan kolmeksi kuukaudeksi.

▼ M1

3. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 4 ja 7 artiklaa ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artiklan säännökset.

Päätöksen 1999/468/EY 4 artiklan 3 kohdassa tarkoitettu määräaika vahvistetaan yhdeksi kuukaudeksi.

4. Pysyvä komitea vahvistaa työjärjestyksensä, joka julkaistaan.

▼ B

X OSASTO

YLEISET SÄÄNNÖKSET

▼ M1

90 artikla

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että toimivaltaiset viranomaiset toimittavat toisilleen tarpeelliset tiedot, etenkin ne, jotka ovat tarpeen sen varmistamiseksi, että 44 artiklassa tarkoitettuihin lupiin, 80 artiklan 5 kohdassa tarkoitettuihin todistuksiin tai myyntilupaan liittyviä vaatimuksia noudatetaan.

Jäsenvaltioiden on perustellusta pyynnöstä toimitettava viipymättä 80 artiklan 3 kohdassa tarkoitettut kertomukset toisen jäsenvaltion toimivaltaisille viranomaisille.

Asianomaisen jäsenvaltion tarkastajien suorittamien 80 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen tarkastusten päätelmät ovat voimassa koko yhteisössä.

Kuitenkin poikkeuksellisesti, jos jokin jäsenvaltio ei ole voinut vakavista ihmisten tai eläinten terveyteen liittyvistä syistä hyväksyä 80 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen tarkastusten päätelmiä, kyseisen jäsenvaltion on ilmoitettava siitä viipymättä komissiolle ja virastolle. Virasto ilmoittaa asiasta asianomaisille jäsenvaltioille.

Kun komissiolle ilmoitetaan tällaisista vakavista syistä, se voi asianomaisia jäsenvaltioita kuultuaan pyytää, että toimivaltaisen valvontaviranomaisen tarkastaja tekee uuden tarkastuksen; tarkastajan mukana voi olla kaksi tarkastajaa muista kuin erimielisyyden osapuolina olevista jäsenvaltioista.

▼ B

91 artikla

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämistä ja kaikki luvan epäämistä tai peruuttamista koskevat päätökset sekä luvan epäämistä tai peruuttamista koskevan päätöksen kumoamista tai jakelun kieltämistä tai valmisteen markkinoilta poistamista koskevat päätökset perusteluineen saatetaan viipymättä viraston tietoon.

2. Markkinoille saattamista koskevan luvan haltija on velvollinen ilmoittamaan viipymättä jäsenvaltioille kaikki ne toimenpiteensä, joihin hän on ryhtynyt eläinlääkkeen tilapäiseksi tai lopulliseksi poistamiseksi markkinoilta, sekä tällaisen toimenpiteen syyt, jos ne koskevat tämän lääkkeen tehoa tai kansanterveyden turvaamista. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että nämä tiedot saatetaan viraston tietoon.

3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että tarvittavat tiedot 1 ja 2 kohdan mukaisesti suoritetuista toimenpiteistä, jotka voivat vaikuttaa kansanterveyden turvaamiseen kolmansissa maissa, saatetaan viipymättä niiden kansainvälisten järjestöjen tietoon, joita asia koskee, sekä toimitettava jäljennös ilmoituksesta virastolle.

92 artikla

Jäsenvaltioiden on toimitettava toisilleen kaikki tiedot, jotka ovat tarpeen yhteisössä valmistettujen ja markkinoille saatettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden laadun ja vaarattomuuden takaamiseksi, ja erityisesti 90 ja 91 artiklassa tarkoitettut tiedot.

▼B*93 artikla*

1. Eläinlääkkeiden valmistajan, niiden viejän taikka niitä tuovan kolmannen maan viranomaisten pyynnöstä jäsenvaltion on todistettava, että tällaisella valmistajalla on valmistuslupa. Antaessaan tällaisia todistuksia jäsenvaltioiden on noudatettava seuraavia edellytyksiä:

- a) jäsenvaltioiden on otettava huomioon voimassa olevat Maailman terveysjärjestön hallinnolliset järjestelyt;
- b) sellaisista vientiin tarkoitetuista eläinlääkkeistä, joilla jo on lupa niiden alueella, niiden on toimitettava 25 artiklan mukaisesti hyväksytty yhteenveto valmisteen ominaisuuksista tai, jos sellaista ei ole, vastaava asiakirja.

2. Jos valmistajalla ei ole markkinoille saattamista koskevaa lupaa hänen on toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle edellä 1 kohdassa tarkoitetun todistuksen saamiseksi selvitys, miksi tällaista lupaa ei ole saatavissa.

94 artikla

Tässä direktiivissä tarkoitettuja jäsenvaltioiden toimivaltaisten viranomaisten päätöksiä ei saa tehdä muilla kuin tässä direktiivissä esitettyjen seikkojen perusteella, ja päätökset on perusteltava yksityiskohtaisesti.

Päätöksistä on annettava tieto asianomaiselle, jolle on samalla selvitettävä voimassa olevan lainsäädännön mukaiset muutoksenhakumahdollisuudet sekä määräajat muutoksenhauille.

▼M1

Myyntiluvan myöntämistä tai peruuttamista koskevat päätökset on saatettava julkisesti saataville.

95 artikla

Jäsenvaltioiden on kiellettävä koe-eläimistä peräisin olevat elintarvikkeet, elleivät toimivaltaiset viranomaiset ole asettaneet asianmukaista varoaikaa. Tällaisen varoajan on oltava joko

- a) vähintään 11 artiklan 2 kohdassa mainittu varoaika, johon mahdollisesti kuuluu lisäksi turvallisuustekijä ottaen huomioon tutkittavien aineiden luonne, tai
- b) jos yhteisö on vahvistanut jäämien enimmäismäärät asetuksen (ETY) N:o 2377/90 säännösten mukaisesti, varmistettava, ettei tämä enimmäismäärä ylitä elintarvikkeissa.

95 a artikla

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että käyttämättömille tai vanhentuneille eläinlääkkeille on olemassa asianmukaiset keräysjärjestelmät.

95 b artikla

Kun eläinlääkkeelle on määrä myöntää myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ja tieteellisen komitean viitatessa lausunnossaan kyseisen asetuksen 34 artiklan 4 kohdan d alakohdassa tarkoitettuihin eläinlääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön suositeltuihin ehtoihin tai rajoituksiin jäsenvaltioille osoitettava päätös kyseisten ehtojen ja rajoitusten täytäntöönpanemisesta on tehtävä tämän direktiivin 37 ja 38 artiklassa säädettyä menettelyä noudattaen.

▼B

XI OSASTO

LOPPUSÄÄNNÖKSET*96 artikla*

Kumotaan direktiivit 81/851/ETY, 81/852/ETY, 90/677/ETY ja 92/74/ETY sellaisina kuin ne ovat muutettuina liitteessä II olevassa A osassa

▼B

luetelluilla direktiiveillä, sanotun kuitenkaan rajoittamatta jäsenvaltioita velvoittavia liitteessä II olevassa B osassa lueteltuja määräaikoja.

Viittauksia kumottuihin direktiiveihin pidetään viittauksina tähän direktiiviin liitteessä III olevan vastaavuustaulukon mukaisesti.

97 artikla

Tämä direktiivi tulee voimaan kahdentenkymmenentenä päivänä sen jälkeen, kun se on julkaistu *Euroopan yhteisöjen virallisessa lehdessä*.

98 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.



LIITE I

ELÄINLÄÄKKEIDEN TUTKIMISEEN LIITTYVÄT ANALYYTTISET, TURVALLISUUTTA KOSKEVAT, PREKLIINISET JA KLIINISET STANDARDIT JA TUTKIMUSSUUNNITELMAT

JOHDANTO

Markkinoille saattamista koskevaan hakemukseen 12 artiklan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät ilmoitukset ja asiakirjat on esitettävä tämän liitteen vaatimusten mukaisesti ja ottaen huomioon komission ohjeet, jotka ovat julkaisun *Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset* niteessä V: ”Tiedonanto eläinlääkkeiden markkinoille saattamista koskevaa lupaa Euroopan yhteisön jäsenvaltioissa hakeville”.

Kootessaan markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen asiakirja-aineistoa on hakijoiden otettava huomioon komission yhteisön lääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat selittävät huomautukset, jotka ovat komission julkaisussa *Lääkkeitä Euroopan yhteisössä säätelevät säädökset*.

Kaikki tiedot, joilla on merkitystä asianomaisen lääkkeen arvioinnissa, on liitettävä hakemukseen, olivatpa ne lääkkeen kannalta suotuisia tai kielteisiä. Kaikki merkitykselliset yksityiskohdat on annettava erityisesti niistä eläinlääkettä koskevista tarkastuksista ja kokeista, jotka ovat keskeneräisiä tai on keskeytetty. Lisäksi markkinoille saattamista koskevan luvan myöntämisen jälkeen on kaikki etujen ja haittojen arviointia koskevat tiedot, joita ei ole alkuperäisessä hakemuksessa, toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan kokeisiin ja muihin tieteellisiin tarkoituksiin käytettävien eläinten suojelua koskevien jäsenvaltioiden lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 24 päivänä marraskuuta 1986 annetun neuvoston direktiivin 86/609/ETY⁽¹⁾ mukaisesti.

Tämän liitteen I osaston säännöksiä sovelletaan muihin kuin niihin immunologisiin eläinlääkkeisiin, jotka on tarkoitettu aktiivisen tai passiivisen immuniteetin tuottamiseksi tai immuniteettitilan määrittämiseksi.

Tämän liitteen II osaston säännöksiä sovelletaan immunologisiin eläinlääkkeisiin.

I OSASTO

Vaatimukset muille kuin immunologisille eläinlääkkeille

I OSA

Yhteenveto asiakirjoista

A. HALLINNOLLISET TIEDOT

Eläinlääkkeestä, jota hakemus koskee, on annettava nimi, vaikuttavan aineen/ vaikuttavien aineiden nimi/nimet, vahvuus, lääkekuoto, annostelutapa- ja reitti ja kuvaus lääkkeen lopullisesta myyntipakkauksesta.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien ja tuotannon eri vaiheisiin liittyvien paikkojen nimet ja osoitteet (mukaan lukien lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on ilmoitettava hakemuksensa tueksi toimittamiensa asiakirjaniteiden määrä ja nimet sekä tarvittaessa toimitetut näytteet.

Hallinnollisiin tietoihin on liitettävä asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on lupa valmistaa kyseisiä eläinlääkkeitä 44 artiklassa määritellyllä tavalla, sekä luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset tuotteen ominaisuuksia koskevista yhteenvedoista 14 artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo niistä maista, joissa hakemus on jätetty.

⁽¹⁾ EYVL L 358, 18.12.1986, s. 1.

▼B

B. YHTEENVETO TUOTTEEN OMINAISUUKSISTA

Hakijan on esitettävä 14 artiklan mukainen yhteenveto tuotteen ominaisuuksista.

Hakijan on lisäksi toimitettava kyseisestä eläinlääkkeestä yksi tai useampi näyte tai malli myyntipakkauksesta ja tarvittaessa pakkausselosteesta.

C. ASIANTUNTIJALAUSUNNOT

Asiantuntijalausunnot on 15 artiklan 2 ja 3 kohdan mukaisesti toimitettava analyttisestä, farmakologis-toksikologisesta, jäämiin sekä klinisiin kokeisiin liittyvästä asiakirja-aineistosta.

Asiantuntijalausunnon on sisällettävä kriittinen arviointi tämän direktiivin mukaisesti suoritetuista tarkastuksista ja/tai kokeista ja tuotava esiin kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot. Asiantuntijan on esitettävä lausuntonsa siitä, ovatko kyseisen lääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat takuut riittävät. Pelkkä tosiasioihin perustuva tiivistelmä ei riitä.

Kaikista tärkeistä tiedoista on esitettävä yhteenveto asiantuntijalausunnon liitteessä, jos mahdollista, taulukkomuotoisine tai graafisine liitteineen. Asiantuntijalausuntojen ja yhteenvetojen on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirjojen sisältämiin tietoihin.

Jokaisen asiantuntijalausunnon on oltava pätevän ja kokeneen henkilön tekemä. Asiantuntijan on allekirjoitettava ja päivättävä se, ja lausuntoon on liitettävä lyhyt kuvaus asiantuntijan pätevydestä, koulutuksesta ja ammatillisesta kokemuksesta. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

2 OSA

Muiden kuin immunologisten eläinlääkkeiden analyttiset (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset) kokeet

Kaikkien analysointimenetelmien on oltava hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen tietämyksen mukaisia ja validoituja; validointitutkimusten tulokset on ilmoitettava.

Analysointimenetelmä tai -menetelmät on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti siten, että ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa; kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on esitettävä riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan liittää luonnos niistä. Laboratorioreagenssien kaavaa on täydennettävä tarvittaessa valmistustavalla. *Euroopan farmakopeaan* tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien analysointimenettelyjen kuvaus voidaan korvata tarkalla viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

A. AINESOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Tiedot ja asiakirjat, jotka 12 artiklan 3 kohdan c alakohdan mukaisesti on liitettävä lupahakemukseen, on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

1. Laadullinen koostumus

Lääkkeiden kaikkien ainesosien 'laadullisella koostumuksella' tarkoitetaan:

- vaikuttavan aineen tai aineiden,
- apuaineen ainesosien, niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien väriaineet, säilytysaineet, lisäaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet, sekä
- nieltäväksi tai muulla tavoin eläimille annettavaksi tarkoitettujen lääkkeiden ulompien kuorien aineiden, kuten kapseleiden, gelatiinikap-seleiden

nimitystä tai kuvausta.

Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot pakkauksesta, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääketta käytetään tai annostellaan.

2. Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisilla käsitteillä' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta tämän direktiivin 12 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

- *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien tuotteiden kyseisen monografian päänimitystä, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan;
- muiden tuotteiden osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä, johon voi liittyä toinen yleisnimi tai sen puuttuessa tarkka tieteellinen nimi; tuotteista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys

▼B

niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaan kuuluvilla yksityiskohdilla;

- väriaineiden osalta lääkkeissä sallittuja väriaineita koskevan kansallisen lainsäädännön lähentämisestä 12 päivänä joulukuuta 1977 annetussa neuvoston direktiivissä 78/25/ETY⁽¹⁾ niille osoitettua E-tunnusta.

3. Määrällinen koostumus

- 3.1. Lääkkeiden sisältämien kaikkien vaikuttavien aineiden ”määrällisen koostumuksen” antamiseksi on asianomaisen lääkemuodon mukaisesti määriteltävä jokaisen vaikuttavan aineen paino tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, paino- tai tilavuusyksikköä kohden.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä tuotteille, joita ei voida määritellä kemiallisesti. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritelty, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteiset tiedot aineiden aktiivisuudesta.

Aina kun mahdollista, on biologinen aktiivisuus ilmoitettava painoyksikköä kohden.

Tietoja on täydennettävä:

- ruiskeena käytettävien valmisteiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yksittäisessä lääkeastiassa, ottaen huomioon valmisteen käytettävissä olevan tilavuuden, tarvittaessa myös käyttövalmiina,
- tippoina annosteltavien lääkkeiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä valmisteeseen yhtä millilitraa tai yhtä grammaa vastaavassa määrässä,
- siirappien, emulsioiden, raemuotoisten valmisteiden ja muiden mitattuina määrinä annosteltavien lääkemuotojen osalta jokaisen vaikuttavan aineen painolla tai biologisten aktiivisuuden yksiköiden määrällä määrittää kohden.

- 3.2. Vaikuttavat aineet, jotka esiintyvät yhdisteinä tai johdannaisina, on kuvattava määrällisesti niiden kokonaispainon mukaan ja, jos on tarpeen tai merkityksellistä, molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painon mukaan.

- 3.3. Lääkkeistä, joiden sisältämille vaikuttaville aineille haetaan markkinoille saattamista koskevaa lupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa Euroopan yhteisön jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien painona. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin markkinoille saattamista koskevan luvan saavien lääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

4. Farmaseuttinen tuotekehitys

Koostumuksen, ainesosien ja pakkauksen valinta ja apuaineille lopputuotteessa tarkoitettu tehtävä on selostettava ja perusteltava farmaseuttiseen tuotekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tiedoilla. Tuotteen yliannostus valmistuksessa on ilmoitettava perusteluineen.

B. KUVAUS VALMISTUSTAVASTA

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

- maininnat valmistuksen eri vaiheista niin, että voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon tuottamisessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia ainesosissa,
- keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen tasa-asteisuuden varmistamiseksi,
- todellinen valmistusohje, yhdessä kaikkien käytettyjen aineiden määrällisten tietojen kanssa, kuitenkin siten, että apuaineiden määrät voidaan antaa likimääräisinä arvoina, jos se on lääkemuodon vuoksi välttämätöntä; kaikki aineet, jotka häviävät valmistuksen aikana, on mainittava; yliannostus on perusteltava,

⁽¹⁾ EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna vuoden 1985 liittymisiskirjalla.

