

Käesolev dokument on vaid dokumenteerimisvahend ja institutsioonid ei vastuta selle sisu eest

► **B** EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV 2001/82/EÜ,
6. november 2001,
veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta
(EÜT L 311, 28.11.2001, lk 1)

Muudetud:

		Euroopa Liidu Teataja		
		nr	lehekülg	kuupäev
► <u>M1</u>	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2004/28/EÜ, 31. märts 2004	L 136	58	30.4.2004
► <u>M2</u>	Komisjoni direktiiv 2009/9/EÜ, 10. veebruar 2009	L 44	10	14.2.2009
► <u>M3</u>	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 470/2009, 6. mai 2009	L 152	11	16.6.2009
► <u>M4</u>	Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiiv 2009/53/EÜ, 18. juuni 2009	L 168	33	30.6.2009
► <u>M5</u>	Euroopa Parlamendi ja nõukogu määrus (EÜ) nr 596/2009, 18. juuni 2009	L 188	14	18.7.2009



**EUROOPA PARLAMENDI JA NÕUKOGU DIREKTIIV
2001/82/EÜ,**

6. november 2001,

veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta

EUROOPA PARLAMENT JA EUROOPA LIIDU NÕUKOGU,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut, eriti selle artiklit 95,

võttes arvesse komisjoni ettepanekut,

võttes arvesse majandus- ja sotsiaalkomitee arvamust, ⁽¹⁾

toimides asutamislepingu artiklis 251 sätestatud korras ⁽²⁾

ning arvestades järgmist:

- (1) Sageli ja olulisel määral on muudetud nõukogu 28. septembri 1981. aasta direktiivi 81/851/EMÜ veterinaarravimeid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta, ⁽³⁾ nõukogu 28. septembri 1981. aasta direktiivi 81/852/EMÜ ravimite kontrolliga seotud analüütilisi, farmakoloogilis-toksikoloogilisi ja kliinilisi standardeid ning protokolle käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta, ⁽⁴⁾ nõukogu 13. detsembri 1990. aasta direktiivi 90/677/EMÜ, millega laiendatakse direktiivi 81/851/EMÜ (veterinaarravimeid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta) reguleerimisala ja nähakse ette immunoloogilisi veterinaarravimeid käsitlevad lisasätted ⁽⁵⁾ ning nõukogu 22. septembri 1992. aasta direktiivi 92/74/EMÜ, millega laiendatakse direktiivi 81/851/EMÜ (veterinaarravimeid käsitlevate liikmesriikide õigusaktide ühtlustamise kohta) reguleerimisala ja nähakse ette homöopaatilisi veterinaarravimeid käsitlevad lisasätted ⁽⁶⁾; selguse ja otstarbekuse huvides tuleks nimetatud direktiivid kodiifitseerida ja ühtsesse teksti koondada.
- (2) Veterinaarravimite tootmist ja jaotamist reguleerivate eeskirjade põhieesmärk peab olema rahvatervise kaitse.
- (3) See eesmärk tuleb saavutada vahendite abil, mis ei takista ravimitööstuse ja -kaubanduse arengut ühenduses.
- (4) Niivõrd kui liikmesriikide õigusaktides on teatavad veterinaarravimeid reguleerivad sätted juba olemas, erinevad need üksteisest oluliste põhimõtete poolest. See takistab ravimikaubandust ühenduses ning mõjutab otseselt siseturu toimimist.
- (5) Sellised takistused tuleb järelikult kõrvaldada; seetõttu on vaja asjaomased sätted ühtlustada.
- (6) Rahvatervist ja veterinaarravimite vaba liikumist silmas pidades peab pädevate asutuste käsutuses olema kogu vajalik teave kasutusloaga veterinaarravimite kohta, mis on esitatud ravimpreparaatide omaduste kinnitatud kokkuvõtetena.
- (7) Välja arvatud ravimite puhul, mida reguleeritakse ühenduse tsentraliseeritud loaandmise korra kohaselt, mis on kehtestatud nõukogu 22. juuli 1993. aasta määrusega (EMÜ) nr 2309/93, milles sätestatakse ühenduse kord inimtervishoius ja veterinaarias kasutatavate ravimite lubade andmise ja järelevalve kohta ning

⁽¹⁾ EÜT C 75, 15.3.2000, lk 11.

⁽²⁾ Euroopa Parlamendi 3. juuli 2001. aasta arvamus (Euroopa Ühenduste Teatajas seni avaldamata) ja nõukogu 27. septembri 2001. aasta otsus.

⁽³⁾ EÜT L 317, 6.11.1981, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni direktiiviga 2000/37/EÜ (EÜT L 139, 10.6.2000, lk 25).

⁽⁴⁾ EÜT L 317, 6.11.1981, lk 16. Direktiivi on viimati muudetud komisjoni direktiiviga 1999/104/EÜ (EÜT L 3, 6.1.2000, lk 18).

⁽⁵⁾ EÜT L 373, 31.12.1990, lk 26.

⁽⁶⁾ EÜT L 297, 13.10.1992, lk 12.

▼B

millega asutatakse Euroopa Ravimihindamisamet, ⁽¹⁾ peavad teised liikmesriigid ühes liikmesriigis välja antud müügiluba tunnustama, kui ei ole alust arvata, et loa andmine asjaomastele veterinaarravimitele võiks seada ohtu inimeste ja loomade tervise või ohustada keskkonda; kui liikmesriigid ei jõua kokkuleppele ravimi kvaliteedi, ohutuse või meditsiinilise efektiivsuse osas, siis tuleks küsimust teaduslikult hinnata ühenduse tasandil ning teha nimetatud lahkarvamuse kohta üks asjaomastele liikmesriikidele siduv otsus. Otsus tuleks vastu võtta kiirmenetluse korras, mis tagab tiheda koostöö komisjoni ja liikmesriikide vahel.

- (8) Selleks tuleks eespool nimetatud määrusega (EMÜ) nr 2309/93 asutatud Euroopa Ravimihindamisameti juurde luua veterinaarravimite komitee.
- (9) Käesolev direktiiv on ainult üks aste veterinaarravimite liikumisvabaduse eesmärgi saavutamisel. Selleks on eelkõige veterinaarravimite komitee raames vaja saadud kogemuste põhjal võtta uusi meetmeid liikumisvabaduse ülejäänud tõkete kõrvaldamiseks.
- (10) Ravimsööt ei kuulu käesoleva direktiivi reguleerimisalasse. Kuid nii rahvatervise seisukohast kui ka majanduslikel põhjustel on vaja ära keelata loata veterinaarravimite kasutamine ravimsööda valmistamisel.
- (11) Ohtlikkust ja meditsiinilist efektiivsust saab kontrollida ainult teineteise suhtes ning selle tähendus on suhteline, sõltudes teaduslikult põhjendatud teadmiste arengust ning ravimi kavandatavast kasutamisest. Üksikasjad ja dokumendid, mis peavad müügiloa taotlusega kaasas olema, peavad veenvalt tõendama, et efektiivsusest tulenevad eelised kaaluvad üles võimalikud riskid. Veenva tõenduse puudumise korral tuleb taotlus tagasi lükata.
- (12) Müügiloa andmisest tuleks keelduda, kui ravimil puudub ravitoime või kui ravitoime tõendamiseks ei ole piisavalt materjali. Ravitoime all tuleb mõista ravimitootjate poolt eeldatud toimet.
- (13) Müügiloa andmisest tuleks keelduda ka juhul, kui ravimijääkidest tulenevate terviseriskide kõrvaldamiseks ettenähtud keeluaeg ei ole piisavalt pikk.
- (14) Enne immunoloogilise veterinaarravimi müügiloa väljaandmist peab ravimitootja tõendama, et on võimeline tagama kõikide partiide ühetaolisuse.
- (15) Pädevatel asutustel peaks olema õigus immunoloogilise veterinaarravimi kasutamine ära keelata, kui ravimit saanud looma immunoloogilised vastureaktsioonid on vastuolus loomahaiguste diagnoosimise, likvideerimise või tõrje siseriikliku või ühenduse programmiga.
- (16) Esimesel võimalusel on soovitatav homöopaatiliste ravimite kasutajad varustada väga selgesti arusaadava märgisega ravimi homöopaatilise laadi kohta ning piisavate garantiidega ravimite kvaliteedi ja ohutuse kohta.
- (17) Homöopaatiliste veterinaarravimite tootmise, kontrolli ja inspekteerimise eeskirjad tuleb ühtlustada, et võimaldada ohutute ja kvaliteetsete ravimite ringlus ühenduse kõigis osades.
- (18) Võttes arvesse homöopaatiliste veterinaarravimite iseärasusi, nagu on nende väga madal aktiivaine sisaldus ning raskused seoses kliiniliste uuringute tavapäraste statistiliste meetodite rakendamisega nende puhul, on soovitatav ette näha registreerimise lihtsustatud erikord nende traditsiooniliste homöopaatiliste ravimite

⁽¹⁾ EÜT L 214, 24.8.1993, lk 1. Määrust on muudetud komisjoni määrusega (EÜ) nr 649/98 (EÜT L 88, 24.3.1998, lk 7).

▼B

puhul, mis viiakse turule meditsiinilise kasutusjuhendita ravimvormis ja doosis, mis on loomale ohutu.

- (19) Homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes, mida turustatakse koos meditsiinilise kasutusjuhendiga või vormis, mis võib sisaldada ohtu, mida peab soovitud ravitoime saamiseks tasakaalustama, tuleb rakendada veterinaarravimite müügiloa tavapäraseid eeskirju. Liikmesriikidel peaks olema võimalus rakendada erieeskirju lemmikloomadele ja eksootilistele liikidele mõeldud ravimite ohutuse ja meditsiinilise efektiivsuse tagamiseks tehtud testide ja uuringute tulemuste hindamisel, kui nad teatavad kõnealustest eeskirjadest komisjonile.
- (20) Et paremini kaitsta inimeste ja loomade tervist ning vältida kattuvat tegevust müügiloataotluste läbivaatamisel, peaksid liikmesriigid süstemaatiliselt koostama hindamisaruandeid iga veterinaarravimi kohta, millele nad müügiloa annavad, ning taotluse korral neid hindamisaruandeid omavahel vahetama. Peale selle peaks liikmesriigil olema võimalus peatada sellise veterinaarravimi müügiloa taotlus, mille turuleviimist teises liikmesriigis parajasti uuritakse, et tunnustada teises liikmesriigis tehtud otsust.
- (21) Hõlbustamaks veterinaarravimite liikumist ning vältimaks ühes liikmesriigis tehtud kontrollimiste kordamist teises liikmesriigis, tuleks veterinaarravimite tootmise ja kolmandatest riikidest importimise ning vastavate lubade andmise suhtes kohaldada miinimumnõuded.
- (22) Ühenduses toodetud veterinaarravimite kvaliteedi peaks tagama heade tootmistavade põhimõtetest kinnipidamise nõue, olenemata ravimite lõppsihtkohast.
- (23) Samuti tuleks võtta meetmed tagamaks, et veterinaarravimite turustajatel oleks liikmesriikidelt saadud luba ning nõuetekohane dokumentatsioon.
- (24) Veterinaarravimite katsetamise standardid ja uuringuplaanid on kõnealuste ravimite kontrollimise ning seetõttu ka rahvatervise kaitse tõhusaks vahendiks ning võivad hõlbustada kõnealuste ravimite liikumist, sätestades katsetamise ja toimikute koostamise ühtsed eeskirjad, mis võimaldavad pädevatel asutustel teha otsused ühtsete testide ning kriteeriumide põhjal ning aitavad ära hoida hindamisel tekkivaid erinevusi.
- (25) On soovitatav täpsemalt kindlaks määrata juhud, mil müügiloa saamiseks uuendusliku ravimiga sisuliselt samalaadsele veterinaarravimile ei nõuta farmakoloogiliste või toksikoloogiliste testide või kliiniliste uuringute tulemusi, kui tagatakse, et uuenduslikud vormid ei satu halvemasse olukorda. Kuid avaliku korra huvides ei tohi loomkatseid ilma mõjuva põhjuseta korrata.
- (26) Pärast siseturu rajamist võib kolmandatest riikidest imporditud veterinaarravimite kvaliteedi tagamise konkreetsetest kontrollimisest loobuda ainult juhul, kui ühendus on võtnud vajalikud meetmed tagamaks, et vajalikud kontrollimised tehakse ekspordiriigis.
- (27) Kasutusel olevate veterinaarravimite püsiva ohutuse tagamiseks on vaja ühenduse ravimiohutuse järelevalvesüsteeme teaduse ja tehnika arengut arvesse võttes pidevalt kohandada.
- (28) Rahva tervise kaitseks tuleks koguda ja hinnata asjakohaseid andmeid veterinaarravimi kasutamisest tingitud kõrvaltoimete kohta inimeste tervisele.
- (29) Ravimiohutuse järelevalvesüsteemides tuleks arvesse võtta olemasolevaid andmeid toime puudumise kohta.
- (30) Peale selle võivad teabe kogumine kasutusjuhendis ettenähtust erineva kasutamise tõttu tekkinud kõrvaltoimete kohta ning keelujaja ja võimalike keskkonnaprobleemide alased uuringud

▼B

aidata parandada regulaarset järelevalvet veterinaarravimite nõuetekohase kasutamise üle.

- (31) On vaja arvesse võtta muudatusi, mis tulenevad mõistete, terminoloogia ning tehnoloogiaarenduse rahvusvahelisest ühtlustamisest ravimiohutuse järelevalve valdkonnas.
- (32) Ühenduses turustatud veterinaarravimite kõrvaltoimeid käsitlevas teabevahetuses kasutatakse üha rohkem elektroonilisi sidevahendeid, mis võimaldab luua ühe kõrvaltoimete registreerimise keskuse ning tagada samal ajal kõnealuse teabe jagamise pädevate asutuste vahel kõigis liikmesriikides.
- (33) Ühenduse huvides on tagada tsentraalses korras ja muude menetluste kohaselt müügiloa saanud veterinaarravimite ohutuse järelevalvesüsteemide vastavus.
- (34) Müügiloa omanikud peaksid aktiivselt vastutama nende poolt turuleviidavate veterinaarravimite ohutuse järelevalve eest.
- (35) Käesoleva direktiivi rakendusmeetmed tuleks vastu võtta vastavalt nõukogu 28. juuni 1999. aasta otsusele 1999/468/EÜ, millega kehtestatakse komisjoni rakendusvolituste kasutamise menetlused. ⁽¹⁾
- (36) Rahva tervise kaitse parandamiseks on vaja ette näha, et toiduained ei tohi pärineda veterinaarravimite kliinilistes uurin-gutes kasutatud loomadelt, kui ravimijääkide piirnorm asjaomase veterinaarravimi jääkide suhtes ei ole kindlaks määratud vastavalt nõukogu 26. juuni 1990. aasta määrusele (EMÜ) nr 2377/90, milles sätestatakse ühenduse menetlus veterinaarravimijääkide piirnormide kehtestamiseks loomses toidus. ⁽²⁾
- (37) Komisjonile tuleks anda õigus vastu võtta vajalikud muudatused I lisa kohandamiseks teaduse ja tehnika arenguga.
- (38) Käesoleva direktiivi kohaldamine ei tohiks mõjutada liikmesriikide kohustusi, mis on seotud II lisa B osas esitatud direktiivide ülevõtmise tähtaegadega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

I JAOTIS

MÕISTED

Artikkel 1

Käesolevas direktiivis kasutatakse järgmisi mõisteid:

▼M1

2. *veterinaarravim* —

- a) aine või ainekombinatsioon, mis sobib omaduste poolest loomade haiguste raviks või nende ärahoidmiseks; või
- b) mis tahes aine või ainekombinatsioon, mida võib kasutada või manustada loomadele elutalitluse taastamiseks, korrigeerimiseks või muutmiseks farmakoloogilise, immunoloogilise või ainevahetusliku toime teel või meditsiiniliseks diagnoosimiseks;

⁽¹⁾ EÜT L 184, 17.7.1999, lk 23.

⁽²⁾ EÜT L 224, 18.8.1990, lk 1. Määrust on viimati muudetud komisjoni määrusega (EÜ) nr 1274/2001 (EÜT L 175, 28.6.2001, lk 14).