▼B

- kuvaus valmistusvaiheista, joissa otetaan näytteitä valmistuksen aikaisia kokeita varten, jos muut esitetyt asiakirjat osoittavat tällaiset kokeet lopputuotteen tarkastamisen kannalta tarpeellisiksi,
- kokeelliset valmistusprosessin validointitutkimukset, kun käytetään muuta kuin tavanomaista valmistusmenetelmää tai kun se on ratkaiseva tuotteen kannalta,
- steriilien lääkkeiden osalta tiedot käytetyistä aseptisistä menettelyistä ja/tai sterilointiprosesseista.

C. LÄHTÖAINEIDEN TARKASTUS

1. Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia lääkkeen ja tarvittaessa sen pakkauksen sisältämiä ainesosia, joita edellä olevan A jakson 1 kohdassa tarkoitetaan.

Jos on kysymys:

- vaikuttavasta aineesta, jota ei ole *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa,
- tai
- vaikuttavasta aineesta, joka on *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa ja tuotettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, ja joiden laadunvalvontaan monografia on siten riittämätön,

jonka valmistaa muu kuin hakija, voi viimeksi mainittu toteuttaa tarvittavat toimenpiteet, jotta vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusprosessista, valmistuksen aikaisesta laadunvalvonnasta ja prosessien validoinnista suoraan toimivaltaisille viranomaisille. Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita ottaakseen lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että hän varmistaa erien yhdenmukaisuuden ja ettei hän muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja ilmoitukset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Edellä 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaiseen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettyjen ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti kokeiden tulokset, mukaan luettuna erien analysointi, varsinkin käytettyjen vaikuttavien aineiden ainesosien laadunvalvontaa koskevat analyysit. Tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien määräysten mukaisesti.

1.1. *Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet*

Euroopan farmakopean monografioita sovelletaan kaikkiin siinä esitettyihin tuotteisiin.

Muiden tuotteiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta tuotteilta sen oman kansallisen farmakopean noudattamista.

Ainesosien, jotka täyttävät *Euroopan farmakopean* tai yhden jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävästi 12 artiklan 3 kohdan i alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyttisten menetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

Jos *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa oleva lähtöaine on kuitenkin valmistettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, on nämä epäpuhtaudet ja niiden sallitut enimmäisrajat ilmoitettava ja sopiva analysointimenetelmä esitettävä.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 78/25/ETY vaatimukset.

Jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat tavanomaiset kokeet on ilmoitettava markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa. Jos muita kuin farmakopeassa tarkoitettuja kokeita käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät tuon farmakopean laatuvaatimukset.

Tapauksissa, joissa *Euroopan farmakopean* tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografian sisältämät vaatimukset saattaisivat olla riittämättömät tuotteen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia tuotteiden markkinoille saattamista koskevan luvan haltijalta soveltuvampia vaatimuksia.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava tästä kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Lääkkeen markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan on toimitettava kyseisen farmakopean viranomai-

▼B

sille tiedot kyseisen monografian väitetyistä puutteista sekä sovelletut lisävaatimukset.

Jos lähtöainetta ei ole *Euroopan farmakopeassa* eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus kolmansien maiden farmakopeaan voidaan sallia; tässä tapauksessa on toimitettava jäljennös monografiasta ja tarvittaessa myös monografian sisältämien analysointimenettelyjen validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

1.2. *Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa*

Ainesosat, joita ei ole missään farmakopeassa, on esitettävä monografian muodossa käyttäen seuraavia otsikoita:

- a) aineen nimi, joka täyttää A jakson 2 kohdan vaatimukset, on täydennettävä mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeillä;
- b) aineen kuvaukseen, joka on samanlaisessa muodossa kuin *Euroopan farmakopeassa*, on tarvittaessa liitettävä kaikki tarpeelliset perustelut, erityisesti molekyyliarakenteesta, ja siinä on oltava asianmukainen kuvaus synteettisestä valmistusmenetelmästä. Niiden aineiden, jotka voidaan määrittää ainoastaan valmistustavan mukaan, kuvauksen olisi oltava riittävän yksityiskohtainen kuvaamaan ainetta, joka on pysyvä sekä koostumuksestaan että vaikutuksiltaan;
- c) tunnistamiskeinot voidaan esittää aineen tuotannossa käytettyjen täydellisten tekniikkojen ja tavanomaisesti suoritettavien kokeiden muodossa;
- d) puhtauskokeet on esitettävä suhteessa ennustettavissa olevien epäpuhtauksien kokonaismäärään, erityisesti sellaisten, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisten, jotka ottaen huomioon hakemuksen mukaisen lääkeyhdistelmän saattaisivat vaikuttaa epäedullisesti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyysin tuloksia;
- e) kun on kysymys monimutkaisista kasvi- ja eläintuotteista, on erotettava sellainen tapaus, jossa useat farmakologiset vaikutukset tekevät pääasiallisten ainesosien kemiallisen, fysikaalisen tai biologisen tarkastuksen välttämättömäksi, ja sellainen tapaus, jossa tuotteet sisältävät yhden tai useampia samanlaisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteryhmiä, joille voidaan hyväksyä yleinen vahvuuden määrittäminen menetelmä;
- f) käytettäessä eläinperäisiä aineita on esitettävä toimenpiteet, joilla varmistetaan mahdollisten patogeenisien tekijöiden esiintymättömyys;
- g) mahdolliset lähtöaineen säilytystä koskevat erityiset varotoimenpiteet ja tarvittaessa säilytyksen pisin sallittu kesto aika ennenkuin uusi koe on suoritettava.

1.3. *Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet*

Seuraavat vaikuttavia aineita koskevat tiedot, riippumatta siitä, sisältyvätkö ne farmakopeaan, on toimitettava osana vaikuttavia aineita koskevaa yleistä kuvausta, jos lääkkeen biologinen hyväksikäytettävyys riippuu niistä:

- kidemuoto ja liukoisuuskertoimet,
- hiukkaskoko, tarvittaessa jauhamisen jälkeen,
- hydrataatiotila,
- öljy/vesi jakaantumiskerroin ⁽¹⁾.

Kolmea ensimmäistä luetelmakohtaa ei sovelleta yksinomaan liuksina käytettäviin aineisiin.

2. Jos eläinlääkkeen valmistuksessa käytetään sellaisia lähtöaineita kuin mikro-organismeja, joko kasvi- tai eläinperäisiä kudoksia, soluja tai ihmistä tai eläinperäisiä biologisia nesteitä (veri mukaan luettuna) tai bioteknologia solurakenteita, on lähtöaineiden alkuperä ja tausta esitettävä ja osoitettava asiakirjalla.

Lähtöaineiden kuvaukseen kuuluvat tuotantosunnitelma, puhdistus/inaktiivaatio-prosessit validointineen ja kaikki valmistuksen aikaiset tarkastusmenettelyt, joiden tehtävänä on varmistaa lopputuote-erien laatu, turvallisuus ja vaatimustenmukaisuus.

- 2.1. Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.
- 2.2. Viljelmäainekset, solupankit, seerumiseokset sekä muut biologista alkuperää olevat aineet, ja, jos mahdollista, lähtöaineet, josta ne ovat peräisin, on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

⁽¹⁾ Toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myös pK- ja pH-arvot, jos ne pitävät näitä tietoja olennaisina.

▼B

Jos mahdollisesti patogeenisten vieraiden tekijöiden esiintyminen on väistämätöntä, on vastaavaa ainetta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittely varmistaa niiden tuhoutumisen ja/tai inaktivaation, ja tämä on validoitava.

D. ERITYISTOIMENPITEET ELÄINTEN SPONGIFORMISTEN ENKEFALOPATIOIDEN SIIRTYMISEN ESTÄMISEKSI

Hakijan on osoitettava, että kyseistä eläinlääkettä valmistetaan Euroopan komission julkaisun ”Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä” niteessä 7 julkaiseman eläinlääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimista koskevien, tarvittaessa ajantasaistettavien ohjeiden mukaisesti.

E. VALMISTUKSEN VÄLITUOTTEILLE SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävien tietojen ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti tiedot, jotka koskevat valmistuksen välituotteille mahdollisesti suoritettavia tarkastuksia, joiden tarkoituksena on teknisten tunnusmerkkien ja valmistuksen yhdenmukaisuuden varmistaminen.

Nämä kokeet ovat välttämättömiä tarkastettaessa, onko lääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analysointimenettelyn käyttämistä lopputuotteen tutkimisessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden vahvuuden määrittäviä (tai apuaineiden ainesosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Samaa sovelletaan silloin, kun lopputuotteen laadunvalvonta riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa lääke on olennaisesti määriteltä sen valmistusprosessin perusteella.

F. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

1. Lopputuotteen tarkastusta varten lopputuotteen erä muodostuu kaikista samaan lääkemuotoon kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä määrästä ja jotka ovat läpikäyneet saman valmistus- ja/tai sterilointitoimintojakson, tai keskeytymättömässä tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan tavanomaisesti jokaiselle lopputuote-erälle. Tiheys on ilmoitettava sellaisista kokeista, joita ei suoriteta tavanomaisesti. Vapauttamisrajat on osoitettava.

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävien tietojen ja asiakirjojen on sisällettävä lopputuotteen vapauttamisen aikana suoritettuihin tarkastuksiin liittyvät tiedot. Ne on esitettävä seuraavien vaatimusten mukaisesti:

Euroopan farmakopean yleisten monografioiden tai sen puuttuessa jäsenvaltion farmakopean yleisten monografioiden vaatimuksia sovelletaan kaikkiin siinä määriteltäviin tuotteisiin.

Jos muita kuin *Euroopan farmakopean* monografioiden tai näiden puuttuessa jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografioiden analysointimenetelmiä ja rajoja käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lopputuote täyttäisi tuon farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääkeumuudolle, jos tarkastus olisi suoritettu noiden monografioiden mukaan.

1.1. Lopputuotteen yleiset tunnusmerkit

Tuotteen yleisiä tunnusmerkkejä koskevien tiettyjen tarkastusten on aina sisällyttävä lopputuotteesta suoritettaviin kokeisiin. Näiden tarkastusten on soveltuviissa tapauksissa koskettava keskipainoa, enimmäishajontoja, farmakoteknisiä, fysikaalisia, mikrobiologisia, aistivaraisia ja fysikaalisia tunnusmerkkejä, kuten tiheys, pH ja taatumiskerroin. Hakijan on määriteltävä jokaisessa erityisessä tapauksessa jokaiselle näistä tunnusmerkeistä standardit ja raja-arvot.

Koeolosuhteet ja tarvittaessa käytetyt laitteet, materiaalit ja standardit on selostettava tarkasti, jos ne eivät ole *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltioiden kansallisissa farmakopeoissa; tämä koskee myös tapauksia, joissa tällaisten farmakopeoiden mukaisia menetelmiä ei voida soveltaa.

Lisäksi suun kautta annosteltavista kiinteistä lääkeumuodoista on suoritettava *in vitro* tutkimukset vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden vapautumisesta ja liukenevuusnopeudesta; nämä tutkimukset on suoritettava myös

▼B

silloin, kun annostelureitti on toinen, jos kyseessä olevan jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset katsovat sen tarpeelliseksi.

1.2. Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen on suoritettava joko tuotantoerää edustavasta näytteestä tai useasta yksittäisesti tutkitusta annosyksiköstä.

Ilman aiheellisia perusteita ei suurin hyväksyttävä poikkeama lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuudessa saa ylittää ± 5 prosenttia valmistushetkellä.

Säilyvyyskokeiden perusteella valmistajan on esitettävä ja perusteltava lopputuotteen vaikuttavan aineen pitoisuuden enimmäispoikkeamat, jotka ovat voimassa esitetyn voimassaoloajan loppuun saakka.

Tietyissä poikkeustapauksissa, kun on kysymys erityisen monimutkaisista seoksista, joissa vaikuttavia aineita on suuri määrä tai hyvin vähäinen osuus, ja niiden määrittäminen edellyttäisi mutkikasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen vahvuuden määrittäminen lopputuotteesta jättää suorittamatta, sillä nimenomaisella edellytyksellä, että se tehdään valmistuksen välituotteille; tätä poikkeusta ei saa laajentaa kyseisten aineiden luonnehtimiseen. Tätä yksinkertaistettua tekniikkaa on täydennettävä määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa, että lääke on valmistusohjeen mukainen sen jälkeen, kun se on saatettu markkinoille.

Biologisen aktiivisuuden koe *in vivo* tai *in vitro* on pakollista silloin, kun fysikaalis-kemialliset menetelmät eivät pysty antamaan riittävää tietoa tuotteen laadusta. Tällaiseen kokeeseen on aina, kun mahdollista, sisällyttävä vertailumateriaali ja tilastollinen analyysi, joka mahdollistaa luotettavuusrajojen laskemisen. Jos näitä kokeita ei voida suorittaa lopputuotteesta, voidaan ne suorittaa valmistusprosessin välivaiheessa niin myöhäisessä vaiheessa kuin mahdollista.

Jos B jaksossa annetut tiedot osoittavat, että lääkkeen valmistuksessa käytetään merkittävä ylimäärä vaikuttavaa ainetta, on lopputuotteen tarkastusmenetelmien kuvauksen sisällettävä tälle aineelle tapahtuneita muutoksia koskevat tarvittaessa kemialliset, ja tarvittaessa myös farmakologis-toksikologiset kokeet, sekä mahdollisesti hajoamistuotteiden tunnistaminen ja/tai vahvuuden määrittäminen.

1.3. Apuaineiden tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen

Tarvittaessa apuaineiden ainesosille on suoritettava vähintään tunnistamiskokeet.

Väriaineiden tunnistamiseen esitetyn tekniikan on mahdollistettava sen varmistaminen, että aineet sisältyvät direktiivin 78/25/ETY liitteenä olevaan luetteloon.

Ylä- ja alarajakoe on pakollinen sellaisille säilytysaineille ja kaikille muille apuaineiden ainesosille, jotka saattavat vaikuttaa haitallisesti fysiologisiin toimintoihin; ylä- ja alarajakoe on pakollinen apuaineelle, jos se voi vaikuttaa vaikuttavan aineen biologiseen hyväksikäytettävyyteen, jollei biologista hyväksikäytettävyyttä voida taata muunlaisin sopivin kokein.

1.4. Turvallisuuskokeet

Markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen mukana toimitettujen farmakologis-toksikologisten kokeiden lisäksi on turvallisuuskokeista, kuten steriiliyttä, bakteeridoksiineja, pyrogeenisuutta ja paikallista siedettävyyttä eläimillä koskevista kokeista saadut tiedot esitettävä analyysisissä asiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on suoritettava tavanomaisesti tuotteen laadun varmistamiseksi.

G. SÄILYVYYSKOKEET

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan f ja i alakohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Hakijan on esitettävä tutkimukset, joiden avulla kesto aika, suositellut säilytysolosuhteet ja vaatimukset kestoajan lopussa on määritetty.

Jos lääkerehujen valmistukseen on käytetty premiksejä, niistä suositeltujen käyttöohjeiden mukaisesti valmistetuista lääkerehuista on ilmoitettava kesto aika.

▼B

Jos lopputuotteen on oltava käyttövalmis ennen sen antamista, edellytetään käyttövalmiiksi saatetulle tuotteelle ehdotetusta kestoajasta yksityiskohdat, asianmukaisilla säilyvyystiedoilla perusteltuina.

Moniannosruiskepullojen säilyvyys ensimmäisen käytön jälkeen on osoitettava säilyvyyskokeilla.

Jos lopputuote voi tuottaa hajoamistuotteita, on hakijan ilmoitettava ne ja osoitettava tunnistamis- ja analysointimenetelmät.

Päätelmien on sisällettävä analyysitulokset, jotka antavat perustelut esitetyille kestoajalle suositelluissa säilytysolosuhteissa ja lopputuotteen laatuvaatimuksille kestoajan lopussa näissä suositelluissa olosuhteissa säilytettynä.

Korkein hyväksyttävä hajoamistuotteiden taso kestoajan lopussa on osoitettava.

Tutkimus tuotteen ja pakkauksen välisestä vuorovaikutuksesta on esitettävä aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen vaara katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat ruiskeena käytettävät valmisteet ja sisäisesti käytettävät aerosolit.

3 OSA

Turvallisuus- ja jäämäkokeet

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on esitettävä jäljempänä olevien vaatimusten mukaisesti.

Jäsenvaltioiden on varmistettava, että turvallisuuskokeet suoritetaan noudattaen hyvän laboratoriokäytännön periaatteiden noudattamista kemiallisten aineiden kokeissa ja periaatteiden noudattamista koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 18 päivänä joulukuuta annetulla neuvoston direktiivillä 87/18/ETY⁽¹⁾ ja hyvän laboratoriokäytännön (HLK) tarkastamisesta ja todentamisesta 9 päivänä kesäkuuta 1988 annetulla neuvoston direktiivillä 88/320/ETY⁽²⁾ vahvistettuja hyviä laboratoriokäytännön periaatteita koskevia säännöksiä.

A. TURVALLISUUSKOKEET

I Luku

*Kokeiden suorittaminen*1. **Johdanto**

Turvallisuutta koskevissa asiakirjoissa on osoitettava:

1. lääkkeen mahdollinen toksisuus ja mahdolliset vaaralliset ja haitalliset toksiset vaikutukset, jotka voivat esiintyä eläimissä esitetyissä käyttöolosuhteissa; nämä on arvioitava suhteessa asianomaisen patologisen tilan vakavuuteen;
2. hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa olevien eläinlääke- tai ainejäämien mahdolliset haittavaikutukset ihmiseen ja vaikeudet, joita ne aiheuttavat elintarvikkeiden teolliselle jalostukselle;
3. mahdolliset vaarat, jotka voivat seurata ihmisten altistumisesta lääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;
4. lääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat vaarat.

Kaikkien tulosten on oltava luotettavia ja yleistettäviä. Matemaattisia ja tilastollisia menetelmiä on käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulosten arvioinnissa aina kun se on perusteltua. Kliinisisille asiantuntijoille on lisäksi tarpeen antaa tietoja lääkkeen terapeuttisesta vaikutuksesta ja sen käyttöön mahdollisesti liittyvistä vaaroista.

Joissakin tapauksissa voi olla tarpeen tutkia, onko emoyhdisteen metaboliiteissa kyseisiä jäämiä.

Ensimmäistä kertaa lääkealalla käytettävää apuainetta on käsiteltävä kuten vaikuttavaa ainetta.

⁽¹⁾ EYVL L 15, 17.1.1987, s. 29. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 1999/12/EY (EYVL L 77, 23.3.1999, s. 8).

⁽²⁾ EYVL L 145, 11.6.1988, s. 35. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 1999/12/EY (EYVL L 77, 23.3.1999, s. 22).

▼B

2. **Farmakologia**

Farmakologiset tutkimukset ovat olennaisen tärkeitä selvitettäessä mekaniismeja, joilla lääke aikaansaa terapeuttiset vaikutuksensa. Sen vuoksi koe- ja kohde-eläinlajeilla suoritettujen farmakologisten tutkimusten on sisällyttävä 4 osaan.

Farmakologiset tutkimukset voivat myös auttaa ymmärtämään toksikologisia ilmiöitä. Jos lääke aiheuttaa farmakologisia vaikutuksia ilman toksista vastetta tai annoksilla, jotka ovat toksisuuden esiinsaamiseen tarvittavia annoksia pienempiä, on nämä farmakologiset vaikutukset otettava huomioon lääkkeen turvallisuutta arvioitaessa.

Tämän vuoksi turvallisuutta koskevia asiakirjoja on aina edelletävä koe-eläimillä suoritettujen farmakologisten tutkimusten yksityiskohdat ja kaikki merkitykselliset havainnot, jotka on havaittu kohde-eläimellä suoritettujen kliinisten tutkimusten aikana.

3. **Toksikologia**3.1. *Kerta-annoksen toksisuus*

Kerta-annoksen toksisuutta voidaan käyttää ennakoimaan:

- akuutin yliannostuksen mahdollisia vaikutuksia kohdelajeissa,
- ihmisille vahingossa tapahtuneen annostelun mahdollisia vaikutuksia,
- annoksia, joita on hyödyllistä käyttää toistetun annostelun toksisuustutkimuksissa.

Kerta-annoksen toksisuustutkimusten on paljastettava aineen akuutit toksiset vaikutukset sekä niiden alkaminen ja lieveneminen ajan suhteen.

Nämä tutkimukset on tavallisesti suoritettava vähintään kahdella nisäkäslajilla. Toinen nisäkäslaji voidaan tarvittaessa korvata eläinlajilla, jolle lääke on tarkoitettu. Yleensä on tutkittava vähintään kaksi eri annostelureittiä, joista toinen voi olla sama tai samanlainen kuin kohde-eläimelle käytettäväksi ehdotettu annostelureitti. Jos voidaan olettaa, että ihminen altistuu lääkkeelle merkittävästi, esimerkiksi sisäänhengityksen tai ihokontaktin kautta, on nämä reitit tutkittava.

Kerta-annoksen toksisuuskokeisiin kehitetään jatkuvasti uusia tutkimussuunnitelmia niissä käytettävien eläinten määrän ja kärsimysten vähentämiseksi. Näiden uusien menetelyjen mukaisesti suoritettujen tutkimukset hyväksytään, jos ne ovat kunnolla validoituja, kuten myös vakiintuneiden kansainvälisesti tunnustettujen ohjeiden mukaisesti suoritettujen tutkimukset.

3.2. *Toistetun annostelun toksisuus*

Toistetun annostelun toksisuuskokeen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka tutkittavana olevan vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistuva annostelu aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annokseen.

Kun kyseiset aineet tai lääkkeet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi ainoastaan eläimillä, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen on yhdellä koe-eläinlajilla suoritettu toistetun annostelun toksisuustutkimus yleensä riittävä. Tämä tutkimus voidaan korvata kohde-eläimellä suoritettavalla tutkimuksella. Annostelutiheys ja -reitti sekä tutkimuksen kesto on valittava siten, että ehdotetut kliinisen käytön olosuhteet otetaan huomioon. Tutkijan on perusteltava tutkimusten laajuus ja kesto sekä valitut annokset.

Kun kysymyksessä ovat aineet tai lääkkeet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävillä eläimillä, on tutkimus suoritettava ainakin kahdella lajilla, joista toisen on oltava muu kuin jyrssiä. Tutkijan on perusteltava lajivalintansa ottaen huomioon käytettävissä olevat tieteelliset tiedot tuotteen metaboliasta eläimillä ja ihmisellä. Tutkittava aine on annettava suun kautta. Kokeen on kestettävä vähintään 90 vuorokautta. Tutkijan on ilmoitettava ja perusteltava selkeästi annostelutapa, -tiheys sekä kokeen kesto.

Enimmäisannos on valittava siten, että haitalliset vaikutukset tulevat esiin. Pienemmät annokset eivät saa aiheuttaa mitään merkkiä toksisuudesta.

Toksisten vaikutusten arvioinnin on perustuttava tutkimukseen käyttäytymisestä, kasvusta, hematologiasta ja fysiologisista, erityisesti erityselimiin liittyviin kokeisiin, ja lisäksi mahdollisesti ruumiinavauskertomuksiin ja niihin liittyviin histologiisiin tutkimuksiin. Jokaisen tutkimussarjan tyyppin

▼B

ja laajuuden valinta riippuu käytetyistä eläinlajeista ja sen hetkisestä tieteellisen tietämyksen tilasta.

Tunnettujen aineiden, jotka on tutkittu tämän direktiivin säännösten mukaisesti, uusien yhdistelmien osalta voi tutkija sopivasti yksinkertaistaa toistetun annostelun tutkimuksia toimittamalla perustelunsa tällaisille muunnoksille, paitsi jos akuutit ja subakuutit toksisuustutkimukset ovat osoittaneet toksisten vaikutusten voimistumista tai uusia toksisia vaikutuksia.

3.3. *Kohde-eläinten sietokyky*

Mahdollisen huonon siedettävyyden merkit, jotka on havaittu kohdelajeilla 4 osan I luvun B jakson vaatimusten mukaisesti suoritettujen tutkimusten aikana, on esitettävä yksityiskohtaisesti. Suoritetut tutkimukset, annokset, joilla sietämättömyys esiintyi, ja kyseiset lajit ja kannat on ilmoitettava. Yksityiskohdat kaikista odottamattomista fysiologisista muutoksista on myös toimitettava.

3.4. *Lisääntymiseen kohdistuva toksisuus mukaan lukien teratogeenisuus*

3.4.1. Tutkimukset vaikutuksista lisääntymiseen

Tämän tutkimuksen tarkoituksena on havaita uroksen tai naaraan lisääntymistoimintojen mahdolliset muutokset tai jälkeläisiin kohdistuvat haitalliset vaikutukset, jotka johtuvat tutkittavan lääkkeen tai aineen antamisesta.

Kun kysymyksessä ovat aineet tai lääkkeet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi elintarvikkeita tuottaville eläimille, on tutkimus vaikutuksista lisääntymiseen suoritettava kahdelle sukupolvelle vähintään yhdellä lajilla, yleensä jyrksijällä. Tutkittava aine tai lääke on annettava uroksille ja naaraille sopivana ajankohtana ennen parittelua. Annostelua on jatkettava F2-sukupolven vieroittamiseen asti. Ainakin kolmea annostaso on käytettävä. Enimmäisannos on valittava siten, että se tuo esiin haitalliset vaikutukset. Alin annostaso ei saa aiheuttaa mitään toksisuuden merkkejä.

Lisääntymiseen kohdistuvien vaikutusten arvioinnin on perustuttava hedelmällisyyteen, tiineyteen ja emon käyttäytymiseen, F1-jälkeläisen imetykseen, kasvuun ja kehitykseen hedelmöityksestä sukukypsyyteen ja F2-jälkeläisen kehitykseen sen vieroitukseen asti.

3.4.2. Alkio/sikiötoksisuutta koskeva tutkimus mukaan lukien teratogeenisuus

Kun kyseessä ovat elintarvikkeita tuottaville eläimille käytettäväksi tarkoitetut aineet tai lääkkeet, on alkio/sikiötoksisia vaikutuksia, mukaan lukien teratogeenisuus, koskevat tutkimukset suoritettava. Nämä tutkimukset on suoritettava vähintään kahdella nisäkäslajilla, yleensä jyrksijällä ja kaniinilla. Tutkimuksen yksityiskohdat (eläinten lukumäärä, annokset, annosteluajankohta ja tulosten arviointiperusteet) riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä ja tilastollisesta merkitsevyystasosta, joka tulosten olisi saavutettava. Jyrksijätutkimus voidaan yhdistää lisääntymistoimintoihin kohdistuvia vaikutuksia selvittävään tutkimukseen.

Kun kyseessä ovat aineet tai lääkkeet, joita ei ole tarkoitettu käytettäväksi elintarvikkeita tuottaville eläimille, edellytetään tutkimus alkio/sikiötoksista vaikutuksista, mukaan lukien teratogeenisuus, vähintään yhdellä lajilla, joka voi olla kohdelaji, jos tuote on tarkoitettu käytettäväksi eläimillä, joita saatetaan käyttää siitoseläiminä.

3.5. *Mutageenisuus*

Mutageenisuuskokeen tarkoituksena on osoittaa muutokset, joita tuote voi aiheuttaa solujen perintöaineiksessa.

Kaikki uudet aineet, jotka on tarkoitettu eläinlääkkeissä käytettäväksi, on arvioitava mahdollisten mutageenisten ominaisuuksien osalta.

Kokeiden määrä ja tyypit sekä tulosten arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tiedon tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä.

3.6. *Karsinogeenisuus*

Eläimillä suoritettavat pitkäaikaiset karsinogeenisuustutkimukset edellytetään yleensä aineista, joille ihmiset altistuvat, jos:

- ne ovat läheisiä kemiallisia analogeja tunnetuille karsinogeneille,
- niiden mutageenisuustutkimuksissa on havaittu karsinogeenisten vaikutusten vaara,
- jos ne aiheuttavat epäilyttäviä merkkejä toksisuuskokeissa.

▼B

Tieteellisen tietämyksen tila hakemusaineiston jättämishetkellä on otettava huomioon suunniteltaessa karsinogeenisuustutkimuksia ja arvioitaessa niiden tuloksia.

3.7. *Poikkeukset*

Jos lääke on tarkoitettu paikallisesti käytettäväksi, on systeeminen imeytyminen tutkittava kohde-eläinlajilla. Jos systeeminen imeytyminen on merkitykseltään vähäistä, voidaan toistetun annostelun toksisuutta, lisääntymiseen kohdistuvaa toksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat kokeet jättää suorittamatta, paitsi jos

- suositeltujen käyttöolosuhteiden mukaan lääke on annosteltava suun kautta, tai jos
- lääke voi joutua hoidetuista eläimistä saatuihin elintarvikkeisiin (intramammaarivalmisteet).

4. **Muut vaatimukset**4.1. *Immunotoksisuus*

Jos toistetun annostelun toksisuustutkimusten aikana havaittuihin vaikutuksiin kuuluu erityisiä muutoksia imujärjestelmäelinten painoissa ja/tai histologiassa ja muutoksia imukudosten, luuytimen tai perifeeristen leukosyyttien solujen määrässä, on tutkijan harkittava lisätutkimusten tarvetta tuotteen vaikutuksista immuunijärjestelmään.

Tieteellisen tietämyksen tila hakemusaineiston jättämishetkellä on otettava huomioon suunniteltaessa tällaisia tutkimuksia ja arvioitaessa niiden tuloksia.

4.2. *Jäämien mikrobiologiset ominaisuudet*

4.2.1. Mahdolliset vaikutukset ihmisen suolistoflooraan

Antimikrobisten yhdisteiden jäämien ihmisten suolistoflooralle aiheuttama mikrobiologinen vaara on tutkittava hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen tietämyksen tilan mukaisesti.

4.2.2. Mahdolliset vaikutukset elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin

Tietyissä tapauksissa voi olla tarpeen suorittaa tutkimukset sen määrittämiseksi, aiheuttavatko jäämät vaikeuksia elintarvikkeiden teollisen jalostuksen teknologисille prosesseille.

4.3. *Havainnot ihmisissä*

Asiakirjassa on oltava tiedot sen osoittamiseksi, käytetäänkö eläinlääkkeen ainesosia lääkkeinä ihmisten hoidossa; jos näin on, on kaikki ihmisissä havaitut vaikutukset (mukaan lukien sivuvaikutukset) ja niiden syyt ilmoitettava siinä määrin kuin ne voivat olla tärkeitä eläinlääkkeen arvioinnille, tarvittaessa kokeiden ja julkaisuviitteiden kera; jos eläinlääkkeen sisältämiä aineita ei käytetä tai ei enää käytetä lääkkeinä ihmisten hoidossa, on syyt tähän ilmoitettava.

5. **Ekotoksisuus**

5.1. Eläinlääkkeen ekotoksisuustutkimuksen tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, jotka eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa mahdolliset varoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeen tällaisten vaarojen vähentämiseksi.

5.2. Ekotoksisuuden arviointi on pakollinen kaikille muille eläinlääkettä koskeville markkinoille saattamista koskeville lupahakemuksille paitsi 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti jätetyille hakemuksille.

5.3. Tämä arviointi on tavallisesti suoritettava kahdessa vaiheessa.

Ensimmäisessä vaiheessa tutkijan on arvioitava tuotteen, sen vaikuttavien aineiden tai niiden metaboliittien ympäristöä altistavan vaikutuksen mahdollinen laajuus, ottaen huomioon:

- kohdelajit, ja ehdotettu käyttötapa (esimerkiksi joukkolääkintä vai eläinten yksittäinen lääkintä),
- annostelutapa, erityisesti se mahdollisuus, että tuote pääsee suoraan ekosysteemeihin,
- hoidettujen eläinten ympäristöön mahdollisesti erittämä tuote, sen vaikuttavat aineet tai niiden metaboliitit ja niiden pysyvyys eritteissä,
- jätteiden tai käyttämättömien tuotteiden hävittäminen.

▼B

- 5.4. Toisessa vaiheessa tutkijan on päätettävä, ovatko erityiset lisätutkimukset tarpeen tuotteen vaikutuksista tiettyihin ekosysteemeihin ottaen huomioon tuotteen ympäristöä altistavan määrän ja keston sekä tämän direktiivin mukaisesti suoritettujen muiden kokeiden ja tutkimusten tiedot sen fysi-kkaalisista/kemiallisista, farmakologisista ja/tai toksikologisista ominaisuuksista.
- 5.5. Tarpeen mukaan voidaan lisätutkimuksia vaatia:
- kehityksestä ja käyttäytymisestä maaperässä,
 - kehityksestä ja käyttäytymisestä vedessä ja ilmassa,
 - vaikutuksista vedessä oleviin organismeihin,
 - vaikutuksista muihin organismeihin, joille lääke ei ole tarkoitettu.

Nämä lisätutkimukset on suoritettava vaarallisten aineiden luokitusta, pakkaamista ja merkintöjä koskevien lakien, asetusten ja hallinnollisten määräysten lähentämisestä 27 päivänä kesäkuuta 1967 annetun neuvoston direktiivin 67/548/ETY (1) liitteessä V vahvistettujen menetelmien mukaisesti, tai jos menetelmät eivät riittävästi kata tutkimuksen loppupistettä, muiden kansainvälisesti tunnustettujen menetelmien mukaisesti, jotka koskevat eläinlääkettä ja/tai vaikuttavaa ainetta (vaikuttavia aineita) ja/ tai eritettyjä metaboliitteja, tapauksen mukaan. Kokeiden määrä ja valitut koetyypit sekä niiden arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä.