▼B

4. *aine* —
 mis tahes aine olenemata selle päritolust, mis võib olla
 — inimpäritolu, näiteks
 inimveri ja inimverepreparaadid;
 — loomne päritolu, näiteks
 mikroorganismid, loomad tervikuna, elundite osad, loomade eritised,
 toksiinid, ekstraktid, verepreparaadid;
 — taimne päritolu, näiteks
 mikroorganismid, taimed, taimeosad, -eritised, -ekstraktid;
 — keemiline päritolu, näiteks
 elemendid, looduslikud keemilised materjalid ja keemilise muundu-
 mise või sünteesi teel saadud keemiatooted;
5. *ravimsööda eelsegu* — mis tahes veterinaarravim, mis on eelnevalt valmistatud eesmärgiga toota sellest ravimsööta;
6. *ravimsööt* — veterinaarravimi/veterinaarravimite ja sööda/söötade segu, mis on eelnevalt turustamiseks valmistatud ning mida ennetus-, ravi- või muude punktis 2 nimetatud omaduste tõttu kavatakse edasise töötlemiseta kasutada söödana;
7. *immunoloogiline veterinaarravim* — veterinaarravim, mida manustatakse loomadele aktiivse või passiivse immuunsuse tekitamiseks või immuunsuse diagnoosimiseks;

▼M1

8. *homöopaatiline veterinaarravim* — mis tahes veterinaarravim, mis on valmistatud homöopaatilisteks algmaterjalideks nimetatud ainetest Euroopa farmakopöas või selle puudumise korral liikmesriikides ametlikult kasutusel olevates farmakopöades kirjeldatud homöopaatilise valmistusmeetodite alusel. Homöopaatiline veterinaarravim võib sisaldada ka mitut komponenti;
9. *keeluaeg* — ajavahemik veterinaarravimi viimasest manustamisest loomadele tavalistes kasutamistingimustes ja vastavalt käesoleva direktiivi sätetele kuni kõnealustelt loomadelt pärinevate toiduainete tootmiseni; seda ajavahemikku on vaja rahvatervise kaitseks, tagamaks, et kõnealused toiduained ei sisalda jääke koguses, mis ületab määruse (EMÜ) nr 2377/90 kohaselt sätestatud toimeainejääkide piirnorme;
10. *kõrvaltoime* — veterinaarravimi toime, mis on kahjulik ja ettekatsetamatu ning mis avaldub loomadel annuste puhul, mida tavaliselt kasutatakse haiguse profülaktikaks, diagnoosimiseks või raviks või füsioloogilise talitluse taastamiseks, korrigeerimiseks või muutmiseks;

▼B

11. *inimesel avalduv kõrvaltoime* — toime, mis on kahjulik ja ettekatsetamatu ning avaldub inimesel pärast kokkupuudet veterinaarravimiga;
12. *raske kõrvaltoime* — kõrvaltoime, mis lõpeb surmaga, on eluohtlik, tekitab raske puude või töövõimetuse, kaasasündinud väärarengu/sünnidefekt või avaldub püsivate või pikaajaliste sümptomitena loomadel, kellele on manustatud ravimit;
13. *ootamatu kõrvaltoime* — kõrvaltoime, mille iseloom, raskus ja tagajärg ei vasta ravipreparaadi omaduste kokkuvõttele;
14. *regulaarsed ohutusaruanded* — regulaarsed aruanded, mis sisaldavad artiklis 75 osutatud andmeid;
15. *turustamisjärgsed järelevalveuuringud* — farmakoepidemioloogiline või kliiniline uuring müügiloas ettenähtud tingimustel, mille eesmärk on kindlaks määrata ja uurida kasutusloaga veterinaarravimi ohutust;

▼B

16. *ettenähtust erinev kasutamine* — veterinaarravimi kasutamine, mis ei ole kooskõlas ravimpreparaadi omaduste kokkuvõttega, sealhulgas ravimi väärkasutamine ja tõsine kuritarvitamine;

17. *veterinaarravimite hulgimüük* — tegevus, mis hõlmab veterinaarravimite ostu, müüki, importi, eksporti ja kõiki muid äritehinguid tulunduslikul või mittetulunduslikul eesmärgil, välja arvatud

— tootja enda valmistatud veterinaarravimite tarned,

— veterinaarravimite jaemüügitarned isikutelt, kellel on artikli 66 kohaselt selliste tarnete tegemise õigus;

▼M1

17a. *Müügiloa omaniku esindaja* — Isik, teise nimetusega kohalik esindaja, kelle on müügiloa omanik nimetanud oma esindajaks asjaomases liikmesriigis;

18. *amet* — määrusega (EÜ) nr 726/2004 ⁽¹⁾ loodud Euroopa ravimiamet;

19. *Ravimi kasutamisega seonduvad ohud*:—

— kõik veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse ja tõhususega seotud ohud, mis puudutavad loomade või inimeste tervist;

— kõik soovimatu keskkonnamõju ohud;

20. *ohu ja kasulikkuse suhe* — Hinnang veterinaarravimi positiivsele ravitoimele koos ülal määratletud ohtudega;

21. *veterinaarretsept* — Veterinaarravimi mis tahes retsept, mille on väljastanud spetsialist, kellel on selleks kehtiva riigisisese seaduse kohaselt vastav pädevus;

22. *veterinaarravimi nimetus* — Nimetus, mis võib olla tehislik, mis ei tohi minna segamini üldnimetusega, üld- või teaduslik nimetus koos kaubamärgi või müügiloa omaniku nimega;

23. *üldnimetus* — Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatav rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus või selle puudumisel tavapärase üldnimetus;

24. *toimeainekogus* — Toimeainete kvantitatiivne sisaldus ühe annusühiku kohta või mahu- või massiühiku kohta vastavalt annustamisviisile;

25. *esmapakend* — Ravimiga vahetult kokkupuutuv tootepakend või muu pakendivorm;

26. *välispakend* — Pakend, mille sisse on asetatud esmapakend;

27. *märgistus* — Esma- või välispakendil esitatav teave;

28. *pakendi teabeleht* — Ravimiga kaasas olev leht, mis sisaldab kasutajale mõeldud teavet.

▼B

II JAOTIS

REGULEERIMISALA

▼M1

Artikkel 2

1. Käesolevat direktiivi kohaldatakse veterinaarravimite, kaasa arvatud ravimsööda eelsegude suhtes, mis on ette nähtud turustamiseks liikmesriikides ja mis on toodetud tööstuslikult või valmistatud tööstuslikku protsessi sisaldava meetodiga.

2. Kahtluse korral, kui kõiki selle omadusi arvestades võib toode vastata nii veterinaarravimi määratlusele kui muu ühenduse õigusaktiga reguleeritava toote määratlusele, kohaldatakse käesoleva direktiivi sätteid.

⁽¹⁾ ELT L 136, 30.4.2004, lk 1.

▼M1

3. Olenemata lõikest 1 kohaldatakse käesolevat direktiivi ka toimeainete suhtes, mida kasutatakse lähteainetena, artiklites 50, 50a, 51 ja 80 sätestatud ulatuses ning lisaks teatud veterinaarravimitena kasutada võidavate ainete suhtes, millel on anaboolsed, infektsioonivastased, parasiidivastased, põletikuvastased, hormonaalsed või psühhotroopsed omadused, artiklis 68 sätestatud ulatuses.

Artikkel 3

1. Käesolevat direktiivi ei kohaldata:
 - a) ravimsööda suhtes, nagu on määratletud nõukogu 26. märtsi 1990. aasta direktiivis 90/167/EMÜ, millega kehtestatakse ravimsöödade ühenduses valmistamise, turuleviimise ja kasutamise tingimused; ⁽¹⁾
 - b) inaktiveeritud immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes, mis valmistatakse loomakasvatusevõtte loomalt või loomadelt saadud patogeenidest ja antigeenidest ning kasutatakse sama loomakasvatusevõtte sama looma või samade loomade ravimiseks samas asukohas;
 - c) radioaktiivsetel isotoopidel põhinevate veterinaarravimite suhtes;
 - d) kõikide söödalisandeid käsitleva nõukogu 23. novembri 1970. aasta direktiiviga 70/524/EMÜ ⁽²⁾ hõlmatud söödalisandite suhtes, kui neid kasutatakse söötades või täiendsöötades kõnealuse direktiivi kohaselt; ning
 - e) ilma et see piiraks artikli 95 kohaldamist, teadus- ja arenduskatseteks ettenähtud veterinaarravimite suhtes.

Samas võib alapunktis a nimetatud ravimsööta valmistada ainult käesoleva direktiivi alusel loa saanud eelsegudest.

2. Välja arvatud sätete osas, mis puudutavad veterinaarravimite omamist, väljakirjutamist, valmistamist ja väljastamist ning manustamist, ei kohaldata käesolevat direktiivi:

- a) ravimite suhtes, mis on valmistatud apteegis üksikloomale või väikesele loomarühmale väljastatud retsepti järgi (nn ekstemporaalsed ravimid); ning
- b) ravimite suhtes, mis on valmistatud apteegis farmakopöa retseptide järgi ning on ette nähtud tarnimiseks vahetult lõpptarbijale (nn seeriaviisilised ravimid).

▼B*Artikkel 4*

1. Liikmesriigid võivad ette näha, et käesolevat direktiivi ei kohaldata inaktiveerimata immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes, mis valmistatakse loomakasvatusevõtte loomalt või loomadelt saadud patogeenidest ja antigeenidest ning kasutatakse kõnealuse loomakasvatusevõtte kõnealuse looma või kõnealuste loomade ravimiseks samas paikkonnas.

▼M1

2. Veterinaarravimite puhul, mis on ette nähtud üksnes akvaariumikaladele, puurilindudele, kirjatuvidel, terraariumiloomadele, väikenärlilistele ning ainult lemmikloomadena peetavatele tuhkruutele ja küülikutele, võivad liikmesriigid lubada oma territooriumil erandeid artiklites 5–8, kui kõnealused ravimid ei sisalda aineid, mille kasutamine nõuab veterinaarjärelevalvet ning kui on võetud kõik vajalikud meetmed, et vältida ravimi loata kasutamist muudel loomadel.

⁽¹⁾ EÜT L 92, 7.4.1990, lk 42.

⁽²⁾ EÜT L 270, 14.12.1970, lk 1. Direktiivi on viimati muudetud määrusega (EÜ) nr 1756/2002 (EÜT L 265, 3.10.2002, lk 1).

▼B

III JAOTIS
TURUSTAMINE

1. PEATÜKK

Müügiluba

▼M1

Artikkel 5

1. Liikmesriigi turule ei tohi viia ühtegi veterinaarravimit, millel ei ole käesolevale direktiivile vastavat kõnealuse liikmesriigi pädevatelt asutustelt saadud müügiluba või määruse (EÜ) nr 726/2004 kohaselt väljaantud müügiluba.

Kui veterinaarravimile on vastavalt esimesele alalõigule antud esmane müügiluba, antakse vastavalt esimesele alalõigule luba ka kõikidele täiendavatele liikidele, toimeainekogustele, ravimivormidele, manustamisviisidele, pakendiliikidele, samuti kõikidele erimitele ja laiendustele, või lisatakse need esmase müügiloa koosseisu. Kõiki neid müügilubasid loetakse sama üldise müügiloa koosseisu kuuluvaks, eriti artikli 13 lõike 1 kohaldamisel.

2. Müügiloa omanik vastutab ravimi turustamise eest. Esindaja nimetamine ei vabasta müügiloa omanikku tema õiguslikust vastutusest.

Artikkel 6

1. Veterinaarravim saab olla müügiloa objektiks selle manustamise eesmärgil ühele või mitmele toidulooma liigile ainult juhul, kui selles sisalduvad ravitoimeained on loetletud määruse (EMÜ) nr 2377/90 I, II või III lisas.

2. Kui määruse (EMÜ) nr 2377/90 lisade parandus seda nõuab, võtab müügiloa omanik või vajaduse korral pädev asutus kõik vajalikud meetmed müügiloa parandamiseks või tühistamiseks 60 päeva jooksul alates nimetatud määruse lisade paranduse avaldamise kuupäevast Euroopa Liidu Teatajas.

3. Erandina lõikest 1 võib lubada määruse (EMÜ) nr 2377/90 I, II või III lisas loetlemata ravitoimeaineid sisaldava veterinaarravimi kasutamist konkreetsetel hobuslastel, kes on kuulutatud inimtarbimise eesmärgil tapmisele mittekuuluvateks vastavalt komisjoni 20. oktoobri 1993. aasta otsusele 93/623/EMÜ registreeritud hobuslastega kaasas oleva identifitseerimisdokumendi (passi) kehtestamise kohta⁽¹⁾ ja komisjoni 22. detsembri 1999. aasta otsusele 2000/68/EÜ, millega muudetakse otsust 93/623/EMÜ ja kehtestatakse aretamiseks ja tootmiseks ettenähtud hobuslaste identifitseerimine.⁽²⁾ Sellised veterinaarravimid ei sisalda määruse (EMÜ) nr 2377/90 IV lisas loetletud toimeaineid ega ole ette nähtud ravimi omaduste kokkuvõttes loetletud seisundite raviks, milleks veterinaarravim on hobuslaste osas loa saanud.

▼B

Artikkel 7

Kui tervishoiu olukord nõuab, võib liikmesriik anda loa teises liikmesriigis käesoleva direktiivi kohaselt loa saanud veterinaarravimi müügiks või loomadele manustamiseks.

⁽¹⁾ EÜT L 298, 3.12.1993, lk 45. Otsust on viimati muudetud komisjoni otsusega 2000/68/EÜ (EÜT L 23, 28.1.2000, lk 72).

⁽²⁾ EÜT L 23, 28.1.2000, lk 72.

▼ M1*Artikkel 8*

Raskete episootiliste haiguste korral võivad liikmesriigid sobiva ravimi puudumise korral lubada müügiiloata immunoloogiliste veterinaarravimite ajutist kasutamist, kui komisjonile on teatatud üksikasjalikud kasutamistingimused.

Komisjon võib esimeses lõigus sätestatud võimalust kasutada, kui teatud raskeid episootilisi haigusi puudutavates ühenduse õigusaktides on see võimalus otseselt sätestatud.

Kui loom imporditakse kolmandast riigist või eksporditakse kolmandasse riiki ja talle laienevad seepärast konkreetsed siduvad tervishoiueeskirjad, võib liikmesriik lubada kõnealuse looma osas immunoloogilise veterinaarravimi kasutamist, mida kõnealuses liikmesriigis müügiluba ei kata, ent mis on lubatud kolmanda riigi seadusega. Liikmesriigid võtavad kõik kohased meetmed selliste immunoloogiliste ravimite importimise ja kasutamise järelevalve tagamiseks.

▼ B*Artikkel 9*

Loomadele ei tohi manustada ühtegi müügiiloata veterinaarravimit muuks otstarbeks kui artikli 12 lõike 3 punktis j nimetatud katseteks, mis on pärast teatamist või kehtivate siseriiklike eeskirjade kohase loa saamist siseriiklike pädevate asutuste poolt heaks kiidetud.

▼ M1*Artikkel 10*

1. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed tagamaks seda, et liikmesriigis muude kui toiduloomade haiguse ravimiseks lubatud veterinaarravimi puudumise korral võib veterinaararst erandina oma otsesel isiklikul vastutusel ning eriti lubamatute kannatuste vältimiseks manustada asjaomasele loomale:

- a) veterinaarravimit, mis on asjaomasel liikmesriigis lubatud käesoleva direktiivi või määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel muude loomaliikide korral või sama liigi, kuid muu haiguse korral; või
- b) punktis a nimetatud ravimi puudumise korral kas:
 - i) ravimit, mida asjaomasel liikmesriigis on lubatud kasutada inimeste ravimiseks Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ või määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel, või
 - ii) kooskõlas konkreetsete siseriiklike meetmetega veterinaarravimit, mida on lubatud kasutada teises liikmesriigis vastavalt käesolevale direktiivile samade loomaliikide või teiste loomaliikide puhul kõnealuse või muu haiguse korral; või
- c) punktis b nimetatud ravimi puudumise korral ning asjaomase liikmesriigi seadusega ettenähtud piires veterinaarravimit, mille on veterinaararsti retsepti järgi ekstemperaalselt valmistanud isik, kellele on siseriikliku õiguse alusel selleks luba antud.

Veterinaararst võib manustada ravimit isiklikult või lubada seda teha teisel isikul veterinaararsti vastutusel.

2. Erandina artiklist 11 kohaldatakse käesoleva artikli lõike 1 sätteid ka hobuslaste ravi suhtes eeldusel, et loom on kuulutatud vastavalt komisjoni otsustele 93/623/EMÜ ja 2000/68/EÜ inimtarbimise eesmärgil tapmisele mittekuuluvaks.

▼ M5

3. Erandina artiklist 11 kehtestab komisjon hobuslaste raviks oluliste ainete nimekirja, mille keeluaeg on komisjoni otsustes 93/623/EMÜ ja 2000/68/EÜ sätestatud kontrollimehhanismide kohaselt vähemalt kuus kuud.

▼M5

Kõnealune meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrollliga regulatiivmenetlusele.

▼M1*Artikkel 11*

1. Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed tagamaks seda, et liikmesriigis toiduloomade haiguse ravimiseks lubatud veterinaarravimi puudumise korral võib veterinaararst erandina oma otsesel isiklikul vastutusel ning eriti lubamatute kannatuste vältimiseks manustada asjaomase loomakasvatustevõtte loomadele:

- a) veterinaarravimit, mis on asjaomases liikmesriigis lubatud käesoleva direktiivi või määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel muude loomaliikide korral või sama liigi, kuid muu haiguse korral; või
- b) punktis a nimetatud ravimi puudumise korral kas:
 - i) ravimit, mida asjaomases liikmesriigis on lubatud kasutada inimeste ravimiseks direktiivi 2001/83/EÜ või määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel, või
 - ii) veterinaarravimit, mida on lubatud kasutada teises liikmesriigis vastavalt käesolevale direktiivile samade loomaliikide või teiste toiduloomaliikide puhul kõnealuse või muu haiguse korral; või
- c) punktis b nimetatud ravimi puudumise korral ning asjaomase liikmesriigi seadusega ettenähtud piires veterinaarravimit, mille on veterinaararsti retsepti järgi ekstemporaalselt valmistanud isik, kellele on siseriikliku õiguse alusel selleks luba antud.

Veterinaararst võib manustada ravimit isiklikult või lubada seda teha teisel isikul veterinaararsti vastutusel.

2. Lõiget 1 kohaldatakse eeldusel, et ravimis sisalduvad ravitoimeained on loetletud määruse (EMÜ) nr 2377/90 I, II või III lisas ning et veterinaararst kehtestab kohase keeluaja.

Kui kasutatud ravimile ei ole märgitud asjaomaste liikide puhul kehtivat keeluaega, siis on kindlaksmääratud keeluaeg vähemalt järgmine:

- munad 7 päeva,
- piim 7 päeva,
- kodulinnuliha ja imetajatelt saadud liha, sealhulgas rasv ja rups, 28 päeva,
- kalaliha 500 kraadööpäeva.

▼M5

Komisjon võib muuta neid spetsiifilisi keeluaegu. Kõnealused meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼M1

3. Homöopaatiliste veterinaarravimite puhul, mille aktiivained on märgitud määruse (EMÜ) nr 2377/90 II lisas, viiakse lõike 2 teises lõigus nimetatud keeluaeg nullini.

4. Veterinaararst, kes kasutab käesoleva artikli lõigetes 1 ja 2 sätestatud võimalust, peab nõuetekohaselt registreerima järgmised andmed: loomade läbivaatuse kuupäev; omaniku andmed; loomade arv, kellele on manustatud ravimit; diagnoos; retseptiga määratud ravimid; manustatud annused; ravi kestus; ning soovitatud keelujad. Kõnealused andmed peavad olema pädevatele asutustele inspekteerimiseks kättesaadavad vähemalt viie aasta jooksul.

5. Ilma et see piiraks käesoleva direktiivi muude sätete kohaldamist, võtavad liikmesriigid kõik vajalikud meetmed seoses nende poolt lõike

▼ **M1**

1 punkti b alapunkti ii kohaselt toiduloomadele manustamiseks lubatud ravimite sisseveo, turustamise ning valmistamise ja väljastamisega ning teabega nende kohta.

Artikkel 12

1. Veterinaarravimi müügiloa saamiseks, mida ei reguleerita määrusega (EÜ) nr 726/2004 sätestatud korras, tuleb esitada taotlus asjaomase liikmesriigi pädevale asutusele.

Veterinaarravimite korral, mis on ette nähtud ühele või mitmele toiduloomaliigile, ent mille ravitoimeained on kõnealuste liikide osas määruse (EMÜ) nr 2377/90 I, II või III lisasse veel kandmata, ei saa müügiluba taotleda enne kehtiva taotluse esitamist jääkainete piirmäärade kehtestamiseks vastavalt nimetatud määrusele. Jääkainete piirmäärade kehtestamise kehtiva taotluse ja müügiloa taotluse esitamise vaheline periood on vähemalt kuus kuud.

Samas võib artikli 6 lõikes 3 nimetatud veterinaarravimite korral taotleda müügiluba ilma kehtiva taotluseta määruse (EMÜ) nr 2377/90 alusel. Esitada tuleb kogu lõikes 3 sätestatud veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe tõendamiseks vajalik teaduslik dokumentatsioon.

2. Müügiloa võib anda ainult ühenduses registrisse kantud taotlejale.

3. Müügiloa taotlus peab sisaldama kogu kõnealuse veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe tõendamiseks vajaminevat haldusteavet ja teaduslikku dokumentatsiooni. Andmestik esitatakse I lisa kohaselt ja see peab sisaldama konkreetset järgmist teavet:

- a) ravimi turustamise eest vastutava isiku ja, kui see ei ole tootja, siis ka tootja/tootjate nimi või ärinimi või alaline elu- või asukoht või registreeritud tegevuskoht ning tootmiskohad;
- b) veterinaarravimi nimetus;
- c) veterinaarravimi kõigi komponentide kvalitatiivsed ja kvantitatiivsed andmed, sealhulgas Maailma Tervishoiuorganisatsiooni soovitatud rahvusvahelisele mittekabanduslik nimetus (INN), kui see on ravimil olemas, või keemiline nimetus;
- d) tootmisviisi kirjeldus;
- e) näidustused, vastunäidustused ja kõrvaltoimed;
- f) annused eri loomaliikide puhul, kellele veterinaarravim on mõeldud, ravimivorm, manustamisviis ja -tee ning ettenähtud kõlblikkusaeg;
- g) selgitus veterinaarravimi ladustamisel, selle loomadele manustamisel ja jäätmete kõrvaldamisel rakendatavate ettevaatus- ja ohutusmeetmete kohta, kusjuures märgitakse ära kõik võimalikud veterinaarravimi kasutamise seotud ohud keskkonnale, inimeste ja loomade tervisele või taimedele;
- h) toiduloomaliikide jaoks ettenähtud ravimite korral märke keeluaja kohta;
- i) tootja kasutatud katsemeetodite kirjeldus;
- j) järgmiste uuringute tulemused:
 - farmatseutilised (füüsikalise-keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised) katsed,
 - ohutus- ja jääkainekatsed,
 - eelkliinilised ja kliinilised uuringud;
 - katsed ravimi võimaliku keskkonnamõju hindamiseks. Seda mõju uuritakse ja nähakse ette konkreetset sätteid selle piiramiseks igal juhul eraldi;

▼ M1

- k) ravimiohutuse järelevalve ja vajaduse korral ka taotleja kohaldatava riskijuhtimise süsteemi üksikasjalik kirjeldus;
- l) ravimi omaduste kokkuvõtte vastavalt artiklile 14, veterinaarravimi esma- ja välispakendi makett koos pakendi teabelehega vastavalt artiklitele 58–61;
- m) dokument, mis kinnitab tootja õigust oma kodumaal veterinaarravimeid toota;
- n) asjaomase veterinaarravimi kõigi muus liikmesriigis või kolmandas riigis saadud müügilubade koopiad ning nende liikmesriikide loetelu, kus käesoleva direktiivi kohaselt esitatud taotlus on läbivaatamisel. Koopiad kokkuvõtetest ravimi omaduste kohta, mis taotleja on artikli 14 kohaselt teinud või mille liikmesriigi pädev asutus on artikli 25 kohaselt heaks kiitnud, ning esitatud pakendi teabelehe koopia, teave kõigi loa andmisest keeldumise otsuste kohta nii ühenduses kui ka kolmandates riikides koos kõnealuste otsuste põhjendustega. Kogu seda teavet tuleb korrapäraselt ajakohastada;
- o) tõendus selle kohta, et taotleja kasutab kvalifitseeritud ravimiohutuse järelevalve eest vastutava isiku teenuseid ja omab vajalikke vahendeid kõikidest kõrvaltoimetest teatamiseks, mille esinemist ühenduses või kolmandas riigis kahtlustatakse;
- p) veterinaarravimite korral, mis on ette nähtud ühele või mitmele toiduloomaliigile ja sisaldavad üht või mitut ravitoimeainet, mis on kõnealuste liikide osas määruse (EMÜ) nr 2377/90 I, II või III lisasse veel kandmata, dokument, mis tõendab, et ametile on ülalnimetatud määruse kohaselt esitatud kehtiv taotlus jääkainete piirmäärade kehtestamiseks.

Dokumentide ja andmetega, mis puudutavad esimese alalõigu punktis j nimetatud katsete tulemusi, kaasnevad üksikasjalikud ja kriitilised kokkuvõtted, mis on koostatud vastavalt artiklile 15.

Artikkel 13

1. Erandina artikli 12 lõike 3 esimese alalõigu punktist j ja ilma et see piiraks tööstus- ja kaubandusomandi kaitset käsitlevate seaduste kohaldamist, ei pea taotleja esitama ohutus- ja jääkainekatsete või eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemusi, kui ta suudab tõestada, et ravim on geneeriline ravim originaalpreparaadist, millel on või on olnud luba artikli 5 alusel vähemalt kaheksa aasta vältel liikmesriigi või ühenduse piires.

Käesoleva sätte alusel loa saanud geneerilist veterinaarravimit ei hakata turustama enne kümne aasta möödumist originaalpreparaadi esmase loa väljastamisest.

Esimest alalõiku kohaldatakse ka juhul, kui originaalpreparaadile ei väljastatud luba liikmesriigis, kus on esitatud taotlus loa saamiseks geneerilisele ravimile. Sellisel juhul näitab taotleja taotluses ära liikmesriigi, kus originaalpreparaadile luba väljastati. Liikmesriigi, kus taotlus on esitatud, pädeva asutuse taotluse korral edastab teise liikmesriigi pädev asutus ühe kuu jooksul kinnituse originaalpreparaadile loa väljastamise kohta koos originaalpreparaadi täieliku koostise ja vajaduse korral muu asjassepuutuva dokumentatsiooniga.

▼ M5

Teises alalõigus nimetatud kümne aasta pikkust perioodi pikendatakse 13 aastale kaladele või mesilastele või teistele komisjoni määratud liikidele ette nähtud veterinaarravimi korral.

Kõnealune meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼ **M1**

2. Käesolevas artiklis kasutatakse mõisteid järgmises tähenduses:
- a) *originaalpreparaat* – ravim, millele on väljastatud luba artikli 5 tähenduses vastavalt artikli 12 sätetele;
 - b) *geneeriline ravim* – ravim, millel on sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne toimeainekoostis nagu originaalpreparaadil ning mille bioekvivalentsust originaalpreparaadiga on näidanud kohased biosaadavuse uuringud. Toimeaine erinevaid sooli, estreid, eetreid, isomeere, isomeerisegusid, komplekse või derivaate loetakse samaks toimeaineks, kui nad ei erine oluliselt oma omaduste poolest ohutuse ja/või tõhususe osas. Sellistel juhtudel esitab taotleja täiendavat teavet, mis tõendab loa saanud toimeaine erinevate soolade, estrite või derivaatide ohutust ja/või tõhusust. Erinevad kiirelt vabanevad suukaused ravimivormid loetakse üheks ja samaks ravimivormiks. Taotlejalt ei nõuta biosaadavuse uuringute teostamist, kui ta suudab tõestada, et geneeriline ravim vastab kohastes üksikasjalikes juhistes määratletud asjakohastele kriteeriumidele.
3. Kui veterinaarravim ei vasta lõike 2 punktis b sätestatud geneerilise ravimi määratlusele või kui bioekvivalentsust ei suudeta biosaadavuse uuringutega tõestada või muudatuste korral toimeaine(te)s, ravinäidustustes, toimeainekoguses, ravimivormis või manustamisviisis võrreldes originaalpreparaadiga tuleb esitada asjakohaste ohutus- ja jääkainekatsete ning eelkliiniliste või kliiniliste uuringute tulemused.
4. Kui bioloogiline veterinaarravim, mis on sarnane bioloogilise originaalpreparaadiga, ei vasta geneerilise ravimi määratluses sätestatud tingimustele, eriti erinevuste tõttu toorainete osas või erinevuste tõttu bioloogilise veterinaarravimi ja bioloogilise originaalpreparaadi tootmisprotsessides, tuleb esitada nende tingimustega seonduvate kohaste eelkliiniliste või kliiniliste uuringute tulemused. Esitatavate täiendavate andmete tüüp ja hulk peab vastama I lisas sätestatud asjakohastele kriteeriumidele ja seonduvatele üksikasjalikele juhistele. Teiste katsete ja uuringute tulemusi originaalpreparaadi andmestikust ei esitata.
5. Veterinaarravimite korral, mis on ette nähtud ühele või mitmele toiduloomaliigile ja sisaldavad uut toimeainet, millele ei ole ühenduses 30. aprilli 2004. aasta seisuga luba väljastatud, pikendatakse lõike 1 teises alalõigus sätestatud kümne aasta pikkust perioodi ühe aasta võrra müügiloa iga laienduse korral teisele toiduloomaliigile, kui see antakse viie aasta jooksul pärast esmase müügiloa väljastamist.
- Nelja või enama toiduloomaliigi jaoks väljastatud müügiloa korral ei ületa nimetatud periood siiski 13 aastat.
- Toiduloomaliikidele ettenähtud veterinaarravimi kümne aasta pikkust perioodi pikendatakse 11, 12 või 13 aastani ainult juhul, kui müügiloa omanik taotles ka algselt loa reguleerimisalasse kuuluvate liikide jaoks kehtestatud jääkainete piirmäärade määramist.
6. Vajalike uuringute ja katsete läbiviimist seoses lõigete 1–5 ning nendest tulenevate praktiliste nõuete kohaldamisega ei loeta vastuolus olevaks patendiõigustega ega ravimite täiendava kaitse sertifikaatidega.

Artikkel 13a

1. Erandina artikli 12 lõike 3 esimese alalõigu punktist j ja ilma et see piiraks tööstus- ja kaubandusomandi kaitset käsitlevate seaduste kohaldamist, ei pea taotleja esitama ohutus- ja jääkainekatsete või eelkliiniliste katsete ja kliiniliste uuringute tulemusi, kui ta suudab tõestada, et ravimi toimeained on olnud ühenduses hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses vähemalt kümme aastat, tunnustatud tõhususe ja vastu võetava ohutuse tasemega vastavalt I lisas sätestatud tingimustele. Sellisel juhul esitab taotleja asjakohase teadusliku materjali.
2. Ameti poolt pärast määruse (EMÜ) nr 2377/90 kohaselt esitatud jääkainete piirmäärade kehtestamise taotluse hindamist avaldatud hindamisaruannet võib kasutada sobival viisil materjalina, eriti ohutuskatsete jaoks.

▼ M1

3. Kui taotleja kasutab toiduloomade ravimil loa saamiseks teaduslikku materjali ja esitab sama ravimi osas, ent teise toiduloomaliigi jaoks loa hankimise eesmärgil uute jääkainekatsete tulemused vastavalt määrusele (EMÜ) nr 2377/90 koos uute kliiniliste uuringute tulemustega, ei tohi kolmas osapool kasutada nimetatud katsete ja uuringute tulemusi vastavalt artiklile 13 kolme aasta jooksul alates loa väljastamisest, mille saamiseks neid teostati.

Artikkel 13b

Veterinaarravimite korral, mis sisaldavad toimeaineid, mida kasutatakse loa saanud veterinaarravimite koostises, ent mida pole seni koos ravieesmärgil kasutatud, esitatakse nimetatud kombinatsiooniga seonduvate uute eelkliiniliste katsete või uute kliiniliste uuringute tulemused ja vajaduse korral ohutus- ja jääkainekatsete tulemused vastavalt artikli 12 lõike 3 esimese alalõigu punktile j, ent iga üksiku toimeainega seonduvate teaduslike viidete esitamist ei ole vaja.

Artikkel 13c

Pärast müügiloa väljastamist võib loa omanik lubada veterinaarravimi andmestikus sisalduva farmatseutilise, ohutus- ja jääkainete, eelkliinilise ja kliinilise dokumentatsiooni kasutamist hilisemate taotluste läbivaatamisel, mis puudutavad veterinaarravimit, millel on toimeainete osas sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning sama ravimivorm.

Artikkel 13d

Erandina artikli 12 lõike 3 esimese alalõigu punktist j ning erandjuhtudel, mis puudutavad immunoloogilisi veterinaarravimeid, ei pea taotleja esitama sihtliikidega teostatud väliuuringute tulemusi, kui neid uuringuid pole võimalik teostada õigustatud põhjustel, eriti ühenduse muude sätete tõttu.

Artikkel 14

Ravimi omaduste kokkuvõte sisaldab järgmist teavet järgmises järjekorras:

- 1) veterinaarravimi nimetus, seejärel toimeainekogus ja ravimivorm;
- 2) toimeainete ja abiainetes kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis, kui võrd see on oluline ravimi nõuetekohaseks manustamiseks. Kasutatakse tavapäraselt üldnimetust või keemilist kirjeldust;
- 3) ravimivorm;
- 4) kliinilised andmed:
 - 4.1. sihtliigid,
 - 4.2. näidustused vastavalt sihtliikidele,
 - 4.3. vastunäidustused,
 - 4.4. erihoiatused iga sihtliigi jaoks,
 - 4.5. kasutamise seotud ettevaatusmeetmed, sealhulgas erimeetmed ravimi loomadele manustaja jaoks,
 - 4.6. kõrvaltoimed (esinemissagedus ja raskus),
 - 4.7. kasutamine tiinuse, imetamise või haudeperioodi ajal,
 - 4.8. koostoime teiste ravimitega ja muud koostoime vormid,
 - 4.9. manustamisannused ja manustamistee,
 - 4.10. üleannustamine (nähud, esmaabi, antidoodid), kui see on vajalik,

▼M1

- 4.11. erinevate toiduainete keelujad, sealhulgas nende, mille keeluaeg on null;
- 5) farmakoloogilised omadused:
- 5.1. farmakodünaamilised omadused,
- 5.2. farmakokineetilised andmed;
- 6) farmatseutilised andmed:
- 6.1. abiainete loetelu,
- 6.2. põhilised kokkusobimatuse juhud,
- 6.3. vajaduse korral ravimi säilimisaeg pärast selle kasutamiskõlblikuks muutmist või esmapakendi esmakordset avamist,
- 6.4. säilitamise eritingimused,
- 6.5. esmapakendi liik ja koostis,
- 6.6. kasutamata veterinaarravimi või selle kasutamisel tekkinud jäätmete kõrvaldamise eriettevaatusmeetmed, kui need on asjakohased;
- 7) müügiloa omanik;
- 8) müügiloa number/numbrid;
- 9) esmase loa väljastamise või loa pikendamise kuupäev;
- 10) teksti lävivaatamise kuupäev.