II Luku

Ilmoitusten ja asiakirjojen esittäminen

Kuten kaikkien tieteellisten töiden, on turvallisuuskokeita koskevan hakemusaineiston sisällettävä seuraavat tiedot:

- a) asian määrittävä johdanto, johon on liitetty kaikki hyödylliset julkaisuviitteet;
- b) tarkat tunnistetiedot tutkittavasta aineesta mukaan lukien:
- kansainvälinen yleisnimi (INN),
 - International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) -nimi,
 - Chemical Abstracts Service (CAS) -numero,
 - terapeuttinen ja farmakologinen luokittelu,
 - synonyymit ja lyhenteet,
 - rakennekaava,
 - molekyylikaava,
 - molekyylipaino,
 - epäpuhtausaste,
 - epäpuhtauksien laadullinen ja määrällinen koostumus,
 - fysikaalisten ominaisuuksien kuvaus,
 - sulamispiste,
 - kiehumispiste,
 - höyrynpaine,
 - liukenevuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin ilmoitettuna g/l, yhdessä lämpötilan kanssa,
 - tiheys,
 - refraktio- ja rotaatiospektrit, ja niin edelleen;
- c) yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa perustellaan joidenkin edellä mainittujen kokeiden mahdollinen suorittamatta jättäminen ja annetaan tiedot käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista, eläinlajin lajista, rodusta, kannasta ja jos mahdollista, niiden lukumäärästä ja niiden majoitus- ja ruokintaolosuhteista, ilmoitus muun muassa siitä, olivatko ne vapaita erityisistä taudinaiheuttajista (SPF);
- d) kaikki saadut tulokset, olivatpa ne suotuisia tai kielteisiä. Alkuperäistulokset on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti niin, että tulosten kriittinen arviointi on mahdollista niiden kirjoittajan tulkinnasta riippumatta. Selvitykseksi voidaan tuloksiin liittää esimerkkejä;
- e) tulosten tilastollinen analyysi, jos tutkimusohjelma sitä vaatii, ja niiden vaihtelu;
- f) saatujen tulosten puolueeton arviointi, joka johtaa päätelmiin tuotteen turvallisuudesta, sen turvallisuusmarginaalista koe- ja kohde-eläimessä ja

(1) EYVL 196, 16.8.1967, s. 1. Direktiivi sellaisena kuin se on viimeksi muutettuna komission direktiivillä 2000/33/EY (EYVL L 136, 8.6.2000, s. 90).

▼B

mahdollisista sivuvaikutuksista, käyttöalasta, vaikuttavista annostasoista ja mahdollisista yhteensopimattomuuksista;

- g) yksityiskohtainen kuvaus ja perusteellinen arviointi elintarvikkeissa olevien jäämien turvallisuutta koskevan tutkimuksen tuloksista ja sen merkityksestä jäämien ihmisille mahdollisesti aiheuttamien vaarojen arvioinnille. Tätä tarkastelua on seurattava ehdotukset sen varmistamiseksi, että mahdollinen ihmiseen kohdistuva vaara poistetaan, soveltamalla kansainvälisesti tunnustettuja arviointiperusteita, esimerkiksi vaikutuksia aiheuttamattoman annoksen taso eläimissä, ehdotukset turvallisuuskertoimen valinnaksi ja hyväksyttäväksi päiväsaanniksi (ADI);
- h) perusteellinen arviointi mahdollisista vaaroista sellaisille henkilöille, jotka valmistavat lääkettä tai antavat sitä eläimille, sekä ehdotuksen toimenpiteistä niiden vähentämiseksi;
- i) perusteellinen arviointi vaaroista, joita eläinlääkkeen käyttö ehdotetuissa käytännön olosuhteissa voi aiheuttaa ympäristölle, sekä sopivat ehdotukset niiden vähentämiseksi;
- j) kaikki tarpeelliset tiedot kliinikon tutustuttamiseksi niin täydellisesti kuin mahdollista ehdotetun tuotteen käyttökelpoisuuteen. Arviointia on täydennettävä ehdotuksilla, jotka koskevat sivuvaikutuksia ja äkillisten toksisten reaktioiden mahdollista hoitoa kohde-eläimillä;
- k) lopullinen asiantuntijalausunto, joka antaa yksityiskohtaisen kriittisen analyysin edellä mainituista tiedoista hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen tietämyksen perusteella, yhdessä kaikkien asiaanliittyvien turvallisuuskokeiden tulosten yksityiskohtaisen yhteenvedon ja tarkkojen julkaisuviitteiden kanssa.

B. JÄÄMIEN TUTKIMINEN

I Luku

Kokeiden suorittaminen

1. Johdanto

Tässä direktiivissä 'jäämillä' tarkoitetaan kaikkia niitä vaikuttavia aineita tai niiden metaboliitteja, jotka jäävät lihaan tai muihin elintarvikkeisiin, jotka on tuotettu eläimestä, jolle kyseistä lääkettä on annettu.

Jäämien tutkimisen tarkoituksena on määrittää, pysyvätkö jäämät, ja jos, niin missä määrin ja missä olosuhteissa hoidetuista eläimistä tuotetuissa elintarvikkeissa ja selvittää varoajat, joista on pidettävä kiinni ihmisten terveydellisen vaaran ja/tai elintarvikkeiden teollisen jalostuksen vaikeuksien estämiseksi.

Jäämistä johtuvien vaarojen arvioimiseksi on tutkittava, esiintyykö jäämiä eläimissä, jotka on hoidettu suositteluisissa käyttöolosuhteissa, ja löydettyjen jäämien vaikutukset on tutkittava.

Kun kyseessä ovat elintarvikkeita tuottaville eläimille käytettäväksi tarkoitetut eläinlääkkeet, on jäämiä koskevien asiakirjojen osoitettava:

1. missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jäämät pysyvät hoidetun eläimen kudoksissa tai niistä saaduissa elintarvikkeissa;
2. että hoidetuista eläimistä saatujen elintarvikkeiden kuluttajien terveysvaaran tai elintarvikkeiden teollisen jalostuksen vaikeuksien estämiseksi on mahdollista vahvistaa toteuttamiskelpoiset varoajat, joita voidaan noudattaa kasvatusoloissa;
3. että tavanomaisilla tarkastusmenetelmillä voidaan varmistaa varoajien noudattaminen.

2. Metabolian ja jäämäkinetiikka

2.1. Farmakokinetiikka (*imeytyminen, jakaantuminen, biotransformaatio, erittyminen*)

Eläinlääkejäämien farmakokineettisten tutkimusten tarkoituksena on arvioida tuotteen imeytyminen, jakaantuminen, biotransformaatio ja erittyminen kohdelajissa.

Lopullista tuotetta tai biologisesti vastaavaa valmistetta on annettava kohdelajille korkeimpana suositeltuna annoksena.

Lääkkeen imeytymisen määrä on esitettävä yksityiskohtaisesti annostelutavan mukaan. Jos osoitetaan, että paikalliseen käyttöön tarkoitettujen valmisteiden systeeminen imeytyminen on vähäistä, muita jäämätutkimuksia ei edellytetä.

▼B

Lääkkeen jakaantuminen kohde-eläimessä on esitettävä; plasmaproteiineihin sitoutumisen taikka maitoon tai muniin kulkeutumisen sekä lipofiliisiin yhdisteisiin sitoutumisen mahdollisuutta on tarkasteltava.

Tuotteen erittymisreitit kohde-eläimestä on esitettävä. Pääasialliset metabolitit on tunnistettava ja luonnehdittava.

2.2. Jäämien poistuminen

Tämän tutkimuksen, joka mittaa jäämien poistumisnopeutta kohde-eläimestä lääkkeen viimeisen annon jälkeen, tarkoituksena on mahdollistaa varoaikojen määrittäminen.

Jäämien pitoisuus on määritettävä sopivin fysikaalisin, kemiallisin tai biologisin menetelmin vaihtelevina ajankohtina sen jälkeen, kun koe-eläin on saanut viimeisen lääkeannoksen; toimintatapa sekä käytettyjen menetelmien luotettavuus ja herkkyys on osoitettava.

3. Jäämien havaitsemiseen tarkoitetut tavanomaiset analyttiset menetelmät

Analyttiset menettelyt, jotka voidaan suorittaa tavanomaisten tutkimusten yhteydessä ja joiden herkkyysaste mahdollistaa jäämien laillisesti määrättyjen pitoisuusrajojen ylityksen varman havaitsemisen.

Ehdotettu analyttinen menetelmä on esitettävä yksityiskohtaisesti, se on validoitava, ja sen on oltava tarpeeksi yksinkertainen käytettäväksi jäämien tavanomaisissa tarkastusolosuhteissa.

Seuraavat ominaisuudet on osoitettava:

- spesifisyys,
- tarkkuus, myös herkkyys,
- täsmällisyys,
- toteamisraja,
- määrällinen raja,
- käytännöllisyys ja sovellettavuus tavanomaisissa laboratorio-olosuhteissa,
- interferenssiherkkyys.

Ehdotetun analyttisen menetelmän sopivuus on arvioitava hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen ja teknisen tietämyksen perusteella.

II Luku

Tietojen ja asiakirjojen esittäminen

Kuten kaikessa tieteellisessä työssä, on jäämiä koskevassa hakemusaineistossa oltava seuraavat tiedot:

- a) asian määrittävä johdanto, johon on liitetty mahdolliset hyödylliset viitaukset julkaisuihin;
- b) lääkkeen yksityiskohtainen kuvaus, mukaan lukien:
 - koostumus,
 - puhtausaste,
 - erän tunnisteet,
 - suhde lopputuotteeseen,
 - spesifinen aktiivisuus ja radioleimattujen aineiden isotooppinen puhtaus,
 - leimattujen atomien asema molekyyllissä;
- c) yksityiskohtainen tutkimusraportti, jossa perustellaan edellä tarkoitetun tutkimuksen suorittamatta jättäminen, annetaan tiedot käytetyistä menetelmistä, laitteista, materiaalista, eläinten lajista, rodusta ja kannasta, ja jos mahdollista, niiden lukumäärästä ja majoitus- ja ruokintaolosuhteista;
- d) kaikki saadut tärkeät suotuisat tai kielteiset tulokset. Alkuperäistulokset on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti niin, että tulosten kriittinen arviointi on mahdollista niiden kirjoittajan tulkinnasta riippumatta. Selvitykseksi voidaan tuloksiin liittää esimerkkejä;
- e) tulosten tilastollinen analyysi, jos tutkimusohjelma sitä vaatii, ja niiden vaihtelu;
- f) saatujen tulosten puolueeton arviointi sekä ehdotukset tuotteen sisältämien vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismääräksi, jolloin mainitaan merkijäämä ja kyseinen kohdekudos; on myös ehdotettava tarpeelliset varoajat, jotta varmistettaisiin, että hoidetuista eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ei ole niiden kuluttajalle vaarallisia jäämämääriä;

▼B

- g) lopullinen asiantuntijalausunto, jossa on kriittinen ja yksityiskohtainen analyysi edellä mainituista seikoista hakemusaineiston jättämishetkellä vallinneen tieteellisen tietämyksen tasosta, yksityiskohtainen tiivistelmä kaikista jäämäanalyyysien tuloksista sekä tarkat julkaisuviitteet.

4 OSA

Prekliiniset ja kliiniset kokeet

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan ja alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava tämän osan vaatimusten mukaisesti.

I Luku

Prekliiniset vaatimukset

Prekliinisiä tutkimuksia edellytetään tuotteen farmakologisen vaikutuksen ja siedettävyyden osoittamiseksi.

A. FARMAKOLOGIA

A.1. *Farmakodynamiikka*

Tämä tutkimus noudattaa seuraavaa kahta erillistä periaatetta.

Yhtäältä tällä tutkimuksella on esitettävä riittävästi aineen toimintamekanismit ja farmakologiset vaikutukset esittämällä tulokset määrällisesti käyttäen esimerkiksi annosvaikutuskuvaajia, aikavaikutuskuvaajia, ja jos mahdollista, vaikutukseltaan tunnettuun tuotteeseen vertaamalla. Jos tuotteella väitetään olevan suurempi terapeuttinen teho, on ero osoitettava, ja sen on oltava tilastollisesti merkittävä.

Toisaalta tutkijan on toimitettava vaikuttavan aineen yleinen farmakologinen luonnehdinta ottamalla erityisesti huomioon sivuvaikutusten mahdollisuus. Yleensä päätoiminnot on tutkittava.

Tutkijan on tutkittava esimerkiksi annostelureitin ja formulaation vaikutus vaikuttavan aineen farmakologiseen vaikutukseen.

Tutkimusten perusteellisuutta on lisättävä sitä mukaa, kun suositeltu annos lähestyy annosta, joka mahdollisesti aiheuttaa epätoivottuja vaikutuksia.

Koetekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Koetulokset on ilmaistava selkeästi, ja tietyn tyyppisten kokeiden osalta niiden tilastollinen merkitsevyys on mainittava.

Jollei muulle menettelylle ole hyviä perusteita, on kaikki vaikutusten määrälliset muutokset, jotka johtuvat aineen toistetusta annostelusta, tutkittava.

Lääkeyhdistelmien tutkimiseen voivat johtaa joko farmakologiset perusteet tai kliiniset käytötarkoitukset. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisen ja/tai farmakokineettisen tutkimuksen on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä lääkeyhdistelmän käytön kliinisessä käytössä suositeltavaksi. Jälkimmäisessä tapauksessa tutkimuksessa on määritettävä, jos lääkeyhdistelmälle etsitään tieteellistä perustelua kliinisten kokeiden kautta, voidaanko lääkeyhdistelmän odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja vähintään mahdollisten epätoivottujen vaikutusten merkitys on arvioitava. Jos yhdistelmään sisältyy uusi vaikuttava aine, on sen oltava perusteellisesti tutkittu jo aiemmin.

A.2. *Farmakokinetiikka*

Uutta vaikuttavaa ainetta koskevat farmakokineettiset perustiedot ovat yleensä hyödyllisiä kliinisessä yhteydessä.

Farmakokineettiset tavoitteet voidaan jakaa kahteen pääalueeseen:

- i) kuvailevat farmakokineettiset tutkimukset, joilla voidaan arvioida perusparametrit, kuten puhdistuma, jakaantumistilavuus tai -tilavuudet, keskimääräinen residenssiaika;
- ii) näiden parametrien käyttö annostelunohjelman, plasmassa ja kudoksissa olevien pitoisuuksien sekä farmakologisten, terapeuttisten tai toksisten vaikutusten välisten suhteiden tutkimisessa.

Kohde-eläimillä farmakokineettiset tutkimukset ovat yleensä välttämättömiä, jotta lääkkeitä käytettäisiin suurimmalla mahdollisella teholla ja turvallisuudella. Tällaiset tutkimukset ovat erityisen hyödyllisiä kliinikolle annosteluohjelman (esimerkiksi annostelureitti ja -paikka, annostelu, annosteluväli, antokertojen lukumäärä) laatimisessa ja sen sopeuttamisessa tiettyjen populaatiomuuttujien (esimerkiksi ikä, sairaus) mukaisesti. Tällaiset tutkimukset ovat tehokkaampia

▼B

eräillä eläimillä ja antavat yleensä enemmän tietoja kuin perinteiset annosmääritystutkimukset.

Tunnettujen lääkkeiden tämän direktiivin vaatimusten mukaisesti tutkituilta uusilta yhdistelmiltä ei edellytetä farmakokineettisiä tutkimuksia, jos on perusteltavissa, että vaikuttavien aineiden antaminen tietyssä yhdistelmänä ei muuta niiden farmakokineettisiä ominaisuuksia.

A.2.1. Biologinen hyväksikäytettävyys / biologinen samanarvoisuus

Biologista hyväksikäytettävyyttä koskevat tutkimukset on suoritettava biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi:

- kun uudelleen formuloitua lääkettä verrataan olemassa olevaan,
- kun uutta annostelumenetelmää tai -reittiä verrataan jo vakiintuneisiin,
- kaikissa 13 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuissa tapauksissa.

B. SIEDETTÄVYYS KOHDE-ELÄINLAJISSA

Tämä tutkimus on suoritettava kaikilla niillä eläinlajeilla, joille lääke on tarkoitettu. Sen tarkoituksena on suorittaa kaikilla kohde-eläimillä paikallista ja yleistä siedettävyyttä koskevat kokeet, joiden tarkoitus on määrittää riittävän suuri siedetty annos, jotta voidaan määrätä riittävä laaja turvallisuusmarginaali ja sietämättömyyden kliiniset oireet käyttämällä suositeltua annostelureittiä tai -reittejä, jos tämä voidaan saavuttaa terapeuttista annosta nostamalla ja/tai hoidon kestoa pidentämällä. Tutkimussuunnitelman on sisällettävä niin paljon yksityiskohtia sekä odotetuista farmakologisista vaikutuksista että epätoivotuista vaikutuksista kuin mahdollista; viimeksi mainitut on arvioitava ottamalla asianmukaisesti huomioon se tosiasia, että koe-eläimet voivat olla hyvin arvokkaita.

Lääke on annettava ainakin suositeltua annostelureittiä käyttäen.

C. RESISTENSSIYS

Tiedot resistenttien organismien syntymisestä on toimitettava sellaisista lääkkeistä, joita käytetään eläimillä tartuntatautien tai loistulehdusten ennaltaehkäisyyn tai hoitoon.