Artikli 13 alusel väljastatavate lubade korral ei ole tarvis esitada neid originaalpreparaadi omaduste kokkuvõtte osi, mis viitavad näidustustele või annustamisvormidele, millele geneerilise ravimi turustamise ajal laienes endiselt patendiõigus.

Artikkel 15

1. Taotlejad tagavad, et enne artikli 12 lõike 3 teises alalõigus nimetatud üksikasjalike ja kriitiliste kokkuvõtete pädevatele asutustele esitamist on need koostatud ja allkirjastatud isikute poolt, kes omavad nõutavat tehnilist või professionaalset kvalifikatsiooni, mis tuuakse välja lühikeses elulookirjelduses.
2. Lõikes 1 nimetatud tehnilise või professionaalse kvalifikatsiooniga isikud põhjendavad igasuguse artikli 13a lõikes 1 nimetatud teadusliku kirjanduse kasutamist I lisas sätestatud tingimuste järgi.
3. Lõikes 1 nimetatud isikute lühikesed elulookirjeldused lisatakse üksikasjalike kriitiliste kokkuvõtete juurde.

▼B

2. PEATÜKK

Homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes kohaldatavad erisätted**▼M1***Artikkel 16*

1. Liikmesriigid tagavad, et ühenduses toodetud ja turule viidud homöopaatilised veterinaarravimid registreeritakse või neile antakse luba kooskõlas artiklitega 17, 18 ja 19, v.a ravimid, mis on registreeritud või millele on antud luba riigisiseste õigusaktide alusel hiljemalt 31. detsembril 1993. Artikli 17 kohaselt registreeritud homöopaatiliste ravimite korral kohaldatakse artiklit 32 ja artikli 33 lõikeid 1–3.
2. Liikmesriigid kehtestavad artiklis 17 nimetatud homöopaatiliste veterinaarravimite registreerimise lihtsustatud korra.

▼M1

3. Erandina artiklist 10 võib homöopaatilisi veterinaarravimeid manustada mittetoiduloomadele veterinaararsti vastutusel.

4. Erandina artikli 11 lõigetest 1 ja 2 lubavad liikmesriigid manustada toiduloomaliikidele ettenähtud homöopaatilisi veterinaarravimeid, mille toimeained on toodud määruse (EMÜ) nr 2377/90 II lisas, veterinaararsti vastutusel. Liikmesriigid võtavad kohased meetmed selliste homöopaatiliste veterinaarravimite kasutamise kontrollimiseks, mis on registreeritud või loa saanud teises liikmesriigis vastavalt käesolevale direktiivile samadel liikidel kasutamiseks.

▼B*Artikkel 17***▼M1**

1. ilma et see piiraks määruse (EMÜ) nr 2377/90 nende sätete kohaldamist, mis puudutavad toiduloomade ravitoimeainete jääkide piirmäärade kehtestamist, võib registreerimise lihtsustatud erikorra kohaselt müügiloo anda ainult sellistele homöopaatilistele veterinaarravimitele, mis vastavad kõigile järgmistele tingimustele:

- a) ravimid manustatakse Euroopa farmakopöas kirjeldatud viisil või selle kirjelduse puudumise korral liikmesriigis ametlikult kasutusel olevas farmakopöas kirjeldatud viisil;
- b) veterinaarravimi etiketil ega sellega seotud andmetes ei ole ühtegi konkreetset näidustust;
- c) lahjendusaste on piisav ravimi ohutuse tagamiseks; eelkõige ei tohi ravim sisaldada üle 1: 10 000 emalahusest.

▼M5

Kui uued teaduslikud andmed seda õigustavad, võib komisjon kohandada esimese lõigu punkte b ja c. Kõnealused meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrollliga regulatiivmenetlusele.

▼M1

Liikmesriigid määravad registreerimise ajal kindlaks ravimi liigituse selle valmistamisel ja väljastamisel.

▼B

2. 3. peatükis sätestatud kriteeriume ja protseduurireegleid, välja arvatud artiklit 25, kohaldatakse analoogia põhjal lõikes 1 nimetatud homöopaatiliste veterinaarravimite registreerimise lihtsustatud erikorra suhtes, välja arvatud ravitoime tõendamise.

▼M1

▼B*Artikkel 18*

Registreerimise lihtsustatud erikorra taotlus võib hõlmata mitut ühest ja samast homöopaatilisest algmaterjalist või -materjalidest saadud ravimit. Taotlusele lisatakse järgmised dokumendid, mis tõestavad eelkõige asjaomaste preparaatide farmaatsiaalast kvaliteeti ja kõikide partiide ühetaolisust:

- homöopaatilise algmaterjali või homöopaatiliste algmaterjalide teaduslik või muu farmakopöas esitatud nimetus koos andmetega registreeritavate eri manustamisteede, ravimvormide ja lahjendusastmete kohta,
- toimik, milles kirjeldatakse homöopaatilise algmaterjali või homöopaatiliste algmaterjalide saamist ja kontrollimist ning põhjendatakse asjakohasele kirjandusele tuginedes selle aine või nende ainete

▼B

homöopaatilist iseloomu; bioloogilisi aineid sisaldavate homöopaatiliste veterinaarravimite puhul nakkusetekitajate puudumist tagavate meetmete kirjeldus,

▼M1

— iga ravimivormi tootmis- ja kontrolliandmestik ning lahjendamise- ja tõhustamisviiside kirjeldus,

▼B

— asjaomase ravimi tootmisloa, — koopia sama ravimi kohta teistes liikmesriikides tehtud registrikanetitest või väljaantud lubadest,

▼M1

— vähemalt üks registreeritava ravimi välis- ja esmapakendi makett,

▼B

— andmed ravimi stabiilsuse kohta,

▼M1

— kavandatav keeluaeg koos igakülgse põhjendusega.

Artikkel 19

1. Muudele homöopaatilistele veterinaarravimitele peale artikli 17 lõikes 1 nimetatute antakse luba artiklites 12, 13a, 13b, 13c, 13d ja 14 ettenähtud korras.

2. Liikmesriik võib oma riigi homöopaatias kehtivate põhimõtete kohaselt kehtestada või säilitada oma territooriumil erieeskirjad ohutuskatsete ning eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute teostamiseks homöopaatiliste veterinaarravimitega, mis on ette nähtud lemmikloomaliikidele ja eksootilistele mittetoiduloomaliikidele peale artikli 17 lõikes 1 nimetatute. Sellisel juhul teatab liikmesriik kehtivatest erieeskirjadest komisjonile.

▼B*Artikkel 20*

Käesolevat peatükki ei kohaldata immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes.

VI ja VII jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

3. PEATÜKK

Müügiloa andmise kord**▼M1***Artikkel 21*

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed, et tagada veterinaarravimile müügiloa andmise menetluse lõpetamine kuni 210 päeva jooksul alates nõuetekohase taotluse esitamisest.

Taotlused samale veterinaarravimile müügiloa saamiseks kahes või enamas liikmesriigis esitatakse vastavalt artiklitele 31–43.

2. Kui liikmesriik leiab, et kõnealuse ravimi müügiloa taotlus on juba läbivaatamisel teises liikmesriigis, peatab asjaomane liikmesriik taotluse hindamise ja teavitab taotlejat artiklite 31–43 kohaldamisest.

Artikkel 22

Kui liikmesriigile teatatakse vastavalt artikli 12 lõike 3 punktile n, et teine liikmesriik on andnud loa ravimile, mille kohta on esitatud müügiloa taotlus asjaomasel liikmesriigis, lükkab ta taotluse tagasi, välja arvatud juhul, kui see oli esitatud kooskõlas artiklitega 31–43.

▼M1*Artikkel 23*

Artiklite 12–13d kohaselt esitatud taotluse läbivaatamisel liikmesriikide pädevad asutused:

- 1) kontrollivad taotlusega koos esitatud tõendavate dokumentide vastavust artiklitele 12–13d ning teevad kindlaks, kas müügiloa väljaandmise tingimused on täidetud;
- 2) võivad tootja poolt artikli 12 lõike 3 esimese alalõigu punkti i kohaselt kasutatud ja taotlusdokumentides kirjeldatud katsemeetodite nõuetekohasuse tagamiseks lasta ravimit, selle lähteaineid ning vajaduse korral vahetooteid või muid koostisaineid kontrollida riiklikus ravimikontrolli laboris või liikmesriigi poolt selleks määratud laboris;
- 3) võivad sarnaselt kontrollida, eriti riigisisese või ühenduse soovitatud laboriga konsulteerides, kas taotleja poolt artikli 12 lõike 3 punkti j teises taandes sätestatud eesmärgil esitatud jääkainete tuvastamise analüüsimeetod on nõuetekohane;
- 4) võivad nõuda taotlejalt artiklites 12, 13a, 13b, 13c ja 13d loetletud küsimustes lisateavet, kui see on asjakohane. Sellise toimimisviisi puhul peatatakse artiklis 21 kindlaksmääratud tähtaegade kulgemine vajalike täiendavate andmete esitamiseni. Samuti peatatakse nende tähtaegade kulgemine ajavahemikuks, mis võidakse taotlejale anda suuliste või kirjalike selgituste esitamiseks.

▼B*Artikkel 24*

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et:

- a) pädevad asutused teevad kindlaks, et veterinaarravimi tootjad ning kolmandatest riikidest importijad on võimelised tootma kõnealuseid ravimeid artikli 12 lõike 3 punktis d ettenähtud üksikasjalike andmete kohaselt ja/või tegema kontrolltsete artikli 12 lõike 3 punktis i ettenähtud taotlusdokumentides kirjeldatud viisil;
- b) kui asjaolud nõuavad, võivad pädevad asutused anda veterinaarravimite tootjatele ja kolmandatest riikidest importijatele loa lasta teatavad valmistamisetapid üle võtta ja/või punktis a nimetatud kontrollkatsed teha teataval kolmandatel isikutel; sellistel juhtudel teevad pädevad asutused kontrollimisi ka asjaomastes ettevõtetes.

▼M1*Artikkel 25*

1. Müügiloa väljaandmisel teavitab pädev asutus loa omanikku ravimi omaduste kokkuvõtte heakskiitmisest.

2. Pädev asutus võtab kõik vajalikud meetmed tagamaks, et veterinaarravimit puudutav teave ning eriti markeering ja pakendi teabeleht on kooskõlas müügiloa väljaandmise ajal või pärast väljaandmist heakskiidetud ravimi omaduste kokkuvõttega.

3. Pädev asutus teeb avalikkusele viivitamata kättesaadavaks iga nende poolt loa saanud veterinaarravimi müügiloa koos ravimi omaduste kokkuvõttega.

4. Pädev asutus koostab asjaomase veterinaarravimi hindamisaruande ja farmatseutiliste, ohutus- ja jääkainekatsete ning eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute tulemusi käsitleva andmestiku selgitused. Hindamisaruanded ajakohastatakse niipea, kui saadakse uut teavet, mis on oluline asjaomase veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse või tõhususe hindamise seisukohalt.

Pädevad asutused teevad avalikkusele viivitamata kättesaadavaks hindamisaruande koos oma arvamuse põhjendusega pärast kogu konfidentsiaalse sisuga äriteabe kustutamist.

▼B*Artikkel 26***▼M1**

1. Müügiloa alusel võib omanikult nõuda, et ravimi esmapakendile ja/või välisümbrisele ja pakendi teabelehele, kui viimatinimetatud on vaja, oleksid kantud muud ohutuse või tervisekaitse seisukohalt olulised andmed, sealhulgas kasutamisel ettenähtud eriettevaatusmeetmed ning hoiatused, mis tulenevad artikli 12 lõike 3 punktis j ning artiklites 13–13d kirjeldatud kliinilistest ja farmakoloogilistest uuringutest või veterinaarravimi kasutamise kogemusest pärast ravimi turustamist.

3. Erandlikel asjaoludel ning pärast taotlejaga konsulteerimist võib loa andmise siduda teatavate kohustuste asetamisega taotlejale konkreetsete menetluste sisseviimise osas, mis puudutab eriti veterinaarravimi ohutust, pädevate asutuste teavitamist kõigist selle kasutamisega seotud vahejuhtumitest ning võetavaid meetmeid. Selliseid lube võib anda ainult objektiivsetel ja kontrollitavatel põhjustel. Loa pikendamine seotakse nimetatud tingimuste iga-aastase läbivaatusega.

▼B*Artikkel 27*

1. Pärast müügiloa väljaandmist peab omanik artikli 12 lõike 3 punktides d ja i ettenähtud tootmis- ja kontrollimisviiside puhul arvestama teaduse ja tehnika arengut ning kasutusele võtma kõik muudatused, mis võivad olla vajalikud veterinaarravimi tootmiseks ja kontrollimiseks üldtunnustatud teaduslikel meetoditel.

Kõnealused muudatused peavad saama asjaomase liikmesriigi pädevate asutuste heakskiidu.

▼M1

2. Pädev asutus võib nõuda müügiloa taotlejalt või omanikult piisavate ainekoguste esitamist, et võimaldada kontrollida kõnealuste veterinaarravimite jääkide esinemist.

Pädeva asutuse taotluse korral rakendab müügiloa omanik oma tehnilisi teadmisi, et hõlbustada veterinaarravimite jääkide tuvastamise analüüsimetodi kasutamist riigi tugilaboris, mis on määratud vastavalt nõukogu 29. aprilli 1996. aasta direktiivile 96/23/EÜ, millega nähakse ette teatavate ainete ja nende jääkide kontrollimise meetmed elusloomades ja loomsetes toodetes. ⁽¹⁾

3. Müügiloa omanik teatab viivitamata pädevatele asutustele kõigist uutest asjaoludest, millega võib kaasneda artikli 12 lõike 3, artiklite 13, 13a, 13b ja 14 või I lisa muutmise.

Eelkõige teatab ta pädevale asutusele viivitamata kõigist keeldudest või piirangutest, mis on kehtestatud mis tahes riigi, milles veterinaarravimit turustatakse, pädevate asutuste poolt, ning kõigist muudest uutest asjaoludest, mis võivad mõjutada asjaomase veterinaarravimi kasulikkuse ja ohtude hindamist.

Et võimaldada ohu ja kasulikkuse suhte pidevat hindamist, võib pädev asutus nõuda igal ajal müügiloa omanikult andmete esitamist, mis tõendaksid, et ohu ja kasulikkuse suhe on endiselt soodne.

5. Müügiloa omanik peab loa saamiseks pädevatele asutustele viivitamata teatama kõigist artiklites 12–13d nimetatud andmete ja dokumentide muutmiseks kavandatavatest ettepanekutest.

⁽¹⁾ EÜT L 125, 23.5.1996, lk 10. Direktiivi on muudetud määrusega (EÜ) nr 806/2003 (ELT L 122, 16.5.2003, lk 1).

▼ M1*Artikkel 27a*

Pärast müügiloa väljastamist teatab loa omanik loa väljastanud liikmesriigi pädevale asutusele veterinaarravimi tegeliku turule toomise kuupäeva selles liikmesriigis, võttes arvesse mitmesuguseid lubatud pakendiliike.

Samuti teavitab omanik pädevat asutust juhul, kui ravimi turustamine liikmesriigis ajutiselt või püsivalt lõpetatakse. Selline teade, välja arvatud eriolukordades, tuleb edastada vähemalt 2 kuud enne toote turustamise katkestamist.

Pädeva asutuse taotluse korral, eriti ravimiohutuse järelevalve kontekstis esitab müügiloa omanik pädevale asutusele kõik veterinaarravimi müügi mahtu puudutavad andmed ning kõik tema valduses olevad retseptimahte puudutavad andmed.

▼ M4*Artikkel 27b*

Komisjon võtab vastu asjakohase korra käesoleva direktiivi kohaselt antud müügilubade tingimustes tehtavate muudatuste läbivaatamiseks.

Komisjon võtab asjaomase korra vastu rakendusmäärusena. Kõnealune meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähemolulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼ M1*Artikkel 28*

1. Ilma et see piiraks lõigete 4 ja 5 kohaldamist, kehtib müügiluba viis aastat.

2. Müügiluba võib viie aasta möödumisel pikendada, tuginedes ohu ja kasulikkuse suhte kordushinnangule.

Selleks esitab müügiloa omanik kõigi esitatud dokumentide koondnimekirja kvaliteedi, ohutuse ja tõhususe osas, mis hõlmab kõiki müügiloa väljastamise järel tehtud muudatusi, vähemalt kuus kuud enne müügiloa aegumist vastavalt lõikele 1. Pädev asutus võib nõuda taotlejalt igal ajal loetletud dokumentide esitamist.

3. Pärast pikendamist on müügiloa kehtivus tähtajatu, välja arvatud juhul, kui pädev asutus otsustab ravimiohutuse järelevalvega seonduvatel õigustatud alustel pikendada luba täiendavalt viieks aastaks vastavalt lõikele 2.

4. Iga luba, mille väljastamisele ei järgne kolme aasta jooksul loa saanud veterinaarravimi tegelikku turule viimist loa väljastanud liikmesriigis, kaotab kehtivuse.

5. Kui loa saanud veterinaarravimit, mida on varem loa väljastanud liikmesriigis turustatud, enam tegelikult kolme järjestikuse aasta vältel selles liikmesriigis ei turustata, kaotab selle veterinaarravimi müügiluba kehtivuse.

6. Eriolukordades ja inimeste või loomade tervise huvides võib pädev asutus lubada erandid lõigetest 4 ja 5. Sellised erandid peavad olema kohaselt põhjendatud.

▼ B*Artikkel 29*

Müügiloa andmine ei vähenda tootja või, kui see on kohaldatav, müügiloa omaniku üldist õiguslikku vastutust.

▼ **M1***Artikkel 30*

Müügiloa andmisest keeldutakse, kui pädevatele asutustele esitatud andmestik ei vasta artiklitele 12–13d ning artiklile 15.

Müügiloa andmisest keeldutakse ka juhul, kui pärast artiklis 12 ja artikli 13 lõikes 1 loetletud andmete ja dokumentide kontrollimist selgub, et:

- a) veterinaarravimi ohu ja kasulikkuse suhe on lubatud kasutustingimustes ebasoodne; kui taotlus puudutab zootehniliseks kasutamiseks ettenähtud veterinaarravimit, tuleb eriti arvesse võtta kasulikkust loomade tervishoiu ja heaolu ning tarbijaohutuse seisukohalt; või
- b) ravimil puudub ravitoime või taotleja pole esitanud seoses ravitava loomaliigiga piisavaid tõendeid sellise toime kohta; või
- c) ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta sedastatule; või
- d) taotleja pakutud keeluaeg ei ole piisav tagamaks, et nendelt loomadelt saadud toiduained, kellele on ravimit manustatud, ei sisaldaks ravimijääke, mis võivad tarbija tervist kahjustada, või ei ole keeluaega piisavalt põhjendatud; või
- e) taotleja poolt välja pakutud tähistus või pakendi teabeleht ei ole käesoleva direktiiviga kooskõlas; või
- f) veterinaarravimit pakutakse müügiks teiste ühenduse sätetega keelatud kasutuseesmärgil.

Kui ühenduse seadusraamistik on vastuvõtmisjärgus, võib pädev asutus veterinaarravimi müügiloa taotluse tagasi lükata, kui seda on vaja rahva, tarbijate või loomade tervise kaitseks.

Müügiloa taotleja või omanik vastutab esitatud dokumentide ja andmete õigsuse eest.

4. PEATÜKK

Vastastikuse tunnustamise menetlus ja detsentraliseeritud menetlus.*Artikkel 31*

1. Moodustatakse koordineerimisgrupp kõigi küsimuste käsitlemiseks, mis puudutavad veterinaarravimi müügilubade väljastamist vähemalt kahes liikmesriigis vastavalt käesolevas peatükis sätestatud menetlustele. Amet moodustab selle koordineerimisrühma sekretariaadi.
2. Koordineerimisrühma kuulub üks esindaja igast liikmesriigist, kes on määratud ametisse kolmeks aastaks, kusjuures seda perioodi võib pikendada. Koordineerimisrühma liikmed võivad kaasata eksperte.
3. Koordineerimisrühm kehtestab oma töökorra, mis jõustub pärast seda, kui komisjon on selle kohta pooldava arvamuse esitanud. See töökorra avalikustatakse.

Artikkel 32

1. Et saada müügiluba veterinaarravimi turustamiseks mitmes liikmesriigis, esitab taotleja taotluse, mis põhineb identsel andmestikul nendes liikmesriikides. Andmestik sisaldab artiklites 12–14 kirjeldatud administratiivteavet ning teaduslikke ja tehnilisi dokumente. Esitatud dokumentide hulka kuulub liikmesriikide loetelu, mida taotlus puudutab.

Taotleja palub ühel liikmesriigil tegutseda võrdlusliikmesriigina ja koostada veterinaarravimi hindamisaruanne vastavalt lõikele 2 või 3.

Vajaduse korral sisaldab hindamisaruanne hinnangut vastavalt artikli 13 lõike 5 või artikli 13a lõike 3 eesmärkidele.

2. Kui veterinaarravim on taotlemise hetkel müügiloa juba saanud, tunnustavad asjaomased liikmesriigid võrdlusliikmesriigi poolt väljastatud müügiluba. Selles osas taotleb müügiloo omanik võrdlusliikmes-

▼ **M1**

riigil koostada veterinaarravimi hindamisaruanne või vajaduse korral uuendada olemasolevat hindamisaruannet. Võrdlusliikmesriik koostab või uuendab hindamisaruande 90 päeva jooksul alates kehtiva taotluse saamisest. Hindamisaruanne koos toote omaduse kinnitatud kokkuvõtte, tähistuse ja pakendi teabelehega saadetakse asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale.

3. Kui veterinaarravim ei ole taotlemise hetkel müügiluba saanud, palub taotleja võrdlusliikmesriigil koostada hindamisaruande kavand, toote omaduste kokkuvõtte kavand ning tähistuse ja pakendi teabelehe projekt. Võrdlusliikmesriik koostab need kavandid 120 päeva jooksul alates kehtiva taotluse saamisest ning saadab asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale.

4. 90 päeva jooksul alates lõigetes 2 ja 3 kirjeldatud dokumentide saamisest kinnitavad asjaomased liikmesriigid hindamisaruande, toote omaduste kokkuvõtte ning tähistuse ja pakendi teabelehe ning teavitavad sellest võrdlusliikmesriiki. Võrdlusliikmesriik fikseerib kõikide osapoolte nõusoleku, lõpetab menetluse ja teavitab sellest taotlejat.

5. Iga liikmesriik, milles on esitatud taotlus vastavalt lõikele 1, langetab otsuse kooskõlas kinnitatud hindamisaruandega, toote omaduste kokkuvõttega ning tähistuse ja pakendi teabelehega 30 päeva jooksul alates nõusoleku saamisest.

Artikkel 33

1. Kui liikmesriik ei kinnita artikli 32 lõikes 4 sätestatud aja jooksul hindamisaruannet, toote omaduste kokkuvõtet, tähistust ja pakendi teabelehte võimaliku suure ohu tõttu rahva või loomade tervisele või keskkonnale, edastab ta oma seisukoha üksikasjaliku põhjenduse võrdlusliikmesriigile, teistele asjaomastele liikmesriikidele ja taotlejale. Lahkarvamused antakse arutamiseks viivitamata edasi koordineerimisrühmale.

Kui liikmesriik, millele on taotlus esitatud, toob välja artikli 71 lõikes 1 nimetatud põhjused, ei loeta seda enam liikmesriigiks, mida käesolev peatükk puudutab.

2. Komisjoni vastu võetavates juhistes määratletakse võimalik suur oht rahva või loomade tervisele või keskkonnale.

3. Koordineerimisrühmas annavad kõik lõikes 1 viidatud liikmesriigid oma parima, et saavutada kokkulepe taotluse suhtes võetavate meetmete osas. Nad annavad taotlejale võimaluse avaldada oma arvamust suuliselt või kirjalikult. Kui liikmesriigid saavutavad kokkuleppe 60 päeva jooksul alates lahkarvamuste arutamisele panekust, fikseerib võrdlusliikmesriik kõikide osapoolte nõusoleku, lõpetab menetluse ja teavitab sellest taotlejat. Kohaldatakse artikli 32 lõiget 5.

4. Kui liikmesriigid 60 päeva jooksul kokkulepet ei saavuta, teavitatakse sellest viivitamatult ametit, eesmärgiga kohaldada artiklites 36, 37 ja 38 sätestatud menetlust. Ametile esitatakse üksikasjalik ülevaade küsimustest, mille osas ei suudetud kokkulepet saavutada, ning lahkarvamuste põhjused. Taotleja saab kõnealuse teabe koopia.

5. Kui taotlejale on teatatud küsimuse suunamisest ametile, edastab ta ametile viivitamata artikli 32 lõike 1 esimeses alalõigus nimetatud teabe ja dokumentide koopiaid.

6. Lõikes 4 nimetatud tingimustel võivad liikmesriigid, mis on võrdlusliikmesriigi hindamisaruande, toote omaduste kokkuvõtte ning tähistuse ja pakendi teabelehe kinnitanud, väljastada taotleja palvel veterinaarravimile müügiluba ilma artiklis 36 sätestatud menetluse tulemust ära ootamata. Sellisel juhul ei piira väljastatud müügiluba nimetatud menetluse tulemuse kohaldamist.

▼ M1*Artikkel 34*

1. Kui ühe veterinaarravimi kohta on esitatud kaks või rohkem artiklite 12–14 kohast müügiloa taotlust ning kui liikmesriigid on vastu võtnud erinevad kõnealuse veterinaarravimi lubamist või selle loa peatamist või tühistamist käsitlevad otsused, võib liikmesriik, komisjon või müügiloa omanik suunata küsimuse veterinaarravimite komiteele (edaspidi „komitee”) artiklites 36, 37 ja 38 sätestatud korra kohaldamiseks.

2. Ühenduses väljastatavate veterinaarravimite müügilubade ühtlustamise ning artiklite 10 ja 11 sätete tõhustamise eesmärgil edastavad liikmesriigid hiljemalt 30. aprilliks 2005 koordineerimisrühmale veterinaarravimite nimekirja, mille jaoks tuleb koostada toote omaduste ühtlustatud kokkuvõtte.

Koordineerimisrühm koostab ravimite nimekirja, võttes aluseks liikmesriikide ettepanekud, ning edastab selle nimekirja komisjonile.

Nimekirja kantud ravimite suhtes kohaldatakse lõike 1 sätteid vastavalt koostöös ametiga kehtestatud ajakavale.

Komisjon kehtestab ametiga koostöös ja huvitatud osapoolte seisukohti arvestades lõpliku nimekirja ja ajakava.

Artikkel 35

1. Liikmesriigid, komisjon või müügiloa taotleja või selle omanik suunavad ühenduse huvidega seotud erijuhtudel küsimuse komiteele artiklites 36, 37 ja 38 sätestatud korra kohaldamiseks enne müügiloa taotlemist, peatamist või tühistamist või müügiloa tingimuste vajalikuks peetavaid muudatusi käsitleva otsuse tegemist, pidades silmas eelkõige VII jaotise kohaselt kogutud teavet.

Asjaomane liikmesriik või komisjon määratleb selgelt komiteele arutamiseks suunatud küsimuse ja teavitab sellest loa taotlejat või omanikku.

Liikmesriigid ja müügiloa taotleja või omanik edastavad komiteele kogu kõnealuse küsimusega seotud olemasoleva teabe.

2. Kui komiteele suunatud küsimus puudutab ravimivalikut või ravimiklassi, võib amet piirata menetluse teatud konkreetsetele loa osadele.

Sellisel juhul kohaldatakse nende ravimite suhtes artiklit 39 ainult juhul, kui neid hõlmab käesolevas peatükis kirjeldatud loamenetlus.

Artikkel 36

1. Komitee arutab käesolevas artiklis määratletud korraga seotud küsimusi ja esitab põhjendatud arvamuse 60 päeva jooksul alates küsimuse esitamisest.

Artiklite 34 ja 35 kohaselt komiteele esitatud juhtudel võib komitee kõnealust tähtaega pikendada 90 päeva võrra, võttes arvesse asjaomaste müügiloa omanike seisukohti.

Eriolukorras võib komitee esimehe ettepanekul kokku leppida lühema tähtaja.

2. Küsimuse arutamiseks nimetab komitee ühe oma liikmetest ettekandjaks. Komitee võib nimetada ka sõltumatuid eksperte eriküsimustes nõustamiseks. Ekspertide nimetamisel määratleb komitee nende ülesanded ja täpsustab töö lõpuleviimise tähtaja.

3. Enne oma arvamuse avaldamist annab komitee müügiloa taotlejale või omanikule võimaluse kirjalike või suuliste selgituste esitamiseks komitee määratud aja jooksul.

Komitee arvamus sisaldab toote omaduste kokkuvõtte projekti ning tähistuse ja pakendi teabelehe kavandeid.

▼M1

Komitee võib vajaduse korral kutsuda mõnda teist isikut esitama küsimusega seotud teavet.

Komitee võib pikendada lõikes 1 nimetatud tähtaega, et müügiloa taotleja või omanik saaks oma selgitusi ette valmistada.

4. Amet teavitab müügiloa taotlejat või omanikku viivitamata järgmistest komitee arvamustest:

- taotlus ei vasta loa väljastamise tingimustele, või
- müügiloa taotleja või omaniku poolt artikli 14 kohaselt esitatud ravimi omaduste kokkuvõtet tuleks muuta, või
- loa andmine eeldab teatud ravimi ohutu ja tõhusa kasutamise seisukohalt oluliseks peetavate tingimuste täitmist, sh ravimiohutuse järelevalvega seotud tingimuste täitmist, või
- müügiluba tuleb peatada, muuta või tühistada.

Müügiloa taotleja või omanik võib 15 päeva jooksul pärast arvamuse saamist teatada ametile kirjalikult oma kavatsusest taotleda arvamuse läbivaatamist. Sel juhul edastab ta 60 päeva jooksul pärast arvamuse saamist ametile taotluse üksikasjalikud põhjendused.

Komitee vaatab 60 päeva jooksul pärast taotluse põhjenduste saamist oma arvamuse läbi vastavalt määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 62 lõike 1 neljanda alalõigu sätetele. Langetatud otsuse põhjendused lisatakse käesoleva artikli lõikes 5 nimetatud hindamisaruandele.

5. Amet edastab liikmesriikidele, komisjonile ja müügiloa taotlejale või omanikule komitee lõpliku arvamuse 15 päeva jooksul pärast selle vastuvõtmist koos aruandega, milles kirjeldatakse veterinaarravimi hindamist ja esitatakse komitee otsuste põhjendused.

Kui on otsustatud müügiluba väljastada või pikendada, lisatakse arvamusele järgmised dokumendid:

- a) artiklis 14 nimetatud ravimi omaduste kokkuvõtte kava; vajaduse korral kajastab see erinevusi liikmesriikide veterinaartingimustes;
- b) kõik loa andmist mõjutavad tingimused lõike 4 tähenduses;
- c) üksikasjalikud andmed kõikide soovitatud tingimuste või piirangute kohta, mis puudutavad veterinaarravimi ohutut ja tõhusat kasutamist; ning
- d) tähistuse ja pakendi teabelehe kavandid.

Artikkel 37

15 päeva jooksul pärast arvamuse saamist koostab komisjon taotluse osas langetatava otsuse eelnõu, võttes arvesse ühenduse õigust.

Müügiloa väljastamist ettenägeva otsuse eelnõu korral lisatakse juurde artikli 36 lõike 5 teises alalõigus nimetatud dokumendid.

Kui erandjuhul ei ole otsuse eelnõu kooskõlas ameti arvamusega, lisab komisjon juurde ka erinevuste põhjuste üksikasjaliku selgituse.

Otsuse eelnõu edastatakse liikmesriikidele ja müügiloa taotlejale või omanikule.

▼B*Artikkel 38***▼M1**

1. Komisjon langetab lõpliku otsuse artikli 89 lõikes 3 nimetatud menetluse kohaselt ja 15 päeva jooksul pärast selle lõppu.

▼B

2. Artikli 89 lõikes 1 nimetatud alalise komitee töökorda kohandatakse, et arvesse võtta talle käesoleva peatükiga antud ülesandeid.

▼B

Kohandused hõlmavad järgmist:

- alalise komitee arvamused esitatakse kirjalikult, välja arvatud artikli 37 kolmandas lõigus nimetatud juhtudel,

▼M1

- liikmesriigid võivad 22 päeva jooksul esitada komisjonile otsuse eelnõu kohta kirjalikke märkusi. Kui otsus tuleb langetada kiiresti, võib esimees vastavalt asja kiireloomulisusele määrata lühema tähtaja. See tähtaeg ei tohi, välja arvatud erandjuhtudel, olla lühem kui 5 päeva,
- liikmesriigid võivad esitada kirjaliku taotluse otsuse eelnõu arutamiseks alalise komitee täiskogu istungil.