II Luku

Kliiniset vaatimukset

1. Yleiset periaatteet

Kliinisten kokeiden tarkoituksena on osoittaa tai varmentaa eläinlääkkeen terapeuttinen vaikutus suositellun annoksen antamisen jälkeen, määrittellä sen vaikutukset ja vasta-aiheet lajien ja iän mukaan, sen käyttöohjeet, mahdolliset epätoivotut vaikutukset ja turvallisuus tavanomaisissa käyttöolosuhteissa.

Jollei muu ole perusteltua, on kliiniset kokeet suoritettava käyttäen vertailueläimiä (vertailevat kliiniset kokeet). Terapeuttista vaikutusta tulisi verrata plaseboon tai hoidon puuttumiseen ja/tai terapeuttiselta arvoltaan tunnetun, jo käytössä olevan lääkkeen vaikutukseen. Kaikki saadut tulokset, olivatpa ne positiivisia tai negatiivisia, on osoitettava.

Diagnoosin teossa käytetyt menetelmät on määriteltävä. Tulokset on esitettävä käyttämällä määrällisiä tai tavanomaisia kliinisiä perusteita. Riittäviä tilastollisia menetelmiä on käytettävä, ja ne on perusteltava.

Kun kyseessä ovat ensisijaisesti suorituskyvyn lisääjinä käytettäväksi tarkoitetut eläinlääkkeet, on erityistä huomiota kiinnitettävä:

- eläintuotteen tuottoon,
- eläintuotteen laatuun (aistivarainen, ravitsemuksellinen, hygieeninen ja teknologinen laatu),
- ravitsemukselliseen arvoon ja eläimen kasvuun,
- eläimen yleiseen terveydentilaan.

Kokeelliset tiedot on vahvistettava käytännön kenttäolosuhteissa hankituilla tiedoilla.

Jos hakija voi tiettyjen terapeuttisten vaikutusten osalta osoittaa, että hänen ei ole mahdollista toimittaa täydellisiä tietoja terapeuttisesta vaikutuksesta, koska:

- a) vaikutukset, joihin kyseessä oleva lääke on tarkoitettu, esiintyvät niin harvoin, että hakijan ei voida kohtuudella odottaa hankkivan täydellistä näyttöä,

▼B

b) sen hetkellä tietämyksellä ei täydellisiä tietoja voida hankkia,

voidaan markkinoille saattamista koskeva lupa myöntää ainoastaan seuraavin varauksin:

- a) kyseistä eläinlääkettä saa luovuttaa ainoastaan eläinlääkärin määräyksellä ja voidaan tarvittaessa antaa ainoastaan tarkan eläinlääketieteellisen valvonnan alaisena;
- b) pakkausselosteen ja mahdollisten muiden tietojen on kiinnitettävä eläinlääkärin huomiota siihen tosiasiaan, että kyseistä lääkettä koskevat käytettävissä olevat tiedot ovat vielä tietyiltä osin riittämättömiä.

2. Kokeiden suorittaminen

Kaikki eläinlääketieteelliset kliiniset tutkimukset on suoritettava harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti. Se on kirjattava ennen kokeiden aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alaista, ja se on otettava huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeiden suorittamisen aikana.

Ennakolta vahvistetut järjestelmälliset kirjalliset menettelyt vaaditaan kliinisten kokeiden järjestelyltä, suorittamiselta, tietojen keruulta, asiakirjoilta ja varmentamiselta.

Ennen kliinisten kokeiden alkua niissä käytettävien eläinten omistajan on annettava kirjallinen suostumuksensa, joka on osoitettava asiakirjalla. Eläimen omistajalle on erityisesti ilmoitettava kirjallisesti kokeeseen osallistumisen mahdollisista seurauksista, erityisesti hoidetun eläimen lopettamistavasta tai sen käyttämisestä elintarvikkeiden tuottamiseen. Jäljennös tästä ilmoituksesta, jonka eläimen omistaja on varmentanut nimikirjoituksellaan ja päivännyt, on liitettävä koetta koskeviin asiakirjoihin.

Jollei koetta suoriteta sokkokokeena, sovelletaan 58, 59 ja 60 artiklan eläinlääkkeiden merkitsemistä koskevia säännöksiä myös eläinlääketieteellisissä kliinisissä kokeissa käytettäviksi tarkoitettujen formulaatioiden merkitsemisessä. Kaikissa tapauksissa on merkinnän ”Ainoastaan eläinlääketieteellisissä kliinisissä kokeissa käytettäväksi” oltava etiketissä selvästi ja pysyvästi.

III Luku

Ilmoitukset ja asiakirjat

Kuten kaikessa tieteellisessä työssä, on tehoa koskevan hakemusaineiston sisällettävä aiheen määrittelevä johdanto, johon on liitetty kaikki hyödylliset julkaisuvitteet.

Kaikkien prekliinisiin ja kliinisiin kokeisiin liittyvien asiakirjojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, jotta hakemus voidaan puolueettomasti arvioida. Kaikki tutkimukset ja kokeet on ilmoitettava, olivatpa ne hakijalle suotuisia tai kielteisiä.

1. Prekliinisiä havaintoja koskevat tiedostot

Aina kun mahdollista, on annettava tulokset:

- a) kokeista, jotka osoittavat farmakologiset vaikutukset;
- b) kokeista, jotka osoittavat terapeuttisen vaikutuksen perustana olevat farmakologiset mekanismit;
- c) kokeista, jotka osoittavat pääasialliset farmakokineettiset prosessit.

Kaikista kokeen aikana ilmaantuvista odottamattomista tuloksista on annettava yksityiskohtainen kuvaus.

Lisäksi kaikissa prekliinisissä tutkimuksissa on annettava seuraavat tiedot:

- a) yhteenveto;
- b) yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa annetaan kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista, eläinten laji, ikä, paino, sukupuoli, rotu tai kanta ja tunnistetiedot sekä annostelu, annostelureitti ja -ohjelma;
- c) tarvittaessa tulosten tilastollinen analyysi;
- d) saatujen tulosten puolueeton tarkastelu, joka johtaa päätelmiin lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

Näiden tietojen täydellinen tai osittainen poisjättäminen on selitettävä.

▼B

2.1. *Tiedostot kliinisistä havainnoista*

Jokaisen tutkijan on toimitettava kaikki ilmoitukset yksilökohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on yksilökohtainen hoito, ja ryhmäkohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on ryhmäkohtainen hoito.

Toimitettavien ilmoitusten on oltava seuraavassa muodossa:

- a) vastuullisen tutkijan nimi, osoite, toiminta ja pätevyys;
- b) hoidon tapahtumapaikka ja -aika; eläinten omistajan nimi ja osoite;
- c) yksityiskohtainen tutkimusraportti, jossa annetaan kuvaus käytetyistä menetelmistä, mukaan lukien satunnaistamis- ja sokkokokeet, annostelureitti, annosteluohjelma, annostelu, koe-eläinten tunnistet, laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli, fysiologinen tila;
- d) kasvatus- ja ruokintatapa, ilmoittaen rehun koostumuksen ja mahdollisten rehunlisäaineiden tyypit ja määrät;
- e) sairauskertomukset (niin täydellisenä kuin mahdollista), mahdollisten keskeyttävien sairauksien esiintyminen ja kulku;
- f) diagnoosi ja sen tekotapa;
- g) sairauden oireet ja vakavuus, jos mahdollista tavanomaisten arviointiperusteiden mukaisesti;
- h) kliinisessä kokeessa käytetyn kliinisen koevalmisteen tarkat tunnistet;
- i) lääkkeen annostus, annostelutapa, -reitti ja tiheys, ja tarvittaessa annostelun aikana huomioitavat varotoimenpiteet (esim. ruiskeen antamisen kesto);
- j) hoidon ja sitä seuraavan havaintojakson kesto;
- k) kaikki yksityiskohdat muista kuin tutkittavana olevista lääkkeistä, joita on annettu tutkimusjakson kuluessa, joko ennen tai yhtäaikaan tutkitavan lääkkeen kanssa, ja viimeksi mainitussa tapauksessa yksityiskohdat todetuista yhteisvaikutuksista;
- l) kaikki kliinisten kokeiden tulokset (sisältäen kielteiset tai negatiiviset tulokset) sekä täydellinen lausunto kliinisistä havainnoista ja vaikutusten puolueettomien testien tuloksista (laboratorioanalyysit, fysiologiset kokeet), jotka vaaditaan hakemuksen arviointiin; käytetyt menetelmät on osoitettava ja minkä tahansa tuloksissa esiintyvän vaihtelun merkitys selitettävä (esimerkiksi vaihtelut menetelmässä, yksilökohtaiset vaihtelut tai lääkityksen vaikutukset); farmakodynaamisten vaikutusten osoittaminen eläimissä ei sinänsä riitä perusteluksi päätelmiin mistään terapeuttisesta vaikutuksesta;
- m) kaikki tiedot havaituista odottamattomista haitallisista vaikutuksista tai muista sivuvaikutuksista ja niiden johdosta toteutetut toimenpiteet; syyseuraus-suhde on tutkittava mahdollisuuksien mukaan;
- n) vaikutukset eläinten suorituksiin (esimerkiksi muninta, maidontuotanto ja lisääntymiskyky);
- o) vaikutukset hoidetuista eläimistä saatujen elintarvikkeiden laatuun, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat suorituskyvyn lisäämiseen tarkoitettut lääkkeet;
- p) päätelmät jokaisesta yksittäisestä tapauksesta tai, jos kyseessä on ryhmäkohtainen hoito, jokaisesta laumatapauksesta.

Yhden tai useamman a–p alakohdassa mainitun tiedon jättämättä antaminen on perusteltava.

Eläinlääkkeen markkinoille saattamisesta luvanhaltijan on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että alkuperäiset asiakirjat, jotka muodostivat toimitettujen tietojen perustan, säilytetään ainakin viisi vuotta sen jälkeen, kun lääkkeen markkinoille saattamista koskeva lupa on mennyt umpeen.

2.2. *Yhteenveto ja päätelmät kliinisistä havainnoista*

Kliiniset havainnot on esitettävä yhteenvetojen kokeiden ja niiden tulosten yleiskatsauksena, jonka on erityisesti osoitettava:

- a) vertailueläinten lukumäärä, yksilökohtaisesti tai ryhmäkohtaisesti hoidettujen eläinten määrä sekä jakauma lajin, rodun tai kannan, iän ja sukupuolen mukaan;
- b) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet on keskeytetty ennenaikaisesti ja syyt keskeyttämisisille;
- c) vertailueläinten osalta, ovatko ne:
 - saaneet lainkaan hoitoa,
 - saaneet plaseboa,

▼B

- saaneet muuta lääkettä, jolla on tunnettu vaikutus,
 - saaneet tutkittavana olevaa vaikuttavaa ainetta eri formulaationa tai eri reittiä;
- d) havaittujen sivuvaikutusten esiintymistiheys;
- e) havainnot vaikutuksista suorituksiin (esimerkiksi muninta, maidon tuotanto, lisääntymiskyky ja elintarvikkeen laatu);
- f) yksityiskohdat koe-eläimistä, joiden kohdalla vaarat voivat olla erityisen suuret niiden iän, kasvatusta- tai ruokintatavan tai sen tarkoituksen vuoksi, johon ne on aiottu, tai eläimistä, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityisharkintaa;
- g) tulosten tilastollinen arviointi silloin, kun tutkimusohjelma sitä edellyttää.

Lopuksi tutkijan on tehtävä yleiset päätelmät kokeellisesta näytöstä ja ilmaistava kokeen perusteella mielipiteensä lääkkeen turvallisuudesta tavonomaaisissa käyttöolosuhteissa, sen terapeuttisesta tehosta ja ilmaistava muut hyödylliset tiedot, jotka koskevat vaikutuksia, vastavaikutuksia, annostelua, hoidon keskimääräistä kestoä sekä tarvittaessa mahdolliset muiden lääkkeiden ja rehulisäaineiden yhteydessä havaitut yhteisvaikutukset sekä muut erityiset varotoimenpiteet, joihin hoidon aikana on ryhdyttävä, sekä yliannostuksen kliiniset oireet.

Kun kyseessä ovat erityiset lääkeyhdistelmät, on tutkijan tehtävä päätelmät myös tuotteen turvallisuudesta ja tehosta verrattuna kyseessä olevien vaikuttavien aineiden antamiseen erillisinä.

3. Lopullinen asiantuntijalausunto

Lopullisen asiantuntijalausunnon on annettava yksityiskohtainen kriittinen analyysi kaikista prekliinisistä ja kliinisistä kokeista hakemuksen jättämishetkellä olevan tieteellisen tietämyksen tilan perusteella sekä yksityiskohtainen yhteenveto toimitettujen kokeiden ja tutkimusten tuloksista sekä tarkat julkaisuviihteet.

II OSASTO

Vaatimukset immunologisille eläinlääkkeille

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan immunologiin eläinlääkkeisiin, sanotun kuitenkin rajoittamatta erityissäännöksiä, joita yhteisön lainsäädännössä on eläinsairauksien valvonnasta ja hävittämisestä säädetty.

5 OSA

Yhteenveto asiakirjoista

A. HALLINNOLLISET TIEDOT

Immunologisesta eläinlääkkeestä, jota hakemus koskee, on annettava nimi, vaikuttavan aineen / vaikuttavien aineiden nimi/nimet, vahvuus, lääkemuoto, annostelutapa ja -reitti ja kuvaus lopullisesta myyntipakkauksesta.

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa sekä valmistajan tai valmistajien ja valmistuksen eri vaiheisiin liittyvien paikkojen nimet ja osoitteet (mukaan lukien lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavan aineen tai vaikuttavien aineiden valmistaja tai valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on ilmoitettava hakemuksensa tueksi toimittamiensa asiakirjaniteiden määrä ja niiden nimet sekä tarvittaessa näytteiden luonne.

Hallinnollisiin tietoihin on liitettävä asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on lupa valmistaa immunologisia eläinlääkkeitä 44 artiklan mukaisesti sekä lyhyt kuvaus valmistustiloista tai tuotantopaikasta. Lisäksi on toimitettava luettelo tuotantopaikalla käsitellyistä organismeista.

Hakijan on myös toimitettava luettelo niistä maista, joissa lupa on myönnetty, jäljennökset tuotteen ominaisuuksia koskevasta yhteenvedosta 14 artiklan mukaisesti, sellaisina kuin jäsenvaltiot ovat ne hyväksyneet, sekä luettelo niistä maista, joissa hakemus on jätetty.

B. YHTEENVETO TUOTTEEN OMINAISUUKSISTA

Hakijan on esitettävä 14 artiklan mukainen yhteenveto tuotteen ominaisuuksista.

Hakijan on lisäksi toimitettava kyseisestä eläinlääkkeestä yksi tai useampi näyte tai vedos myyntipakkauksesta ja tarvittaessa pakkausselosteesta.



C. ASIANTUNTIJALAUSSUNNOT

Asiantuntijalausunnot on 15 artiklan 2 ja 3 kohdan mukaisesti toimitettava kaikista hakemusaineistosta.

Asiantuntijalausunnon on sisällettävä kriittinen arviointi tämän direktiivin mukaisesti suoritetuista eri tarkastuksista ja/tai kokeista ja tuotava esiin kaikki arvioinnin kannalta merkitykselliset tiedot. Asiantuntijan on esitettävä lausuntonsa siitä, ovatko kyseisen lääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat takuut riittävät. Pelkkä tosiasioihin perustuva tiivistelmä ei riitä.

Kaikista tärkeistä tiedoista on esitettävä yhteenveto asiantuntijalausunnon liitteessä, jos mahdollista, taulukkomuotoisine tai graafisine liitteineen. Asiantuntijalausuntojen ja yhteenvetojen on sisällettävä tarkat viittaukset pääasiakirjojen sisältämiin tietoihin.

Jokaisen asiantuntijalausunnon on oltava pätevän ja kokeneen henkilön tekemä. Asiantuntijan on allekirjoitettava ja päivättävä se. Lausuntoon on liitettävä lyhyt kuvaus asiantuntijan pätevyydestä, koulutuksesta ja ammatillisesta kokemuksesta. Asiantuntijan ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

6 OSA

Immunologisten eläinlääkkeiden analyttiset (fysikaalis-kemialliset, biologiset tai mikrobiologiset) kokeet

Kaikkien analysointimenettelyjen on oltava sen hetken tieteen kehityksen tason mukaisia ja validoituja; validointitutkimusten tulokset on toimitettava.