▼B

Kui komisjoni arvates tõstatavad liikmesriigi kirjalikud märkused uusi ja olulisi teaduslikku või tehnilist laadi küsimusi, millele ameti arvamuses ei ole tähelepanu pööratud, peatab esimees menetluse ja suunab taotluse edasiseks käsitlemiseks ametile tagasi.

Komisjon võtab käesoleva lõike rakendussätteid vastu artikli 89 lõikes 2 osutatud korras.

▼M1

3. Lõikes 1 nimetatud otsus adresseeritakse kõikidele liikmesriikidele ja sellest teavitatakse müügiloa taotlejat või omanikku. Asjaomased liikmesriigid ja võrdlusliikmesriik annavad või tühistavad müügiloa või teevad selle tingimustesse otsusele vastavad vajalikud muudatused 30 päeva jooksul pärast teate saamist sellele viidates. Nad teatavad sellest komisjonile ja ametile.

▼B*Artikkel 39*

1. Müügiloa omanik esitab käesoleva peatüki sätete kohaselt antud loa muutmist käsitleva taotluse kõikidele liikmesriikidele, kes on asjaomasele veterinaaravimile müügiloa andnud.

▼M4

▼M5

Komisjon võtab selle korra vastu rakendusmäärusena. Kõnealune meede, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼B

2. Komisjonile suunatud vahekohtumenetluse puhul kohaldatakse müügilubades tehtavate muudatuste suhtes analoogia põhjal artiklites 36, 37 ja 38 sätestatud korda.

Artikkel 40

1. Kui liikmesriik leiab, et rahvatervise kaitse huvides on vaja käesoleva peatüki sätete kohaselt antud müügiloa tingimusi muuta või müügiluba peatada või tühistada, suunavad asjaomased liikmesriigid küsimuse viivitamata ametile artiklites 36, 37 ja 38 ettenähtud korra kohaldamiseks.

2. Kui erandjuhtudel on inimeste ja loomade tervise ning keskkonna kaitsmiseks vaja kiiresti tegutseda, võib liikmesriik lõpliku otsuse vastu võtmiseni asjaomase veterinaaravimi turustamise ja kasutamise oma territooriumil peatada, ilma et see piiraks artikli 35 kohaldamist. Liikmesriik põhjendab komisjonile ja teistele liikmesriikidele oma tegevust hiljemalt järgmisel tööpäeval.

▼B*Artikkel 41*

Artikleid 39 ja 40 kohaldatakse analoogia põhjal veterinaarravimite suhtes, millele liikmesriigid on direktiivi 87/22/EMÜ artikli 4 kohaselt esitatud komitee arvamuse põhjal andnud loa enne 1. jaanuari 1995.

Artikkel 42

1. Amet avaldab iga-aastase aruande käesoleva peatükiga sätestatud korra toimimise kohta ning edastab selle Euroopa Parlamendile ja nõukogule teadmiseks.

▼M1

2. Komisjon avaldab vähemalt kord iga kümne aasta jooksul käesolevas peatükis kirjeldatud korra alusel omandatud kogemuste aruande ja teeb ettepaneku selle parandamiseks vajalike muudatuste kohta. Komisjon esitab selle aruande Euroopa Parlamendile ja nõukogule.

Artikkel 43

Artikli 33 lõikeid 4, 5 ja 6 ning artikleid 34–38 ei kohaldata artiklis 17 nimetatud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

Artikleid 32–38 ei kohaldata artikli 19 lõikes 2 nimetatud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

▼B

IV JAOTIS

TOOTMINE JA IMPORT

Artikkel 44

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et veterinaarravimite tootmine nende territooriumil toimuks loa alusel. Kõnealune tootmisloa on vajalik ka ekspordiks ettenähtud veterinaarravimite puhul.

2. Lõikes 1 nimetatud loa on vajalik nii täieliku kui ka osalise valmistamise ning osadeks jagamise, pakendamise või esitlemise eri menetluste puhul.

Kõnealust loa ei ole vaja valmistamise, osadeks jagamise, pakendi muutmise või esitlemise jaoks, kui seda teevad farmatseudid apteekides või liikmesriikides selleks juriidilist õigust omavad isikud üksnes jaemüügi tarbeks.

3. Lõikes 1 nimetatud loa on vaja ka kolmandatest riikidest liikmesriiki importimise puhul; käesolevat jaotist ning artiklit 83 kohaldatakse kõnealuse importimise suhtes samal viisil nagu tootmise suhtes.

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et nende territooriumile kolmandast riigist imporditud ning teise liikmesriigi jaoks ettenähtud veterinaarravimitega oleks kaasas lõikes 1 nimetatud loa koopia.

▼M1

4. Liikmesriik edastab ametile lõikes 1 nimetatud müügilubade koopiaid. Amet kannab selle teabe artikli 80 lõikes 6 nimetatud ühenduse andmebaasi.

▼B*Artikkel 45*

Tootmisloa saamiseks peab taotleja täitma vähemalt järgmisi nõudeid:

- a) taotleja määrab kindlaks tootmiseks või importimiseks mõeldud veterinaarravimid ja ravimvormid ning samuti nende tootmise ja/või kontrollimise koha;
- b) taotleja käsutuses on veterinaarravimite ja ravimvormide tootmiseks või importimiseks sobivad ja piisavad tööruumid, tehnilised seadmed ja kontrollivahendid, mis vastavad asjaomase liikmesriigi poolt artikli 24 kohaselt sätestatud ravimite tootmise, kontrolli ja ladustamise juriidilistele nõuetele;
- c) taotleja käsutuses või teenistuses on vähemalt üks asjatundja artikli 52 tähenduses.

Taotleja esitab taotluses andmed, mis kinnitavad vastavust eespoolnimetatud nõuetele.

Artikkel 46

1. Liikmesriigi pädev asutus ei anna tootmisloa välja enne, kui tema esindajad on kontrollinud artikli 45 kohaselt esitatud andmete õigsust.
2. Tagamaks artiklis 45 nimetatud nõuete täitmist, võidakse loa andmine seada sõltuvusse teatavate kohustuste täitmisest kas loa andmise ajal või tagantjärele.
3. Luba kohaldatakse ainult taotluses kindlaksmääratud tööruumide ning kõnealusel taotluses kindlaksmääratud veterinaarravimite ja ravimvormide suhtes.

Artikkel 47

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et tootmisloa menetlemisaeg ei kestaks üle 90 päeva alates päevast, mil pädev asutus taotluse sai.

Artikkel 48

Kui tootmisloa omanik taotleb artikli 45 esimese lõigu punktides a ja b nimetatud andmete muutmist, ei tohi kõnealusel taotluse menetlemisaeg kesta üle 30 päeva. Erandjuhtudel võib seda ajavahemikku pikendada 90 päevani.

Artikkel 49

Liikmesriikide pädevad asutused võivad taotlejalt nõuda täiendavat teavet nii artikli 45 kohaselt esitatud andmete kui ka artiklis 52 nimetatud asjatundja kohta; kui asjaomane pädev asutus kasutab kõnealust õigust, peatatakse artiklis 47 ja 48 nimetatud tähtaegade kohaldamine vajalike täiendavate andmete esitamiseni.

Artikkel 50

Tootmisloa omanikul on vähemalt järgmised kohustused:

- a) tema käsutuses peavad olema töötajad, kes vastavad asjaomases liikmesriigis tootmise ja kontrolli suhtes kehtivatele juriidilistele nõuetele;
- b) müügiiloaga veterinaarravimite müük peab olema korraldatud ainult asjaomaste liikmesriikide seaduste kohaselt;
- c) tootmisloa omanik peab teatama pädevale asutusele kõigist muudatustest, mis ta kavatses teha artikli 45 kohaselt esitatud andmetes;

▼ B

pädevale asutusele tuleb igal juhul viivitamata teatada artiklis 52 nimetatud asjatundja ootamatust asendamisest;

- d) tootmisloa omanik peab igal ajal võimaldama asjaomase liikmesriigi pädeva asutuse esindajatele juurdepääsu oma tööruumidele;
- e) ta peab võimaldama artiklis 52 nimetatud asjatundjal täita oma kohustusi, andes eelkõige tema käsutusse kõik selleks vajalikud vahendid;

▼ M1

- f) järgima ravimitootmise hea tava põhimõtteid ja suuniseid ning kasutama lähtematerjalina ainult toimeaineid, mis on valmistatud lähtematerjalide tootmise hea tava üksikasjalike suuniste kohaselt.

▼ B

- g) tootmisloa omanikul peab olema üksikasjalik dokumentatsioon kõigi tema poolt sihtriikide seaduste kohaselt tarnitud veterinaarravimite, sealhulgas näidiste kohta. Iga tehingu kohta, olenemata sellest, kas tehing on tasuline või mitte, peavad olema vähemalt järgmised andmed:

- kuupäev,
- veterinaarravimi nimetus,
- tarnitud kogus,
- vastuvõtja nimi ja aadress,
- partii number.

Kõnealused andmed peavad pädevatele asutustele inspekteerimiseks kättesaadavad olema vähemalt kolme aasta jooksul.

▼ M1*Artikkel 50a*

1. Käesoleva direktiivi eesmärgil hõlmab lähtematerjalina kasutatavate toimeainete tootmine I lisa 2. osa peatüki C kohaselt määratletud lähtematerjalina kasutatava toimeaine täielikku või osalist tootmist või importi ning erinevaid jaotamis- ja pakkimisprotsesse või pakkimisviise enne selle veterinaarravimisse lisamist, sealhulgas lähtematerjalide turustaja poolt sooritatavat ümberpakkimist või ümbertähistamist.

▼ M5

2. Komisjon võtab vastu kõik muudatused, mida on vaja lõike 1 sätete kohandamiseks teaduse ja tehnika arenguga.

Kõnealused meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼ B*Artikkel 51***▼ M5**

Artikli 50 punktis f nimetatud veterinaarravimite tootmise hea tava põhimõtted ja suunised võtab vastu komisjon direktiiviga, mis adresseeritakse liikmesriikidele. Kõnealused meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼ B

Komisjon avaldab üksikasjalikud suunised ning vaatab need vajaduse korral läbi, et võtta arvesse teaduse ja tehnika arengut.

▼ M1

Artikli 50 punktis f nimetatud lähteainetena kasutatavate toimeainete tootmise hea tava põhimõtted võetakse vastu üksikasjalike suunistena.

▼M1

Komisjon avaldab ühtlasi suunised artikli 44 lõikes 1 nimetatud loa vormi ja sisu, artikli 80 lõikes 3 nimetatud aruannete ja artikli 80 lõikes 5 nimetatud hea tootmistava sertifikaadi vormi ja sisu kohta.

▼B*Artikkel 52*

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et tootmisloa omaniku käsutuses oleks alati ja püsivalt vähemalt üks artiklis 53 ettenähtud tingimustele vastav asjatundja, kes vastutab eelkõige artiklis 55 nimetatud ülesannete täitmise eest.

2. Kui tootmisloa omanik ise vastab artiklis 53 sätestatud tingimustele, siis võib ta lõikes 1 nimetatud vastutuse endale võtta.

*Artikkel 53***▼M1**

1. Liikmesriigid tagavad, et artikli 52 lõikes 1 nimetatud asjatundja vastab lõigetes 2 ja 3 ettenähtud kvalifikatsioonitingimustele.

▼B

2. Asjatundjal peab olema diplom, tunnistus või muu kvalifikatsiooni tõendav ametlik dokument, mis on välja antud vähemalt neli aastat kestnud teoreetilisi ja praktilisi õpinguid hõlmava ülikoolikursuse või asjaomase liikmesriigi poolt samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamisel ühes järgmistest teadusharudest: farmaatsia, meditsiin, veterinaaria, keemia, farmatseutiline keemia ja tehnoloogia, bioloogia.

Ülikoolikursuse miinimumkestus võib olla ka kolm ja pool aastat juhul, kui kursusele järgneb vähemalt ühe aasta pikkune teoreetiline ja praktiline väljaõpe, mis sisaldab vähemalt kuuekuulist koolitust üldapteegis ning mida kinnitab ülikoolitasemel sooritatud eksam.

Kui liikmesriigis on samal ajal kaks ülikoolikursust või ülikoolikursusega samaväärseks tunnistatud kursust, millest üks kestab neli ning teine kolm aastat, loetakse kolmeaastase ülikoolikursuse või sellega samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamisel välja antud diplom, tunnistus või muu ametlik kvalifikatsioonitõend esimeses lõigus nimetatud kestuse nõudele vastavaks niivõrd, kui võrd kõnealune liikmesriik tunnistab mõlema kursuse lõpetamisel väljaantavate diplomite, tunnistuste või muude kvalifikatsiooni tõendavate ametlike dokumentide samaväärsust.

Kursus hõlmab teoreetilist ja praktilist koolitust vähemalt järgmistes põhiainevaldkondades:

- eksperimentaalfüüsika,
- üld- ja anorgaaniline keemia,
- orgaaniline keemia,
- analüütiline keemia,
- farmatseutiline keemia, sh ravimianalüüs,
- üldine ja rakenduslik biokeemia (meditsiiniline),
- füsioloogia,
- mikrobioloogia,
- farmakoloogia,
- farmaatsiatehnoloogia,
- toksikoloogia,
- farmakognosia (taimse ja loomse päritoluga aktiivainete koostist ja toimet käsitlev õpetus).

▼B

Kõnealuste õppeainete õpetamine peab olema tasakaalustatud nii, et see võimaldaks asjaomasel isikul täita artiklis 55 kindlaks määratud kohustusi.

Niivõrd kui teatavad käesolevas lõikes nimetatud diplomid, tunnistused või muud kvalifikatsiooni tõendavad ametlikud dokumendid ei vasta eespool ettenähtud kriteeriumidele, peab liikmesriigi pädev asutus tagama, et asjaomane isik tõendab veterinaarravimite tootmisel ja kontrollimisel vajalike teadmiste olemasolu vastavatel erialadel.

3. Asjatundjal peab olema vähemalt kahe aasta pikkune praktiline staaž ühe või mitme tootmisluba omava tootjana tegutseva ettevõtja juures ravimite kvalitatiivse analüüsi, toimeainete kvantitatiivse analüüsi ning veterinaarravimi kvaliteedi tagamiseks vajaliku katsetamise ja kontrolli alal.

Praktilise staaži pikkust võib vähendada ühe aasta võrra, kui ülikoolikursus kestab vähemalt viis aastat, ning poolteise aasta võrra, kui ülikoolikursus kestab vähemalt kuus aastat.

*Artikkel 54***▼M1**

1. Isikul, kes direktiivi 81/851/EMÜ kohaldamise alguskuupäeval liikmesriigis täidab artikli 52 lõikes 1 nimetatud isiku ülesandeid, ilma et ta vastaks artiklis 53 ettenähtud tingimustele, on õigus jätkata sama tegevust ühenduses.

▼B

2. Isiku, kellel on diplom, tunnistus või muu kvalifikatsiooni tõendav ametlik dokument, mis on välja antud ülikoolikursuse või asjaomasel liikmesriigis samaväärseks tunnistatud kursuse lõpetamisel teadusvaldkonnas, mis kõnealuse riigi seaduste kohaselt võimaldab tal töötada artiklis 52 nimetatud isiku tegevusalal, võib juhul, kui kõnesolev isik alustas õpinguid enne 9. oktoobrit 1981, lugeda pädevaks jätkama artiklis 52 nimetatud isiku tegevust kõnealuses liikmesriigis tingimusel, et ta on vähemalt kaks aastat enne 9. oktoobrit 1991 töötanud ühe või mitme tootmisluba omava ettevõtja juures järgmistel tegevusaladel: tootmise järelevalve ja/või toimeainete kvalitatiivne ja kvantitatiivne analüüs ning veterinaarravimite kvaliteedi tagamiseks vajalik katsetamine ja kontroll artiklis 52 nimetatud isiku vahetus alluvuses.

Kui isiku esimeses lõigus nimetatud praktiline staaž on täitunud enne 9. oktoobrit 1971, siis peab ta vahetult enne kõnealuse tegevuse alustamist omandama täiendava üheaastase praktilise staaži esimeses lõigus nimetatud tingimuste kohaselt.

Artikkel 55

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et artiklis 52 nimetatud asjatundja on ilma tootmisloa omanikuga suhteid kahjustamata volitatud artiklis 56 nimetatud korra raames tagama, et:

a) veterinaarravimi tootmisel asjaomasel liikmesriigis on iga veterinaarravimi partii toodetud ja kontrollitud vastavalt kõnealuses liikmesriigis kehtivatele seadustele ning müügiloa nõuete kohaselt;

▼M1

b) kolmandatest riikidest saabuvate veterinaarravimite puhul, isegi kui need on toodetud ühenduses, on igale imporditud tootepartiile tehtud liikmesriigis täielik kvalitatiivne analüüs, vähemalt kõigi toimeainete kvantitatiivne analüüs ning kõik katsed või kontrollid, mida on vaja veterinaarravimi müügiloa nõuetele vastava kvaliteedi tagamiseks.

▼B

Ühes liikmesriigis sellisel viisil kontrollitud veterinaarravimite partiid on vabastatud eespoolnimetatud kontrollimistest, kui need lastakse turule teises liikmesriigis koos kontrollaktidega, millel on asjatundja allkiri.

▼B

2. Kui on tegemist kolmandast riigist imporditud veterinaarravimitega ning kui ühenduse ja ekspordiriigi vahel on sõlmitud kokkulepe, mis tagab, et veterinaarravimi tootja rakendab ühenduses kehtivate tavade ja vahemalt samaväärseid häid tootmistavasid ning et ekspordiriigis on tehtud lõike 1 esimese lõigu punktis b nimetatud kontrollimised, võidakse asjatundja vabastada kõnealuste kontrollimiste kohustusest.

3. Asjatundja peab kõigil juhtudel, aga eelkõige veterinaarravimi turule laskmisel, akti või selleks ettenähtud samaväärse dokumendiga tõendama, et iga tootepartii vastab käesoleva artikli nõuetele; kõnealust akti või samaväärset dokumenti ajakohastatakse vastavalt toimingutele ning see jääb pädeva asutuse esindajate käsutusse asjaomase liikmesriigi sätetega kindlaksmääratud ajaks, kuid igal juhul vähemalt viieks aastaks.

Artikkel 56

Liikmesriigid tagavad artiklis 52 nimetatud asjatundjate kohustuste täitmise kas kohaste haldusmeetmete või kõnealuse isiku kutsealase tegevusjuhendi abil.

Liikmesriigid võivad ette näha selliste isikute tegevuse ajutise peatamise, kui nende vastu on algatatud haldus- või distsiplinaarmenetlus kohustuste täitmatajätmise tõttu.

Artikkel 57

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

V JAOTIS

MÄRGISTAMINE JA PAKENDIVAHELEHT*Artikkel 58*

1. ►**M1** Pädev asutus kinnitab veterinaarravimite esma- ja välispakendi, välja arvatud artikli 17 lõikes 1 nimetatud ravimite korral. Pakendile on loetava tekstiga märgitud järgmine teave, mis vastab artiklite 12–13d kohaselt esitatud andmetele ja dokumentidele: ◀

▼M1

- a) ravimi nimetus, seejärel toimeainekogus ja ravimivorm. Üldnimetus lisatakse, kui ravim sisaldab ainult üht toimeainet ja kui selle nimetus on tehislilik;
- b) andmed toimeainete kvalitatiivse ja kvantitatiivse koostise kohta annustusühiku või konkreetse ruumala või massi kohta olenevalt annustamisviisist, kasutades üldnimetusi;

▼B

- c) tootja partii number;
- d) müügiloa number;

▼M1

- e) müügiloa omaniku ning vajaduse korral müügiloa omaniku määratud esindaja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;
- f) loomaliigid, kellele veterinaarravim on ette nähtud; manustamisviis ja vajaduse korral manustamistee. Jäetakse ruumi ettenähtud annuse näitamiseks;
- g) toiduloomadele manustatava veterinaarravimi puhul keeluaeg kõikide asjaomaste liikide ja mitmesuguste asjaomaste toiduainete (liha ja rups, munad, piim, mesi) osas isegi juhul, kui keeluaeg võrdub nulliga;

▼B

- h) kõlblikusaeg, lihtsas ja arusaadavas keeles;
- i) eriettevaatusabinõud ladustamisel, kui need on olemas;

▼M1

- j) vajaduse korral kasutamata veterinaarravimite või nende jääkide kõrvaldamisega seotud eriettevaatusmeetmed koos viitega kõikidele kohastele olemasolevatele kogumissüsteemidele;

▼B

- k) artikli 26 lõike 1 kohaselt nõutavad andmed, kui need on olemas;

▼M1

- l) märke „Üksnes veterinaarseks kasutamiseks” või artiklis 67 nimetatud ravimite korral märke „Üksnes veterinaarseks kasutamiseks veterinaarretsepti alusel”.

▼B

2. Ravimvormi ning sisalduse preparaadi massina, mahuna ja dooside arvuna võib märkida ka ainult välispakendile.
3. I lisa 1. osa punkti A sätteid, niivõrd kui võrd need käsitlevad veterinaarravimi toimeaine kvantitatiivset ja kvalitatiivset sisaldust, kohaldatakse lõike 1 punktis b ettenähtud andmete suhtes.
4. Lõike 1 punktides f–l nimetatud andmed märgitakse ravimi pakendile selle riigi keeles või keeltes, mille turule ravim lastakse.

▼M1

5. Ravimite korral, millele on antud müügiluba määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel, võivad liikmesriigid lubada või nõuda, et välispakend sisaldaks lisateavet turustamise, omamise, müügi või vajalike ettevaatusmeetmete kohta, eeldusel, et selline teave ei ole vastuolus ühenduse õiguse ega müügiloo tingimustega ning ei ole reklaamiotstarbeline.
See lisateave paikneb sinise servaga raamis, mis eraldab selle selgelt lõikes 1 nimetatud teabest.

▼B*Artikkel 59***▼M1**

1. Ampullide puhul märgitakse artikli 58 lõike 1 esimeses lõigus loetletud andmed välispakendile. Esmapakendil on vaja esitada ainult järgmised andmed:

▼B

- veterinaarravimi nimetus,
- toimeainete kogus,
- manustamistee,
- tootja partii number,
- kõlblikusaeg,
- märke „üksnes veterinaarseks kasutamiseks”.

▼M1

2. Väikeste ühekordset annust sisaldavate esmapakendite korral, välja arvatud ampullid, millele ei ole lõikes 1 nimetatud andmeid võimalik kanda, kohaldatakse artikli 58 lõigete 1, 2 ja 3 nõudeid ainult välispakendi suhtes.
3. Lõike 1 kolmandas ja kuuendas taandes mainitud andmed märgitakse ravimi välis- ja esmapakendile selle riigi keeles või keeltes, kus ravimit turustatakse.

Artikkel 60

Välispakendi puudumise korral märgitakse kõik andmed, mis peavad artiklite 58 ja 59 kohaselt sellisel pakendil olema, esmapakendile.

▼B*Artikkel 61***▼M1**

1. Pakendi teabeleht veterinaarravimi pakendis on kohustuslik juhul, kui kogu käesolevas artiklis ettenähtud teavet ei saa märkida esma- ja välispakendile. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et pakendi teabeleht kehtib üksnes selle veterinaarravimi kohta, millega see kaasneb. Pakendi teabeleht sõnastatakse üldsusele arusaadavalt selle liikmesriigi, kus ravimit turustatakse, ametlikus keeles või ametlikes keeltes.

Esimene lõik ei takista pakendi teabelehe koostamist mitmes keeles eeldusel, et esitatav teave on kõigis keeltes samane.

Pädevad asutused võivad vabastada eriveterinaarravimite tähistusi ja teabelehti teatud andmete sisaldamise kohustusest ning nõudest, et teabeleht peab olema selle liikmesriigi, kus ravimit turustatakse, ametlikus keeles või ametlikes keeltes, kui ravimit manustab ainult veterinaararst.

2. Pädevad asutused kinnitavad pakendi teabelehed. Teabelehtedel on esitatud järgmises järjekorras vähemalt järgmine teave, mis on kooskõlas artiklite 12–13d kohaselt esitatud andmete ja dokumentidega ning ravimi omaduste kinnitatud kokkuvõttega:

- a) müügiloa omaniku ja tootja ning vajaduse korral müügiloa omaniku esindaja nimi või ärinimi ja alaline aadress või registreeritud tegevuskoht;
- b) veterinaarravimi nimetus, seejärel toimeainekogus ja ravimivorm. Üldnimetus lisatakse, kui ravim sisaldab ainult üht toimeainet ja kui selle nimetus on tehislik. Kui ravimile on väljastatud luba vastavalt artiklites 31–43 sätestatud korrale asjaomastes liikmesriikides erinevate nimetuste all, siis kõigis liikmesriikides loa saanud nimetuste loetelu;

▼B

- c) näidustused;
- d) vastunäidustused ja kõrvaltoimed, kuivõrd need andmed on vajalikud veterinaarravimi kasutamisel;
- e) loomaliigid, kellele veterinaarravim on mõeldud, doos iga liigi puhul, manustamisviis ja -tee ning vajaduse korral nõuetekohase manustamise õpetus;
- f) toiduloomadele manustatava veterinaarravimi puhul keeluaeg, isegi kui see võrdub nulliga;
- g) eriettevaatusabinõud ladustamisel, kui need on kehtestatud;
- h) artikli 26 lõike 1 kohaselt nõutavad andmed, kui need on olemas;
- i) eriettevaatusabinõud kasutamata ravimite või ravimijätmete kõrvaldamisel, kui see on vajalik;

▼M1*Artikkel 62*

Käesoleva jaotise sätete täitmatajätmise korral ning juhul, kui asjaomasele isikule suunatud ametlik teade ei ole tulemusi andnud, võivad liikmesriikide pädevad asutused müügiloa peatada või tühistada.

▼B*Artikkel 63*

Käesoleva jaotise sätteid ei mõjuta liikmesriikide nõudeid, mis on seotud tarnetingimustega elanikkonnale, hindade märkimisega veterinaarravimite kasutatavatele ravimitele ning tööstusomandi õigusega.

▼B*Artikkel 64*

1. Ilma et see piiraks lõike 2 kohaldamist, märgistatakse homöopaatilised veterinaarravimid käesoleva jaotise sätete kohaselt ning identifitseeritakse etiketile selgesti loetavalt kantud sõnade „homöopaatiline ravim veterinaarseks kasutamiseks” abil.

▼M1

2. Lisaks selgelt väljendatud sõnadele „kinnitatud näidustusteta homöopaatiline veterinaarravim”; on artikli 17 lõikes 1 nimetatud homöopaatilise veterinaarravimi tähistusel ning vajaduse korral pakendi teabelehel üksnes järgmine teave:

— lähtematerjali või lähtematerjalide teaduslik nimetus, millele on lisatud lahjendusaste, kasutades vastavalt artikli 1 punktile 8 kasutatud farmakopöa sümboleid. Kui homöopaatiline veterinaarravim sisaldab mitut lähtematerjali, võib tähistuses mainida lisaks lähtematerjalide teaduslikele nimetustele ka tehisinimetus,

▼B

- müügiloa omaniku ning vajaduse korral ka tootja nimi ja aadress,
- manustamisviis ning vajaduse korral manustamistee,
- kõlblikkusaeg selgesti ja täpselt (kuu, aasta),
- ravimvorm,
- müügipakendi sisu,
- eriettevaatusabinõud ladustamisel, kui need on olemas,
- sihtliigid,
- erihoiatus, kui see on ravimi puhul vajalik,
- tootja partii number,
- registrinumber.

▼M1

VI JAOTIS

VETERINAARRAVIMITE VALDAMINE, TURUSTAMINE NING VALMISTAMINE JA VÄLJASTAMINE.**▼B***Artikkel 65*

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et veterinaarravimite hulгимүүк toimuks ainult loa alusel ning et loa andmiseks ettenähtud aeg ei kehtaks üle 90 päeva alates taotluse pädevale asutusele saabumise kuupäevast.

Liikmesriigid võivad hulгимүүги määratluse alt välja jätta väikese koguse veterinaarravimite tarnimise ühelt jaemüüjalt teisele.

2. Hulгимүүгiloa saamiseks peab taotlejal olema tehniliselt pädev töötajaskond ning sobivad ja piisavad tööruumid, mis vastavad veterinaarravimite ladustamise ja käitlemise nõuetele asjaomases liikmesriigis.

3. Hulгимүүгiloa omanik on kohustatud pidama üksikasjalikku arvestust. Iga saabumis- või lähetamistehingu kohta peavad olema vahemalt järgmised andmed:

- a) kuupäev;
- b) veterinaarravimi täpne kirjeldus;
- c) tootja partii number, kõlblikkusaeg;
- d) saadud või tarnitud kogus;
- e) tarnija või saaja nimi ja aadress.

▼B

Vähemalt kord aastas kontrollitakse üksikasjalikult saabuvate ja läheta-tavate ravimitarnete ning parajasti laos hoitavate varude vastavust, kusjuures kõik erinevused registreeritakse.

Kõnealused andmed peavad pädevatele asutustele inspekteerimiseks kättesaadavad olema vähemalt kolme aasta jooksul.

▼M1

3a. Turustusloa omanikul on operatiivkava, mis tagab kõigi pädevate asutuste poolt nõutavate või koostöös kõnealuse ravimi tootjaga või müügiloo omanikuga teostatavate turult tagasivõtmise toimingute tõhusa rakendamise.

▼B

4. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et hulgi-müüjad tarniksid veterinaarravimeid ainult isikutele, kellel on artikli 66 kohaselt lubatud tegelda jaemüügiga, või muudele isikutele, kellel on seaduslikult lubatud veterinaarravimeid hulgimüüjatelt vastu võtta.

▼M1

5. Iga müügiluba mitteomav turustaja, kes impordib ravimit teisest liikmesriigist, teavitab müügiloo omanikku ja selle liikmesriigi pädevat asutust, kuhu ravimit imporditakse, oma kavatsusest seda importida. Ravimite korral, millele pole antud müügiluba määruse (EÜ) nr. 726/2004 kohaselt, ei piira pädeva asutuse teavitamine selle liikmesriigi seadusandluses sätestatud täiendavate menetluste kohaldamist.

▼B*Artikkel 66*

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et veterinaarravimite jaemüügiga tegeleksid üksnes need isikud, kellel on asjaomase liikmesriigi õiguse alusel luba selliste toimingutega tegeleda.

▼M1

2. Kõik isikud, kellel on lõike 1 alusel lubatud müüa veterinaarravi-meid, on kohustatud pidama üksikasjalikku arvestust veterinaarravimite kohta, mida võib müüa ainult retseptiga. Iga saabumis- või lähetamiste-hingu kohta peavad olema vähemalt järgmised andmed:

▼B

- a) kuupäev;
- b) veterinaarravimi täpne kirjeldus;
- c) tootja partii number;
- d) saadud või tarnitud kogus;
- e) tarnija või saaja nimi ja aadress;
- f) vajaduse korral ravimi määranud veterinaararsti nimi ja aadress ning retsepti koopia.

Vähemalt kord aastas kontrollitakse üksikasjalikult saabuvate ja läheta-tavate ravimitarnete ning parajasti laos hoitavate ravimite vastavust, kusjuures kõik erinevused registreeritakse.

▼M1

Kõnealused andmed peavad olema pädevatele asutustele inspekteerimi-seks kättesaadavad vähemalt viie aasta jooksul.

3. Liikmesriigid võivad lubada müüa oma territooriumil toidulooma-dele ettenähtud veterinaarravimeid, millele nõuab veterinaarretsepti või mille müügi järelevalvet teostab selleks registreeritud isik, kes tagab kvalifikatsiooni, arvepidamise ja aruandluse vastavalt riiklikule õigusele. Liikmesriigid teavitavad komisjoni riikliku õiguse vastavatest sätetest. Käesolevat sätet ei kohaldata bakteriaalsete nakkuste suu- või seedekul-glaväliseks raviks ettenähtud veterinaarravimite müügi suhtes.

▼B*Artikkel 67***▼M1**

Ilma et see piiraks rangemate veterinaarravimite valmistamist ja väljastamist käsitlevate ühenduse või riigisiseste eeskirjade kohaldamist ning selleks, et kaitsta inimeste ja loomade tervist, nõutakse veterinaarretsepti järgmiste veterinaarravimite väljastamisel:

▼B

- a) ravimid, mille puhul kehtivad ametlikud tarnimis- või kasutuspiirangud:
- piirangud, mis tulenevad narkootilisi ja psühhotroopseid aineid käsitlevate ÜRO asjakohaste konventsioonide rakendamisest,
 - veterinaarravimite kasutamise piirangud, mis tulenevad ühenduse õigusest;

▼M5

aa) toiduloomadele ettenähtud veterinaarravimid.

Liikmesriigid võivad kohaldada käesolevast nõudest vabastamist vastavalt komisjoni kehtestatud kriteeriumidele. Kõnealuste kriteeriumide kehtestamine, mis kujutab endast meetet, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

Liikmesriigid võivad jätkata siseriiklike sätete kohaldamist kuni

- i) vastavalt esimesele lõigule vastu võetud otsuse kohaldamise kuupäevani või
- ii) 1. jaanuarini 2007, kui seda otsust ei ole vastu võetud 31. detsembriks 2006;

▼B

- b) ravimid, mille puhul peab veterinaararst kasutama eriettevaatusabinõusid, et vältida asjatut riski:
- sihtliikidele,
 - ravimeid loomale manustavale isikule,

▼M1

▼B

— keskkonnale;

- c) eelnevat täpset diagnoosi vajava ravi või haiguslike protsesside puhul kasutatavad ravimid või ravimid, mille kasutamisel võib tekkida hilisemat diagnoosimist ja ravi takistav või segav toime;

▼M1

d) toiduloomadele ettenähtud seeriaviisiline ravim artikli 3 lõike 2 punkti b tähenduses.