Analysointimenettely tai -menettelyt on esitettävä riittävän tarkoin yksityiskohdin siten, että ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa; kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on esitettävä riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan liittää luonnos niistä. Laboratorioreagenssien kaavoja on täydennettävä tarvittaessa valmistustavalla. *Euroopan farmakopeaan* tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien analysointimenettelyjen osalta kuvaus voidaan korvata tarkalla viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

A. AINESOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

Ilmoitukset ja asiakirjat, jotka 12 artiklan 3 kohdan c alakohdan mukaisesti on liitettävä lupahakemukseen, on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

1. Laadullinen koostumus

Immunologisten eläinlääkkeiden kaikkien ainesosien 'laadullisella koostumuksella' tarkoitetaan:

- vaikuttavan aineen tai aineiden,
- lisäaineiden ainesosien,
- apuaineen ainesosien, niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien säilytysaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, väriaineet, mauste- ja aromiaineet, merkintäaineet, sekä
- eläimille annettavaksi tarkoitettujen lääkemuotojen sisältämien aineiden ainesosien nimeä tai kuvausta.

Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot pakkauksesta, mahdollisesti sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan.

2. Lääkkeiden sisältämien ainesosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisilla käsitteillä' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta 12 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

- *Euroopan farmakopeassa* tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien tuotteiden kyseisen monografian päänimitystä, joka on pakollinen kaikille tämäntyyppisille aineille, viittaamalla samalla asianomaiseen farmakopeaan,
- muiden tuotteiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä, johon voi liittyä toinen yleisnimi tai sen puuttuessa tarkka tieteellinen nimi; tuotteista, joilla ei ole yleisnimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvityksellä niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla yksityiskohdilla,
- väriaineiden osalta direktiivissä 78/25/ETY niille osoitettua E-tunnusta.

3. Määrällinen koostumus

Immunologisen eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden "määrällisen koostumuksen" antamiseksi on kyseisen lääkemuodon mukaisesti määriteltävä organismien määrä, pitoisuus tai paino erityisenä

▼B

proteiinina, kansainvälisten yksiköiden määrä (IU) tai jokaisen vaikuttavan aineen biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos- tai tilavuusyksikköä kohden sekä lisä- ja apuaineiden osien paino tai tilavuus ottaen huomioon B jaksossa esitetyt yksityiskohdat.

Jos kansainvälinen biologisen aktiivisuuden yksikkö on määritetty, on sitä käytettävä.

Biologisen aktiivisuuden yksiköt, joista ei ole julkaistua tietoa, on ilmoitettava siten, etteivät ne anna epäselvää tietoa aineen aktiivisuudesta esimerkiksi mainitsemalla immunologisen vaikutuksen, johon annoksen määrittelymenetelmä perustuu.

4. Farmaseuttinen tuotekehitys

Koostumuksen, ainesosien ja pakkauksen valinta on selvitettävä. Se on perusteltava farmaseuttisen tuotekehityksen tieteellisellä tiedolla. Tuotteen yliannostus valmistuksessa on ilmoitettava perusteluineen. Säilytysjärjestelmän teho on osoitettava.

B. KUVAAUS LOPPUTUOTTEEN VALMISTUSTAVASTA

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistustavasta on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan käytettyjen toimintojen luonteesta.

Tätä varten sen on sisällettävä ainakin:

- maininnat valmistuksen eri vaiheista (sisältäen puhdistusmenettelyt) niin, että voidaan arvioida valmistusmenetelmän toistettavuus ja lopputuotteeseen liittyvät vaarat tai haittavaikutukset, kuten mikrobiologinen kontaminaatio,
- keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuote-erien homogeenisuuden ja tasa-asteisuuden varmistamiseksi,
- maininta tuotteista, jotka voivat hävitä valmistuksen aikana,
- yksityiskohtainen kuvaus seoksen valmistamisesta ja maininta siihen käytettyjen tuotteiden määristä,
- maininta valmistusvaiheista, joissa näytteenotto on tapahtunut valmistuksen aikaisia kokeita varten.

C. LÄHTÖAINEIDEN TUOTANTO JA TARKASTUS

Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia immunologisen eläinlääkkeen tuotannossa käytettyjä ainesosia. Vaikuttavien aineiden viljelyyn käytettyjä ympäristöjä pidetään yhtenä lähtöaineena.

Jos on kysymys:

- vaikuttavasta aineesta, jota ei ole *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa
tai
- vaikuttavasta aineesta, joka on *Euroopan farmakopeassa* tai jäsenvaltion farmakopeassa ja valmistettu menetelmällä, josta jää mahdollisesti epäpuhtauksia, joita ei ole mainittu farmakopean monografiassa, ja joiden laadunvalvontaan monografia on siten riittämätön,

jonka valmistaa muu kuin hakija, voi viimeksi mainittu toteuttaa tarvittavat toimenpiteet, jotta vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa yksityiskohtaisen kuvauksen valmistusprosesseista, valmistuksen aikaisesta laadunvalvonnasta ja prosessien validoinnista suoraan toimivaltaisille viranomaisille. Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita ottaakseen lääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että hän varmistaa erien yhdenmukaisuuden ja ettei hän muuta valmistusprosessia tai vaatimuksia ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutoshakemusta tukevat asiakirjat ja ilmoitukset on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille.

Edellä 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaiseen markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen liitettyjen ilmoitusten ja asiakirjojen on sisällettävä erityisesti kokeiden tulokset, mukaan luettuna kaikkien käytettyjen ainesosien laadunvalvontaan liittyvien kokeiden tulokset. Tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

1. Farmakopeoissa mainitut lähtöaineet

Euroopan farmakopean monografioita sovelletaan kaikkiin siinä esitettyihin tuotteisiin.

Muiden tuotteiden suhteen jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta valmisteilta sen oman kansallisen farmakopean noudattamista.

▼B

Ainesosien, jotka täyttävät *Euroopan farmakopean* tai yhden jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävästi 12 artiklan 3 kohdan i alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyttisten menetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella kyseessä olevaan farmakopeaan.

Jos ainetta ei esitetä *Euroopan farmakopeassa* eikä kyseisen jäsenvaltion farmakopeassa, voidaan hyväksyä viittaus minkä tahansa kolmannen maan farmakopeaan. Tässä tapauksessa käytetty monografia on esitettävä tarvittaessa käännöksineen, josta hakija on vastuussa.

Väriaineiden on kaikissa tapauksissa täytettävä direktiivin 78/25/ETY vaatimukset.

Jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat tavanomaiset kokeet on ilmoitettava markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita käytetään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät tuon farmakopean laatuvaatimukset.

Tapauksissa, joissa *Euroopan farmakopean* tai jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografian sisältämät vaatimukset saattaisivat olla riittämättömät tuotteen laadun *varmistamiseksi*, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia tuotteen markkinoille saattamista koskevan luvan hakijalta soveltuvia vaatimuksia.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava tästä kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Valmisteen markkinoille saattamista koskevan luvan hakijan on *toimitettava* tuon farmakopean viranomaisille tiedot kyseisen monografian väitetyistä puutteista sekä sovelletut lisävaatimukset.

Jos lähtöainetta ei ole *Euroopan farmakopeassa* eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus *kolmansien* maiden farmakopeaan voidaan sallia; tässä tapauksessa hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja tarvittaessa myös monografian sisältämien analysointimenettelyjen validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen. Vaikuttavien aineiden osalta on pystyttävä esittämään, että monografia pystyy takaamaan niiden riittävän laadun.

2. Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa

2.1. *Biologista alkuperää olevat lähtöaineet*

Kuvaus on annettava monografian muodossa.

Aina kun on mahdollista, on rokotetuotannon perustuttava viljelyjärjestelmään ja perustettuihin solupankkeihin. Tuotettaessa seerumeja sisältäviä immunologisia eläinlääkkeitä on elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävien eläinten alkuperä, yleinen terveydentila ja immunologinen tila ilmoitettava; määriteltyjä lähtöaineseoksia on käytettävä.

Lähtöaineiden alkuperä ja tausta on esitettävä ja osoitettava asiakirjalla. Geeniteknologisesti valmistettujen lähtöaineiden osalta näiden tietojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, kuten kuvaus lähtösoluista tai -kannoista, ekspressiovektorin rakenne (nimi, alkuperä, replikonin toiminta, promootorin tehostaja ja muut säätelyelementit), tehokkaasti sijoitetun DNA:n tai RNA:n sekvenssin tarkastus, soluissa olevan plasmidivektorin oligonukleotidinen sekvenssi, kotransfektioon käytetty plasmidi, lisätyt tai poistetut geenit, lopullisen rakenteen biologiset ominaisuudet ja ekspressoidut geenit, kopioiden määrä ja geneettinen pysyvyys.

Viljelmäaineksille, mukaan lukien solupankit ja antiseerumin tuotantoon käytetty raakaseerumi, on tehtävä tunnistuskokeet, ja aineet on tutkittava vieraiden tekijöiden varalta.

Kaikista, missä tahansa valmistusprosessin vaiheessa käytetyistä biologista alkuperää olevista aineista on toimitettava tiedot. Tietojen on sisällettävä:

- yksityiskohtainen kuvaus lähtöaineiden alkuperästä,
- yksityiskohtainen kuvaus kaikista käytetyistä käsittelyistä, puhdistuksista ja inaktivaatioista, sekä käytettyjen prosessien validoinneista ja valmistuksen aikaisista tarkastuksista,
- yksityiskohtainen kuvaus kaikista kontaminaatiotutkimuksista, jotka suoritetaan jokaiselle tuote-erälle.

Jos vieraita tekijöitä havaitaan tai epäillään olevan, on kyseinen aine hylättävä, tai sitä on käytettävä erittäin poikkeuksellisissa tilanteissa vasta, kun tuotteen jatkokäsittely varmistaa niiden tuhoutumisen ja/tai inaktivaation.

Solupankkeja *käytettäessä* on solujen ominaisuuksien säilyminen muuttumattomana osoitettava ylimmällä tuotannossa käytetyllä siirrostustasolla.

▼B

Elävien heikennettyjen rokotteiden osalta on viljelmän heikennettyjen ominaisuuksien pysyvyys osoitettava.

Biologisista lähtöaineista tai reagensseista on tarvittaessa toimitettava toimivaltaisille viranomaisille näytteet tarkastuskokeita varten.

2.2. Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet

Kuvaus on annettava monografian muodossa käyttämällä seuraavia otsikoita:

- lähtöaineen nimi, joka täyttää A jakson 2 kohdan vaatimukset, ja mahdolliset kaupalliset tai tieteelliset synonyymit,
- lähtöaineen kuvaus, kirjoitettuna samanlaiseen muotoon kuin *Euroopan farmakopean* kuvauskohdassa on käytetty,
- lähtöaineen tehtävä,
- tunnistusmenetelmät,
- puhtaus on esitettävä suhteessa ennustettavissa olevien epäpuhtauksien kokonaismäärään, erityisesti sellaisten, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisten, jotka ottaen huomioon hakemuksen mukaisen lääkeyhdistelmän saattaisivat vaikuttaa epäedullisesti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyttisiä tuloksia; lähtöaineen jokaisen erän puhtauden osoittamiseksi suoritettavista kokeista on esitettävä lyhyt kuvaus,
- kaikki erityiset varotoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kesto-aika on annettava.

D. ERITYISTOIMENPITEET ELÄINTEN SPONGIFORMISTEN ENKEFALOPATIOIDEN SIIRTYMISEN ESTÄMISEKSI

Hakijan on osoitettava, että kyseistä eläinlääkettä valmistetaan Euroopan komission julkaisun ”Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä” niteessä 7 julkaiseman eläinlääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimista koskevien, tarvittaessa ajantasaisistettavien ohjeiden mukaisesti.

E. TUOTANNON AIKANA SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävien tietojen ja asiakirjojen on sisällettävä tiedot välituotteelle suoritetuista tarkastuksista, joiden tarkoituksena on valmistuksen ja lopputuotteen yhdenmukaisuuden varmistaminen.

Inaktivoituista ja detoksifoiduista rokotteista on inaktivaatio tai detoksifikaatio tutkittava jokaisen tuotantojakson aikana heti inaktivaatio- tai detoksifikaatio-prosessin jälkeen.

F. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan i ja j alakohdan sekä 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävien tietojen ja asiakirjojen on sisällettävä erityistiedot, jotka koskevat lopputuotteen tarkastuksia. Jos sopiva monografia on olemassa ja jos käytetään muita kuin *Euroopan farmakopean* monografiassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion kansallisen farmakopean monografiassa esitettyjä menetelmiä tai koerajoja, on pystyttävä todistamaan, että lopputuote täyttäisi tuon farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääke muodolle, jos tutkiminen suoritettaisiin niiden monografioiden mukaan. Markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa on luettelattava ne kokeet, jotka suoritetaan lopputuotteen jokaisen erän edustavasta näytteestä. Tiheys on ilmoitettava niistä kokeista, joita ei suoriteta jokaiselle erälle. Vapautamisrajat on osoitettava.

1. Lopputuotteen yleiset tunnusmerkit

Tiettyjen tuotteen yleisiä tunnusmerkkejä koskevien tarkastusten on sisällyttävä lopputuotteesta suoritettaviin kokeisiin, vaikka ne olisi suoritettu valmistuksen aikana.

Nämä tarkastukset koskevat mahdollisuuksien mukaan keskipainojen ja enimmäishajontojen määrittämistä, mekaanisia, fysikaalisia, kemiallisia tai mikrobiologisia kokeita ja fysikaalisia tunnusmerkkejä, kuten tiheys, pH ja taittumiskerroin. Hakijan on määriteltävä jokaisessa erityisessä tapauksessa jokaiselle näistä tunnusmerkeistä ominaisuudet, vaatimukset ja sopiva luotettavuusväli.

▼B

2. **Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen**

Kaikissa tapauksissa on lopputuotteen analysointimenetelmät esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti siten, että ne on helposti toistettavissa.

Vaikuttavan aineen (vaikuttavien aineiden) biologinen aktiivisuus on määritettävä joko tuotantoerän edustavasta näytteestä tai tietyistä yksittäisesti analysoidusta annosyksiköstä.

Tarvittaessa on suoritettava myös erityinen tunnistuskoe.

Tietyissä poikkeuksellisissa tapauksissa, joissa vaikuttavia aineita on suuri määrä tai hyvin vähäinen osuus, ja niiden määrittäminen edellyttäisi mutkasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen annostuksen määrittäminen lopputuotteesta jättää suorittamatta, sillä nimenomaisella edellytyksellä, että se tehdään valmistuksen väli tuotteille. Tätä poikkeusta ei saa laajentaa kyseisten aineiden luonnehtimiseen. Tätä yksinkertaistettua tekniikkaa on täydennettävä määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa, että immunologinen eläinlääke on valmistusohjeen mukainen sen jälkeen, kun se on saatettu markkinoille.

3. **Lisäaineen tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen**

Jos analysointimenetelmiä on käytettävissä, on lisäaineiden ainesosien määrä ja luonne lopputuotteessa varmistettava.

4. **Apuaineen ainesosien tunnistaminen ja vahvuuden määrittäminen**

Tarvittaessa apuaineelle tai apuaineille on suoritettava vähintään tunnistuskokeet.

Väriaineen tunnistamiseen esitetyn menetelmän on mahdollistettava sen varmistaminen, että ne mainitaan direktiivin 78/25/ETY liitteenä olevassa luettelossa.

Ylä- ja alarajakoe on pakollinen säilytysaineille; ylärajakoe on suoritettava myös kaikille muille apuaineen ainesosille, jotka voivat aiheuttaa haittavaikeutusten lisääntymistä.

5. **Turvallisuuskokeet**

Markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa esitettyjen tässä liitteessä olevan 7 osan mukaisesti tehtyjen kokeiden lisäksi on ilmoitettava myös turvallisuuskokeet. Näiden kokeiden on mieluiten oltava yliannostustutkimuksia, jotka suoritetaan ainakin yhdellä herkimmistä kohdelajeista käyttäen suurimman vaaran aiheuttavaa annostelureittiä.

6. **Steriliys- ja puhtauskokeet**

Tarpeelliset kokeet vieraiden tekijöiden tai muiden tuotteiden aiheuttaman kontaminaation esiintymättömyyden osoittamiseksi on suoritettava immunologisen eläinlääkkeen luonteen, valmistusmenetelmän ja -olosuhteiden mukaisesti.

7. **Inaktivaatio**

Mahdollisuuksien mukaan on suoritettava tutkimus lopullisessa pakkauksessa olevan tuotteen inaktivaation varmistamiseksi.

8. **Jäännöskosteus**

Jokainen kylmäkuivatun tuote-erän jäännöskosteus on tutkittava.

9. **Erien yhdenmukaisuus**

Jotta varmistetaan tuotteen samanlainen teho erästä toiseen ja sen vaatimustenmukaisuus, on suoritettava vaikuttavien aineiden pitoisuuskokeita joko pakkaamattomalle erälle tai lopputuote-erälle sopivalla luotettavuusvälillä *in vitro* ja *in vivo* menetelmillä, joissa on mukana asianmukaiset vertailutuotteet, jos sellaisia on käytettävissä; poikkeustapauksissa koe voidaan suorittaa valmistuksen välivaiheessa, niin myöhäisessä valmistusprosessin vaiheessa kuin mahdollista.

G. **SÄILYVYYSKOKEET**

Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan f ja i alakohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Suoritetuista tutkimuksista, joilla hakija perustelee esittämänsä kestoaikaa, on annettava kuvaus. Näiden tutkimusten on aina oltava reaaliaikatuksia; ne

▼B

on lisäksi suoritettava riittävästä määrästä eriä, jotka on tuotettu esitetyn prosessin mukaisesti ja tuotteista, jotka on säilytetty lopullisessa pakkauksessa (pakkauksissa); näihin tutkimuksiin sisältyvät biologiset ja fyysikaalis-kemialliset säilyvyyskokeet.

Päätelmien on sisällettävä analyysitulokset, jotka antavat perustelut esitetyle kestoajalle kaikissa suositelluissa säilytysolosuhteissa.

Rehussa annettavista tuotteista on annettava tarvittaessa tiedot tuotteen kestoajasta sekoituksen eri vaiheissa silloin, kun sekoitus tapahtuu käyttöohjeiden mukaisesti.

Jos lopputuotteen on oltava käyttövalmista ennen sen antamista, on käyttöohjeiden mukaisesti valmistetun tuotteen kesto aika mainittava. Ehdotettua kesto aikaa tukevat tiedot on toimitettava.

7 OSA

Turvallisuuskokeet

A. JOHDANTO

1. Turvallisuuskokeiden on tuotava esiin immunologisesta eläinlääkkeestä aiheutuvat mahdolliset vaarat, jotka voivat esiintyä ehdotetuissa käyttöolosuhteissa eläimillä; ne on arvioitava suhteessa lääkkeen mahdollisiin hyötyihin.

Silloin kun immunologiset eläinlääkkeet sisältävät eläviä organismeja, erityisesti sellaisia, joita rokotetut eläimet voisivat levittää, on samaan tai mihin tahansa muuhun mahdollisesti altistuviin lajeihin kuuluviin rokottamattomiin eläimiin kohdistuva mahdollinen vaara arvioitava.

2. Tiedot ja asiakirjat, jotka 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaan on liitettävä markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen, on toimitettava B jaksossa olevien vaatimusten mukaisesti.
3. Jäsenvaltioiden on varmistettava, että laboratoriokokeet suoritetaan direktiiveissä 87/18/ETY ja 88/320/ETY säädettyjen hyvien laboratoriokäytännön periaatteiden mukaisesti.

B. YLEISET VAATIMUKSET

1. Turvallisuuskokeet on suoritettava kohdelajilla.
2. Käytettävän annoksen on vastattava käytettäväksi suositeltua määrää ja sisällettävä suurin pitoisuus tai vahvuus, josta hakemus jätetään.
3. Turvallisuuskokeisiin käytettävä näyte on otettava erästä tai eristä, jotka on tuotettu markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa esitetyn valmistusprosessin mukaisesti.

C. LABORATORIOKOKKEET

1. **Kerta-annoksen turvallisuus**

Immunologinen eläinlääke on annettava suositeltuna annoksena ja jokaista suositeltua annostelureittiä käyttäen jokaiselle eläinlajille ja -ryhmälle, jolle se on tarkoitettu käytettäväksi. Eläimiä on seurattava, ja niistä on tutkittava paikallisen ja systeemisen reaktioiden merkkejä. Tarvittaessa näiden tutkimusten on sisällettävä injektio kohdan yksityiskohtaiset makroskooppiset ja mikroskooppiset kuolemanjälkeiset tutkimukset. Muut puolueettomat arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja mittausten suorittaminen, on kirjattava.

Eläimiä on seurattava ja tutkittava, kunnes reaktioita ei enää ole odotettavissa, mutta seuranta- ja tutkimusjakson on kaikissa tapauksissa oltava ainakin 14 annon jälkeistä päivää.

2. **Kertayliannoksen turvallisuus**

Yliannos immunologista eläinlääkettä on annettava jokaista suositeltua annostelureittiä kohdelajin herkimpiä ryhmiä edustaville eläimille. Eläimiä on seurattava, ja niistä on tutkittava paikallisten ja yleisten reaktioiden merkkejä. Muut puolueettomat arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja mittausten suorittaminen, on kirjattava.

Eläimiä on seurattava ja tutkittava ainakin 14 annon jälkeistä päivää.

3. **Toistetun annoksen turvallisuus**

Toistettua yksittäisannostelua voidaan edellyttää tällaisen annon aiheuttamien mahdollisten haittavaikutusten selvittämiseksi. Nämä kokeet on

▼B

suoritettava kohdelajin herkimmillä ryhmillä käyttäen suositeltua annostelureittiä.

Eläimiä on seurattava ja niistä on tutkittava ainakin 14 viimeisen annon jälkeistä päivää paikallisten ja yleisten reaktioiden merkkejä. Muut puolueettomat arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja mittausten suorittaminen, on kirjattava.

4. Lisääntymistoimintojen tutkiminen

Lisääntymistoimintojen tutkimista on harkittava silloin, kun tiedot viittaavat siihen, että lähtöaine, josta tuote on johdettu, voi olla mahdollinen vaaratekijä. Urosten sekä tiineiden ja muiden kuin tiineiden naaraiden lisääntymiskyky on tutkittava suositellulla annoksella ja suositeltuja annostelureittejä käyttäen. Lisäksi haitalliset vaikutukset jälkeläisiin sekä teratogeeniset ja tiineyden keskeytymisen aiheuttavat vaikutukset on tutkittava.

Tämä tutkimus voi muodostaa osan 1 kohdassa esitetyistä turvallisuuskokeista.

5. Immunologisten toimintojen tutkiminen

Silloin kun immunologinen eläinlääke saattaa vaikuttaa haitallisesti rokotetun eläimen tai sen jälkeläisen immuunivasteeseen, on sopivat kokeet immunologisista toiminnoista suoritettava.

6. Erityisvaatimukset eläville rokotteille

6.1. Rokotekannan leviäminen

Rokotekannan leviäminen rokotetuista kohde-eläimistä rokottamattomiin on tutkittava käyttäen suositeltua annostelureittiä, joka todennäköisimmin johtaa leviämiseen. Lisäksi voi olla tarpeen tutkia leviämistä eläimiin, joille lääke ei ole tarkoitettu, mutta jotka voisivat olla herkkiä elävälle rokotekannalle.

6.2. Jakaantuminen rokotetussa eläimessä

Ulosteista, virtsasta, maidosta, nenä- ja muista eritteistä on tutkittava organismin esiintyminen. Lisäksi tutkimuksia saatetaan tarvita rokotekannan jakaantumisesta ruumiissa kiinnittäen erityistä huomiota paikkoihin, joissa organismin replikaatio on taipuvainen tapahtumaan. Tutkimukset on suoritettava tunnettuihin zoonoottisiin sairauksiin elintarvikkeita tuottavilla eläimillä käytettävistä elävistä rokotteista.

6.3. Heikennettyjen rokotteiden muuntuminen virulenteiksi

Virulentiksi muuntuminen on tutkittava käyttäen siirrostustason ainetta, joka on vähiten heikennetty lähtöviljelmäaineksen ja lopputuotteen välillä. Alkuperäinen rokottaminen on suoritettava käyttämällä sitä suositeltua annostelureittiä, joka todennäköisimmin johtaa virulentiksi muuntumiseen. Ainakin viisi perättäistä siirrostusta on suoritettava kohdelajin kautta; jos tämä ei ole teknisesti mahdollista johtuen organismin kyvyttömyydestä replikoida riittävästi, on niin monta siirrostusta kuin mahdollista suoritettava kohdelajilla. Tarvittaessa voidaan *in vivo* siirrostusten välillä suorittaa organismin lisääntyminen *in vitro*. Siirrostukset on suoritettava käyttäen sitä annostelureittiä, joka todennäköisimmin johtaa virulentiksi muuntumiseen.

6.4. Rokotekannan biologiset ominaisuudet

Muut kokeet voivat olla tarpeen käytettävän rokotekannan mahdollisten sisäisten biologisten ominaisuuksien (esim. neurotropismi) määrittämiseksi niin tarkasti kuin mahdollista.

6.5. Kantojen rekombinaatio tai genomien uudelleenjärjestely

Rekombinaation tai genomien uudelleenjärjestelyn mahdollisuutta kenttä- tai muiden kantojen kanssa on tarkasteltava.

7. Jäämien tutkiminen

Immunologisista eläinlääkkeistä ei yleensä ole tarpeen suorittaa jäämätutkimuksia. Jos lisäaineita ja/tai säilytysaineita kuitenkin käytetään immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa, on elintarvikkeisiin mahdollisesti jäävän jäämän mahdollisuus otettava tarkasteltavaksi. Tällaisten jäämien vaikutukset on tarvittaessa tutkittava. Lisäksi zoonoottisiin sairauksiin tarkoitetuilta eläviltä rokotteilta voidaan tarvita jäämien määrittämistä rokotuspaikasta, 6.2 kohdassa esitettyjen tutkimusten lisäksi.

Varoaika on ehdotettava, ja sen riittävyyttä on tarkasteltava suhteessa mahdollisesti suoritettuihin jäämätutkimuksiin.

▼B

8. **Yhteisvaikutukset**

Kaikki tunnetut yhteisvaikutukset muiden tuotteiden kanssa on ilmoitettava.

D. **KENTTÄTUTKIMUKSET**

Jollei muu ole perusteltua, on laboratoriotutkimusten tuloksia täydennettävä kenttätutkimuksista saaduilla vahvistavilla tiedoilla.

E. **EKOTOKSISUUS**

Immunologisen eläinlääkkeen ekotoksisuustutkimuksen tarkoituksena on arvioida mahdolliset haitalliset vaikutukset, jotka tuotteen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa mahdolliset varoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeen tällaisten vaarojen vähentämiseksi.

Ekotoksisuuden arviointi on pakollinen kaikille muille eläinlääkettä koskeville markkinoille saattamista koskeville lupahakemuksille paitsi 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti jätetyille hakemuksille.

Tämä arviointi on tavallisesti suoritettava kahdessa vaiheessa.

Ensimmäinen vaihe on suoritettava kaikissa tapauksissa. Tutkijan on arvioitava tuotteen, sen vaikuttavien aineiden tai niiden metaboliittien ympäristöä altistavan mahdollinen laajuus, ottaen huomioon:

- kohdelajit, ja ehdotettu käyttötapa (esimerkiksi eläinten ryhmäkohtainen tai yksilökohtainen lääkintä),
- annostelutapa, erityisesti se mahdollisuus, että tuote pääsee suoraan ekosysteemeihin,
- hoidettujen eläinten ympäristöön mahdollisesti erittämä tuote, sen vaikuttavat aineet tai niiden metaboliitit ja niiden pysyvyys eritteissä,
- jätteiden tai käyttämättömien tuotteiden hävittäminen.

Jos ensimmäisen vaiheen johtopäätöksistä ilmenee, että tuotteella saattaa olla ympäristöä altistava vaikutus, tulee hakijan edetä toiseen vaiheeseen, jonka aikana hän arvioi tuotteen mahdollisen ekotoksisuuden. Hänen on tutkittava tuotteen ympäristöä altistavaa määrää ja kestoja sekä tässä direktiivissä edellytettyjen muiden kokeiden ja tutkimusten tiedot sen fysikaalisista/kemiallisista, farmakologisista ja/tai toksikologisista ominaisuuksista. Jos on tarpeen, tuotteen vaikutuksista on tehtävä lisätutkimuksia (maa, vesi, ilma, vesistöt, organismit, joille lääke ei ole tarkoitettu).

Nämä lisätutkimukset, jotka tapauksesta riippuen, kohdistuvat immunologisiin eläinlääkkeisiin ja/tai vaikuttaviin aineisiin ja/tai aineenvaihdunnan eritteisiin on suoritettava direktiivin 67/548/ETY liitteessä V vahvistettujen menetelmien mukaisesti, tai jos nämä menetelmät eivät riittävästi kata tutkimuksen loppupistettä, muiden kansainvälisesti tunnustettujen menetelmien mukaisesti. Kokeiden määrä ja tyypit sekä niiden arviointiperusteet riippuvat tieteellisen tietämyksen tilasta hakemusaineiston jättämishetkellä.

8 OSA

Tehoa koskevat kokeetA. **JOHDANTO**

1. Tässä osassa esitettyjen kokeiden tarkoituksena on osoittaa ja vahvistaa immunologisen eläinlääkkeen teho. Markkinoille saattamista koskevan lupahakemuksen sisältämien erityisten kokeiden tulosten on tuettava kaikkia hakijan esittämiä väittämiä lääkkeen ominaisuuksista, vaikutuksista ja käytöstä.
2. Markkinoille saattamista koskevaan lupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ja 13 artiklan 1 kohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava jäljempänä olevien säännösten mukaisesti.
3. Kaikki eläinlääketieteelliset kliiniset kokeet on suoritettava harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti. Se on kirjattava ennen kokeiden aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alaisista, ja se on otettava huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeiden suorittamisen aikana.

Ennakolta vahvistetut järjestelmälliset kirjalliset menettelyt vaaditaan kliinisten kokeiden järjestelyltä, suorittamiselta, tietojen keruulta, asiakirjoilta ja varmentamiselta.

4. Ennen kokeiden alkua niissä käytettävien eläinten omistajan on annettava kirjallinen suostumuksensa, joka on osoitettava asiakirjalla. Eläimen omistajalle on ilmoitettava kirjallisesti erityisesti kokeeseen osallistumisen

▼B

mahdollisista seurauksista, hoidetun eläimen lopettamistavasta tai sen käyttämisestä elintarvikkeiden tuottamiseen. Jäljennös tästä ilmoituksesta, jonka eläimen omistaja on varmentanut nimikirjoituksellaan ja päivännyt, on liitettävä koetta koskeviin asiakirjoihin.

5. Jollei koetta suoriteta sokkokokeena, sovelletaan 58, 59 ja 60 artiklan eläinlääkkeiden merkitsemistä koskevia säännöksiä myös eläinlääketieteellisissä kliinisissä kokeissa käytettäviksi tarkoitettujen formulaatioiden merkitsemisessä. Kaikissa tapauksissa on merkinnän ”Ainoastaan eläinlääketieteellisessä kliinisessä kokeessa käytettäväksi” oltava etiketissä selvästi ja pysyvästi.

B. YLEISET VAATIMUKSET

1. Rokotekannan valinta on perusteltava epizootisten tietojen pohjalta.
2. Laboratoriossa suoritettujen tehoa koskevien kokeiden on oltava vertailevia tutkimuksia, joihin sisältyy hoitamattomia vertailueläimiä.

Yleensä käyttöoloissa suoritettavat kokeet, joihin sisältyvät hoitamattomat vertailueläimet, ilmoitetaan laboratoriokokeiden tueksi.

Kaikki kokeet on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne ovat toistettavissa toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä suoritettavissa tarkastustutkimuksissa. Tutkijan on osoitettava kaikkien asiaan liittyvien menetelmien validiteetti. Kaikki tulokset on esitettävä niin tarkasti kuin mahdollista.

Kaikki saadut tulokset, olivatpa ne suotuisia tai kielteisiä, on ilmoitettava.

3. Immunologisen eläinlääkkeen teho on osoitettava jokaisen rokotettavan kohdelajin jokaista ryhmää varten, käyttäen jokaista suositeltua annosteluei-
tiä ja -tapaa. Luonnollisten ja emästä saatujen vasta-aineiden vaikutus rokotteen tehoon on arvioitava riittävästi. Kokeista saatujen tietojen on tuettava väitteitä suojauksen alkamisesta ja kestosta.
4. Multivalenttien ja yhdistelmämuotoisten immunologisten eläinlääkkeiden jokaisen ainesosan teho on osoitettava. Jos lääke suositellaan annettavaksi toisen eläinlääkkeen kanssa yhdistelmänä tai yhtäaikaisesti, on niiden yhteensopivuus osoitettava.
5. Aina kun lääke on osa hakijan suosittamaa rokotusohjelmaa, käynnistystai tehostevaikutus tai tuotteen osuus koko ohjelman tehoon on osoitettava.
6. Käytettävän annoksen on oltava se määrä tuotetta, jota tullaan suosittamaan käytettäväksi ja joka sisältää alhaisimman pitoisuuden tai aktiivisuuden, josta hakemus jätetään.
7. Tehon osoittamista koskeviin kokeisiin käytettävät näytteet on otettava tuotteiden erästä tai eristä, jotka on tuotettu markkinoille saattamista koskevassa lupahakemuksessa esitetyn valmistusprosessin mukaisesti.
8. Eläimille diagnostisista syistä annettavista immunologisista eläinlääkkeistä on hakijan ilmoitettava, kuinka tuotteen aiheuttamat reaktiot on tarkoitus tulkita.

C. LABORATORIOKOKKEET

1. Periaatteessa lääkkeen teho on osoitettava tarkasti määritellyissä laboratorio-olosuhteissa suorittamalla altistus sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohdelajille suositelluissa käyttöolosuhteissa. Jos mahdollista, on altistusolosuhteiden jäljiteltävä tulehduksen luonnollisia olosuhteita, esimerkiksi altistavan organismin määrän ja altistuksen annostelureitin suhteen.
2. Jos mahdollista, immuunimekanismi (soluvälitteinen/humoraalinen, paikallinen/yleinen, immunoglobuliinien luokat), joka käynnistyy sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimille suositeltua annostelureittiä käyttäen, on määritettävä ja osoitettava asiakirjalla.

D. KENTTÄTUTKIMUKSET

1. Jollei muu ole perusteltua, on laboratoriotutkimusten tuloksia täydennettävä kenttätutkimuksista saaduilla tiedoilla.
2. Jos laboratoriokokeilla ei saada tuotteen tehoa osoitetuksi, voi pelkkien kenttäkokeiden suorittaminen olla hyväksyttävää.



9 OSA

Tiedot ja asiakirjat immunologisten eläinlääkkeiden turvallisuus- ja tehokkeista

A. JOHDANTO

Kuten kaikessa tieteellisessä työssä, on turvallisuus- ja tehokkeita koskevan hakemusaineiston sisällettävä johdanto, joka määrittelee aiheen ja osoittaa tutkimukset, jotka on suoritettu 7 ja 8 osaa noudattaen, sekä yhteenveto julkaisuviitteinen. Minkä tahansa 7 ja 8 osassa luetellun tarkastuksen tai kokeen poisjättäminen on ilmoitettava ja perusteltava.

B. LABORATORIOKOKKEET

Seuraavat tiedot on toimitettava kaikista kokeista:

1. yhteenveto;
2. tutkimukset suorittaneen laitoksen nimi;
3. yksityiskohtainen koesuunnitelma, jossa esitetään menetelmät, käytetyt laitteet ja materiaali, eläinten laji, rotu tai kanta, luokka, alkuperä, tunnisteet ja määrä, niiden majoitus- ja ruokintaolosuhteet, joista ilmoitetaan muun muassa, olivatko ne vapaita erityisistä taudinaiheuttajista ja/tai erityisistä vasta-aineista, rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden määrä, annos, annostelureitti, -ohjelma ja -päivämäärät, kuvaus käytetyistä tilastollisista menetelmistä;
4. saivatko vertailueläimet *plaseboa* vai eivät;
5. kaikki saadut yleiset ja yksilökohtaiset tulokset (keskiarvoineen ja keskihajontoineen), olivatpa ne suotuisia tai kielteisiä. Tiedot on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta tulokset voidaan arvioida kriittisesti riippumatta kirjoittajan niistä esittämistä tulkinnoista. Käsittelemättömät tiedot on esitettävä taulukon muodossa. Selityksenä ja valaisevana esimerkkinä voidaan tuloksiin liittää esimerkiksi jäljennöksiä kirjauksista, mikrovalokuvia;
6. havaittujen epätoivottujen vaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
7. lukumäärä eläimistä, joiden osalta kokeet keskeytettiin ja syyt keskeyttämisille;
8. tulosten tilastollinen analyysi silloin, kun tutkimusohjelma sitä edellyttää, ja tulosten vaihtelu;
9. mahdollisen keskeyttävän sairauden esiintyminen ja kulku;
10. yksityiskohdat kaikista muista kuin tutkittavasta lääkkeestä, joita annettiin kokeen aikana;
11. saatujen tulosten puolueeton tarkastelu, joka johtaa lääkkeen turvallisuutta ja tehoa koskeviin päätelmiin.

C. KENTTÄTUTKIMUKSET

Kenttätutkimuksia koskevien ilmoitusten on oltava riittävän yksityiskohtaisia, jotta puolueettomat päätelmät voidaan tehdä. Niiden on sisällettävä seuraavat tiedot:

1. yhteenveto;
2. vastuullisen tutkijan nimi, osoite, toimi ja pätevyys;
3. annon tapahtumapaikka ja -aika; eläimen tai eläinten omistajan nimi ja osoite;
4. yksityiskohdat tutkimussuunnitelmasta, jossa annetaan kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaalista, annostelureitti, annosteluohjelma, annos, eläinryhmät, havainnoinnin kesto, serologinen vaste ja muut annon jälkeen eläimillä suoritettut analyysit;
5. saivatko vertailueläimet *plaseboa* vai eivät;
6. hoidettujen ja vertailueläinten tunnisteet (ryhmäkohtainen tai yksilökohtainen, kuten tarkoituksenmukaista), kuten laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli, fysiologinen tila;
7. lyhyt kuvaus kasvatus- ja ruokintatavasta, ilmoittaen rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden tyypit ja määrät;
8. kaikki tiedot kliinisistä havainnoista, suorituksista ja tuloksista (yhdessä keskiarvojen ja keskihajontojen kanssa); yksilökohtaiset tiedot on ilmoitettava silloin, kun tarkastukset ja mittaukset on suoritettu yksilöillä;
9. kaikki kliiniset havainnot ja tutkimusten tulokset, olivatpa ne suotuisia tai epäsuotuisia, yhdessä täydellisen ilmoituksen kanssa lääkkeen arvioimiseksi tarvittavista kliinisistä havainnoista ja puolueettomien aktiivisuuskokeiden

▼B

tuloksista; käytetyt menetelmät on osoitettava ja tuloksissa olevien vaihtelujen merkitys selitettävä;

10. vaikutus eläinten suorituksiin (esim. muninta, maidontuotanto, lisääntymiskyky);
11. lukumäärä niistä eläimistä, joiden osalta kokeet keskeytettiin ja syyt keskeyttämisille;
12. havaittujen epätoivottujen vaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
13. mahdollisen keskeyttävän sairauden esiintyminen ja kulku;
14. kaikki yksityiskohdat muista kuin tutkittavista lääkkeistä, joita on annettu joko ennen tai yhtäaikaaisesti tutkittavan tuotteen kanssa tai havainnointijakson aikana; yksityiskohdat mahdollisesti havaituista yhteisvaikutuksista;
15. saatujen tulosten puolueeton tarkastelu, joka johtaa päätelmiin lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

D. YLEISET PÄÄTELMÄT

Yleiset päätelmät on annettava 7 ja 8 osan mukaisesti suoritettujen tarkastusten ja kokeiden kaikista tuloksista. Niiden on sisällettävä kaikkien saatujen tulosten puolueeton tarkastelu ja johtaa päätelmiin immunologisen eläinlääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

E. VIITTAUKSET JULKAISUIHIN

Viitteet julkaisuihin, joita on lainattu A jaksossa mainitussa yhteenvedossa, on lueteltava yksityiskohtaisesti.

*LIITE II*

A OSA

**Kumotut direktiivit ja niiden muutokset
(96 artiklassa tarkoitettut)**

Neuvoston direktiivi 81/851/ETY (EYVL L 317, 6.11.1981, s. 1)
 Neuvoston direktiivi 90/676/ETY (EYVL L 373, 31.12.1990, s. 15)
 Neuvoston direktiivi 90/677/ETY (EYVL L 373, 31.12.1990, s. 26)
 Neuvoston direktiivi 92/74/ETY (EYVL L 297, 13.10.1992, s. 12)
 Neuvoston direktiivi 93/40/ETY (EYVL L 214, 24.8.1993, s. 31)
 Komission direktiivi 2000/37/EY (EYVL L 139, 10.6.2000, s. 25)
 Neuvoston direktiivi 81/852/ETY (EYVL L 317, 6.11.1981, s. 16)
 Neuvoston direktiivi 87/20/ETY (EYVL L 15, 17.1.1987, s. 34)
 Neuvoston direktiivi 92/18/ETY (EYVL L 97, 10.4.1992, s. 1)
 Neuvoston direktiivi 93/40/ETY
 Komission direktiivi 1999/104/EY (EYVL L 3, 6.1.2000, s. 18)

B OSA

**Kansallisen lainsäädännön osaksi saattamisen määräajat
(96 artiklassa tarkoitettut)**

Direktiivi	Määräaika
81/851/ETY	9 päivä lokakuuta 1983
81/852/ETY	9 päivä lokakuuta 1983
87/20/ETY	1 päivä heinäkuuta 1987
90/676/ETY	1 päivä tammikuuta 1992
90/677/ETY	20 päivä maaliskuuta 1993
92/18/ETY	1 päivä huhtikuuta 1993
92/74/ETY	31 päivä joulukuuta 1993
93/40/ETY	1 päivä tammikuuta 1995
	1 päivä tammikuuta 1998 (1 artiklan 7 kohta)
1999/104/EY	1 päivä tammikuuta 2000
2000/37/EY	5 päivä joulukuuta 2001

LIITE III

VASTAAVUUSTAUUKKO

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
1 artiklan 1 ja 2 alakohta	1 artiklan 1 ja 2 alakohta	1 artiklan 1 kohta			
1 artiklan 3 alakohta		1 artiklan 2 kohdan toinen luettelukohta			
1 artiklan 4 alakohta	1 artiklan 3 alakohta	1 artiklan 1 kohta			
1 artiklan 5 ja 6 alakohta		1 artiklan 2 kohdan kolmas ja neljäs luettelukohta			
1 artiklan 7 alakohta				1 artiklan 2 kohta	
1 artiklan 8 alakohta					1 artikla
1 artiklan 9 alakohta		5 artiklan 3 kohdan 8 alakohta			
1 artiklan 10–16 alakohta		42 b artiklan 1 alakohta			
1 artiklan 17 alakohta		50 a artiklan 1 kohdan 2 alakohta			
1 artiklan 18 alakohta		16 artiklan 1 kohta			
1 artiklan 19 alakohta		18 artiklan 1 kohta alaviite			
2 artikla		2 artiklan 1 kohta			
3 artiklan 1 alakohdan 1 alakohta		2 artiklan 2 kohdan 1 luettelukohta			
3 artiklan 1 alakohdan 2 alakohta		2 artiklan 3 kohta			
3 artiklan 2 kohta				1 artiklan 3 kohta	

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
3 artiklan 3 ja 4 alakohta	1 artiklan 4 ja 5 alakohta ja 2 artiklan 3 kohta	1 artiklan 1 kohta			
3 artiklan 5 alakohta		2 artiklan 2 kohdan 3 luettelumaakohta			
3 artiklan 6 alakohta		1 artiklan 4 kohta		1 artiklan 4 kohta	
4 artikla 1 kohta					
4 artiklan 2 kohta		3 artikla			
5 artikla		4 artiklan 1 kohdan 1 alakohta			
6 artikla		4 artiklan 2 kohdan 1 alakohta			
7 artikla		4 artiklan 1 kohdan 2 alakohta			
8 artikla		4 artiklan 1 kohdan 3 alakohta			
9 artikla		4 artiklan 3 kohdan 1 alakohta			
10 artiklan 1 kohta ja 2 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta		4 artiklan 4 kohdan 1 ja 2 alakohta			
10 artiklan 2 kohdan kolmas alakohta					2 artiklan 1 kohdan 2 alakohta
11 artikla		4 artiklan 4 kohdan 3 alakohta			
12 artiklan 1 kohta		5 artiklan 1 kohta			
12 artiklan 2 kohta		5 artiklan 2 kohta			

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
12 artiklan 3 kohdan a–i alakohta		5 artiklan 3 kohdan 1–9 alakohta	1 artiklan 1 alakohta		
12 artiklan 3 kohdan j alakohta		5 artiklan 3 kohdan 10 alakohdan 1 alakohta			
12 artiklan 3 kohdan k–n alakohdat		5 artiklan 3 kohdan 11–14 alakohta			
13 artiklan 1 kohta		5 artiklan 3 kohdan 10 alakohdan 2 alakohta			
13 artiklan 2 kohta			1 artiklan 2 kohta		
14 artikla		5 a artikla			
15 artiklan 1 kohta		6 artikla			
15 artiklan 2 ja 3 kohta		7 artikla			
16 artikla					6 artikla
17 artiklan 1 kohta					7 artiklan 1 kohta
17 artiklan 2 kohta					7 artiklan 3 kohta
17 artiklan 3 kohta					4 artiklan 2 kohta
18 artikla					8 artikla
19 artikla					9 artikla
20 artikla, ensimmäinen kohta					2 artiklan 3 kohta
20 artikla, toinen kohta					9 artikla
21 artikla		8 artikla			
22 artikla		8 a artikla			

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
23 artikla		9 artikla			
24 artikla		10 artikla			
25 artikla		5 b artikla			
26 artiklan 1 ja 2 kohta		12 artikla			
26 artiklan 3 kohta		15 artiklan 2 kohta			
27 artiklan 1 kohta		14 artiklan 1 kohdan 1 alakohhta			
27 artiklan 2 kohta		14 artiklan 1 kohdan 2 alakohhta			
27 artiklan 3 kohta		14 artiklan 2 kohta			
27 artiklan 4 ja 5 kohta		14 artiklan 3 ja 4 kohta			
28 artikla		15 artiklan 1 kohta			
29 artikla		13 artikla			
30 artikla		11 artikla			
31 artiklan 1 kohta		16 artiklan 1 kohta			
31 artiklan 2 kohta		16 artiklan 2 kohta	2 artikla		
31 artiklan 3 kohta		16 artiklan 3 kohta			
32 artiklan 1 kohta		17 artiklan 3 kohta			
32 artiklan 2 kohta		17 artiklan 1 kohta			
32 artiklan 3 kohta		17 artiklan 2 kohta			
32 artiklan 4 kohta		17 artiklan 4 kohta			

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
33 artikla		18 artikla			
34 artikla		19 artikla			
35 artikla		20 artikla			
36 artikla		21 artikla			
37 artikla		22 artiklan 1 kohta			
38 artikla		22 artiklan 2, 3 ja 4 kohta			
39 artikla		23 artikla			
40 artikla		23 a artikla			
41 artikla		23 b artikla			
42 artikla		23 c artikla			
43 artikla		22 artiklan 5 kohta			
44 artikla		24 artikla			
45 artikla		25 artikla			
46 artikla		26 artikla			
47 artikla		28 artiklan 1 kohta			
48 artikla		28 artiklan 2 kohta			
49 artikla		28 artiklan 3 kohta			
50 artikla		27 artikla			
51 artikla		27 a artikla			
52 artikla		29 artikla			

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
53 artikla		31 artikla			
54 artikla		32 artikla			
55 artiklan 1 kohta		30 artiklan 1 kohdan 1 ja 2 alakohta			
55 artiklan 2 kohta		30 artiklan 1 kohdan 3 alakohta			
55 artiklan 3 kohta		30 artiklan 2 kohta			
56 artikla		33 artikla			
57 artikla					3 artikla
58 artiklan 1–3 kohta		43 artikla			
58 artiklan 4 kohta		47 artikla			
59 artiklan 1 kohta		44 artikla			
59 artiklan 2 kohta		45 artikla			
59 artiklan 3 kohta		47 artikla			
60 artikla		46 artikla			
61 artiklan 1 kohta		48 artiklan 1 kohta			
61 artiklan 2 kohta		48 artiklan 2 kohta			
61 artiklan 3 kohta		48 artiklan 3 kohta			
62 artikla		49 artiklan 1 kohta			
63 artikla		50 artikla			
64 artiklan 1 kohta					2 artiklan 2 kohta

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
64 artiklan 2 kohta					7 artiklan 2 kohta
65 artiklan 1 kohta		50 a artiklan 1 kohdan 1 ja 3 alakohta			
65 artiklan 2, 3 ja 4 kohta		50 a artiklan 2, 3 ja 4 kohta			
66 artikla		50 b artikla			
67 artikla		4 artiklan 3 kohdan 3 alakohta			
68 artikla		1 artiklan 5 kohta			
69 artikla		50 c artikla			
70 artikla		4 artiklan 5 kohta			
71 artikla				4 artikla	
72 artikla		42 e artikla			
73 artikla		42 a artikla			
74 artikla		42 c artikla			
75 artikla		42 d artikla			
76 artikla		42 f artikla			
77 artiklan 1 kohta		42 g artikla			
77 artiklan 2 kohta		42 b artiklan 2 alakohta			
78 artikla		42 h artikla			
79 artikla		42 i artikla			
80 artiklan 1 kohta		34 artiklan 1 ja 2 kohta			

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
80 artiklan 2 kohta				3 artiklan 1 kohta	
80 artiklan 3 kohta		34 artiklan 3 kohta			
81 artiklan 1 kohta		35 artikla			
81 artiklan 2 kohta				3 artiklan 2 kohta	
82 artikla				3 artiklan 3 kohta	
83 artikla		36 artikla			
84 artikla		37 artikla			
85 artikla		38 artikla			
86 artikla					4 artiklan 1 kohta
87 artikla		38 a artikla			
88 artikla			2 a artikla		
89 artikla		42 j artikla	2 b artikla		
90 artikla		39 artikla			
91 artikla		42 artikla			
92 artikla					5 artikla
93 artikla		24 a artikla			
94 artikla		40 ja 41 artikla, 49 artiklan 2 alakohhta			
95 artikla		4 artiklan 2 kohdan 2 alakohhta			
96 artikla	—	—	—	—	—

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
97 artikla	—	—	—	—	—
98 artikla	—	—	—	—	—
liite I			liite		
liite II	—	—	—	—	—
liite III	—	—	—	—	—