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed, tagamaks seda, et ainult retsepti alusel müüdavate ravimite korral piirneb väljakirjutatud ja müüdav kogus vähima kõnealuseks raviks vajaliku kogusega.

Lisaks nõutakse retsepti uute veterinaarravimite puhul, mis sisaldavad sellist toimeainet, mida on veterinaarravimis lubatud kasutada vähem kui viis aastat.

▼B*Artikkel 68*

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et anaboolsete, antibakteriaalsete, parasiitdevastaste, põletikuvastaste, hormonaalsete või psühhotroopsete omadustega veterinaarravimeid või

▼B

veterinaarravimitena kasutatavaid aineid valdavad või kontrollivad ainult isikud, kes on selleks oma riigi kehtivate seaduste alusel volitatud.

2. Liikmesriigid peavad arvestust tootjate ja diilerite üle, kellel on luba hoida oma valduses toimeaineid, mida võib kasutada lõikes 1 nimetatud omadustega veterinaarravimite tootmisel. Sellised isikud peavad säilitama kõik üksikasjalikud andmed tehingute kohta ainetega, mida võib kasutada veterinaarravimite tootmisel, ning hoidma need andmed pädevatele asutustele inspekteerimiseks kättesaadavatena vähemalt kolme aasta jooksul.

▼M5

3. Komisjon võtab vastu kõik lõikes 1 nimetatud ainete loetelus tehtud muudatused.

Kõnealused meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼B*Artikkel 69***▼M1**

Liikmesriigid tagavad, et toiduloomade omanikud või pidajad saavad tõendada veterinaarravimite ostmist, valdamist ja manustamist sellistele loomadele viie aasta jooksul pärast manustamist, sealhulgas ka siis, kui loom selle viie aasta jooksul tapetakse.

▼B

Liikmesriigid võivad eelkõige nõuda arvestuse pidamist, mis sisaldab vähemalt järgmisi andmeid:

- a) kuupäev;
- b) veterinaarravimi nimetus;
- c) kogus;
- d) ravimi tarnija nimi ja aadress;
- e) täpsed andmed loomade kohta, kellele ravimit on manustatud.

*Artikkel 70***▼M1**

Erandina artiklist 9 ja ilma et see piiraks artikli 67 kohaldamist, tagavad liikmesriigid, et teises liikmesriigis teenuseid osutavad veterinaararstid saavad kaasa võtta ja loomadele manustada veterinaarravimeid väikeses koguses, mis ei ületa päevast vajadust, välja arvatud immunoloogilised veterinaarravimid, millel puudub kasutusluba liikmesriigis, kus teenuseid osutatakse (edaspidi: vastuvõttev liikmesriik), kui on täidetud järgmised tingimused:

▼B

- a) artiklites 5, 7 ja 8 ettenähtud ravimi müügiloa on välja andnud selle liikmesriigi pädev asutus, kus on veterinaararsti registreeritud asukoht;
- b) veterinaararst transpordib veterinaarravimeid tootja originaalpakendis;
- c) toiduloomadele manustamiseks mõeldud veterinaarravimid on samasuguse toimeainete kvalitatiivse ja kvantitatiivse koostisega, nagu vastuvõttvas liikmesriigis artiklite 5, 7 ja 8 kohaselt lubatud ravimid;
- d) teises liikmesriigis teenuseid osutav veterinaararst tutvub kõnealuses liikmesriigis kehtiva veterinaarpraksise hea tavaga ning veendub, et asjaomase veterinaarravimi märgisel esitatud keeluajast peetakse kinni, välja arvatud juhul, kui on põhjust eeldada, et ta peaks

▼B

teadma, et vastavalt kõnealusele veterinaarpraksise heale tavale oleks tulnud määrata pikem keeluaeg;

- e) veterinaararst annab veterinaarravimit vastuvõtvas liikmesriigis ravitava looma omanikule või -pidajale ainult juhul, kui see on lubatud vastuvõtva liikmesriigi eeskirjadega; sellisel juhul annab veterinaararst siiski veterinaarravimit ainult nendele loomadele, keda ta ise ravib, ning ainult minimaalsetes kogustes, mis on vajalikud asjaomaste loomade ravi lõpuleviimiseks kõnealusel juhul;
- f) veterinaararst on kohustatud pidama üksikasjalikku arvestust loomade kohta, kellele on manustatud ravimit, näidates ära diagnoosi, manustatud veterinaarravimid, manustatud annused, ravi kestuse ja kohaldatud keeluaega. Kõnealused andmed peavad vastuvõtva liikmesriigi pädevatele asutustele inspekteerimiseks kättesaadavad olema vähemalt kolme aasta jooksul;
- g) veterinaararsti kaasasolevate veterinaarravimite üldine valik ja kogus ei tohi ületada veterinaarpraksise hea tava kohaselt ettenähtud ravimite üldist päevast vajadust.

Artikkel 71

1. Juhul, kui puuduvad loomahaiguse likvideerimiseks või tõrjeks ettenähtud immunoloogiliste veterinaarravimite kasutamist käsitlevad konkreetsed ühenduse õigusaktid, võib liikmesriik siseriiklike õigusaktidega sätestatud korras oma territooriumi osal või kogu territooriumil ära keelata immunoloogiliste veterinaarravimite tootmise, impordi, valdamise, müügi, tarnimise ja/või kasutamise, kui tehakse kindlaks, et:

- a) ravimi manustamine loomale on vastuolus loomahaiguste diagnoosimise, tõrje või likvideerimise riikliku programmi rakendamisega või tekitab raskusi tõendamisel, et elusloomad või toiduained või muud tooted, mis on saadud loomadelt, kellele on ravimit manustatud, ei ole nakatatud;
- b) haigust, mille suhtes ravim peab immuunsuse tekitama, kõnealusel territooriumil üldiselt ei esine.

▼M1

Samuti võib liikmesriik kohaldada esimese alalõigu sätteid müügiloa tühistamiseks vastavalt artiklites 31–43 sätestatud detsentraliseeritud menetlusele.

▼B

2. Liikmesriikide pädevad asutused teatavad komisjonile kõigist lõike 1 sätete kohaldamise juhtudest.

VII JAOTIS

RAVIMIOHUTUSE JÄRELEVALVE

Artikkel 72

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed, et soodustada veterinaarravimite oodatavate kõrvaltoimete teatamist pädevatele asutustele.

▼M1

2. Liikmesriigid võivad kehtestada veterinaararstidele ja muudele tervishoiuspetsialistidele täpsemad nõudeid seoses oodatavatest raskest või ootamatutest kõrvaltoimetest ning inimesel avalduvatest kõrvaltoimetest teatamisega.

▼B*Artikkel 73***▼M1**

Et tagada asjakohaste ja ühtlustatud ühenduses lubatud veterinaarravimeid käsitlevate reguleerivate otsuste vastuvõtmine ning arvestades veterinaarravimite tavapärase kasutustingimustes ilmnenu arvatavate kõrvaltoimete kohta saadud teavet, kasutavad liikmesriigid veterinaarravimite ohutuse järelevalvesüsteemi. Selle süsteemi abil kogutakse veterinaarravimite järelevalveks vajalikku teavet, eelkõige teavet nende kõrvaltoimete kohta loomadel ja inimestel, ning antakse sellele teaduslik hinnang.

▼B

Teavet võrreldakse olemasolevate andmetega veterinaarravimi müügi ja väljakirjutatud retseptide hulga kohta.

▼M1

Liikmesriigid tagavad selles süsteemis kogutud sobiva teabe edastamise teistele liikmesriikidele ja ametile. Teave talletatakse määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 57 lõike 1 teise alalõigu punktis k nimetatud andmebaasis ja on pidevalt kättesaadav kõikidele liikmesriikidele ning viivituks ka avalikkusele.

▼B

Süsteemis võetakse arvesse ka kogu olemasolevat infot oodatud efektiivsuse puudumise ja ettenähtust erineva kasutamise kohta ning uuringuid keeluaaja õigsuse ning ravimi kasutamisest tulenevate võimalike keskkonnaprobleemide kohta, mis võib mõjutada kasulikkuse ja ohtude hindamist, kusjuures infot tõlgendatakse komisjoni artikli 77 lõikes 1 osutatud suuniste kohaselt.

▼M1*Artikkel 73a*

Ravimiohutuse järelevalve, sidevõrkude kasutamise ja turujärelevalvega seotud tegevuste jaoks ettenähtud summade haldus on pädevate asutuste püsiva kontrolli all, et tagada nende sõltumatus.

▼B*Artikkel 74*

Müügiloa omaniku käsutuses peab alati olema ravimiohutuse järelevalve eest vastutav kohane asjatundja.

▼M1

Nimetatud asjatundja resideerib ühenduses ja vastutab järgmise eest:

▼B

- a) sellise süsteemi loomise ja säilitamise eest, mis tagab asutuse personalile ja ravimiesindajatele oodatavate kõrvaltoimete kohta antud teabe kogumise ja võrdlemise viisil, mis võimaldab seda teavet kasutada vähemalt ühes ühenduse punktis;
- b) artiklis 75 nimetatud aruannete koostamise eest pädevatele asutustele nende poolt ettenähtud vormis ning artikli 77 lõikes 1 nimetatud suuniste kohaselt;
- c) ammendava ja kiire vastuse eest pädevate asutuste igale taotlusele saada vajalikku lisateavet veterinaarravimi kasulikkuse ja ohtude hindamiseks, sealhulgas teavet asjaomase veterinaarravimi läbimüügi mahu või retseptide hulga kohta;
- d) muu vajaliku teabe andmise eest pädevatele asutustele veterinaarravimi kasulikkuse ja ohtude hindamiseks, sealhulgas asjakohase teabe andmise eest turustamisele järgnevate järelevalveuringute kohta.

▼ M1*Artikkel 75*

1. Müügiloa omanik säilitab üksikasjalikke andmeid kõigi ühenduses või mõnes kolmandas riigis ilmnevate arvatavate kõrvaltoimete kohta.

Välja arvatud erandjuhtudel, teatatakse nendest kõrvaltoimetest elektrooniliselt aruande vormis vastavalt artikli 77 lõikes 1 nimetatud suunistele.

2. Müügiloa omanik registreerib kõik veterinaarravimite kasutamisega seotud arvatavad rasked kõrvaltoimed ja inimestel avaldunud kõrvaltoimed, millele tema tähelepanu on juhitud, ning esitab sellekohase aruande viivitamata selle liikmesriigi pädevale asutusele, kelle territooriumil juhtum aset leidis, hiljemalt 15 päeva jooksul pärast teabe saamist.

Samuti registreerib müügiloa omanik kõik veterinaarravimite kasutamisega seotud arvatavad rasked kõrvaltoimed ja inimestel avaldunud kõrvaltoimed, mille korral võib põhjendatult eeldada, et ta neid teab, ning esitama sellekohase aruande viivitamata selle liikmesriigi pädevale asutusele, kelle territooriumil juhtum aset leidis, hiljemalt 15 päeva jooksul pärast teabe saamist.

3. Müügiloa omanik tagab, et kõigi kolmanda riigi territooriumil toimunud arvatavate raskete ja ootamatute kõrvaltoimete, inimestel avaldunud kõrvaltoimete ning arvatavate nakkuste veterinaarravimi vahendusel ülekandumise kohta esitatakse viivitamata aruanne vastavalt artikli 77 lõike 1 suunistele hiljemalt 15 päeva jooksul pärast teabe saamist nii, et see oleks kättesaadav ametile ja veterinaarravimi müügiloa väljaandnud liikmesriikide pädevatele asutustele.

4. Erandina lõigetest 2 ja 3 tagab müügiloa omanik veterinaarravimite puhul, mis loetakse direktiivi 87/22/EMÜ reguleerimisalasse kuuluvaks või mille suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artiklites 31 ja 32 sätestatud menetlusi, samuti ravimite puhul, mille suhtes kohaldatakse käesoleva direktiivi artiklites 36, 37 ja 38 sätestatud menetlusi, lisaks selle, et kõikide ühenduses toimunud arvatavate raskete kõrvaltoimete ning inimestel avalduvate kõrvaltoimete kohta esitatakse aruanne nii, et sellekohane teave oleks võrdlusliikmesriigile või igale võrdlusliikmesriigina tegutsevatele pädevale asutusele kättesaadav. Võrdlusliikmesriik võtab endale vastutuse selliste kõrvaltoimete analüüsimise ja seire eest.

5. Kui müügiloa andmise tingimuseks ega vastavalt artikli 77 lõikes 1 nimetatud suunistele pärast loa andmist ei ole kehtestatud muid nõudeid, esitatakse kõiki kõrvaltoimeid käsitlevad andmed pädevatele asutustele perioodiliste ohutusaruannetena kas viivitamata nõudmisel või vähemalt iga kuue kuu järel pärast loa saamist ja kuni turustamise alguseni. Perioodilised ohutusaruanded esitatakse ka viivitamata nõudmisel või vähemalt iga kuue kuu tagant esimese kahe aasta jooksul pärast esmakordset turule viimist ning üks kord aastas järgneva kahe aasta jooksul. Seejärel esitatakse perioodilised ohutusaruanded iga kolme aasta tagant või nõudmisel viivitamata.

Perioodilised ohutusaruanded sisaldavad veterinaarravimi ohu ja kasulikkuse suhte teadusliku hinnangu.

▼ M5

6. Komisjon võib vastu võtta lõike 5 parandusi selle kohaldamisel saadud kogemuste põhjal.

Kõnealused meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼ M1

7. Müügiloa omanik võib pärast loa saamist taotleda lõikes 5 nimetatud ajavahemike muutmist komisjoni määruses (EÜ) nr 1084/2003 ⁽¹⁾ sätestatud korras.

⁽¹⁾ ELT L 159, 27.6.2003, lk 1.

▼M1

8. Müügiloa omanik ei tohi edastada tema loa saanud veterinaarravimite puudutavat ravimiohutuse järelevalvega seotud teavet avalikkusele ilma eelneva või samaaegse teate edastamiseta pädevale asutusele.

Müügiloa omanik tagab igal juhul, et sellist teavet esitatakse objektiivselt ja see ei ole eksitav.

Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed tagamaks, et neid kohustusi eirava müügiloa omaniku suhtes kohaldatakse tõhusaid, võrdelisi ja veenvaid karistusi.

▼B*Artikkel 76***▼M1**

1. Amet loob koostöös liikmesriikide ja komisjoniga andmetöötlusvõrgustiku, mis hõlbustab ühenduses turustavate veterinaarravimite ohutusjärelevalve alase teabe vahetamist ja võimaldab pädevatel asutustel saada seda samal ajal.

▼B

2. Esimeses lõigus ettenähtud andmetöötlusvõrgu kasutamisel tagavad liikmesriigid, et artikli 77 lõikes 1 nimetatud suuniste kohased andmed nende territooriumil ilmnenu oodatavate raskete kõrvaltoimete ning inimesel avalduvate kõrvaltoimete kohta tehakse ametile ja muudele liikmesriikidele kättesaadavaks kohe või igal juhul hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul alates nende teatavakstegemisest.

3. Liikmesriigid tagavad, et andmed nende territooriumil ilmnenu oodatavate raskete kõrvaltoimete ning inimesel avalduvate kõrvaltoimete kohta tehakse müügiloa omanikule kättesaadavaks kohe või igal juhul hiljemalt 15 kalendripäeva jooksul alates nende teatavakstegemisest.

Artikkel 77

1. Selleks et võimaldada ravimiohutuse järelevalve alase teabe vahetamist ühenduses, koostab komisjon ameti, liikmesriikide ja huvitatud pooltega konsulteerides suunised kõrvaltoimet käsitlevate aruannete kogumise, kontrolli ja esitamise kohta ning ohutusjärelevalve alase elektroonilise teabevahetuse tehnilised nõuded vastavalt rahvusvaheliselt kokkulepitud terminoloogiale.

▼M1

Nende suuniste kohaselt kasutab müügiloa omanik kõrvaltoimetest teatamisel rahvusvaheliselt kokkulepitud veterinaariaterminoloogiat.

Komisjon avaldab suunised, milles võetakse arvesse ravimiohutuse järelevalve rahvusvahelist ühtlustamist.

▼B

2. Müügiloa omanik ja pädevad asutused tuginevad artikli 1 punktides 10-16 nimetatud mõistete ning käesolevas jaotises kirjeldatud põhimõtete tõlgendamisel lõikes 1 nimetatud üksikasjalikele suunistele.

Artikkel 78

1. Kui liikmesriik on pärast veterinaarravimite ohutusjärelevalve alase teabe hindamist seisukohal, et müügiluba tuleks näidustuste või kättesaadavuse piiramiseks, dosioloogia muutmiseks, teatava vastunäidustuse või uue ettevaatusabinõu lisamiseks peatada, tühistada või muuta, siis teatab ta sellest viivitamata ametile, teistele liikmesriikidele ja müügiloa omanikule.

▼M1

2. Kui on tarvis võtta kiiresti meetmeid rahva või loomade tervise kaitseks, võib asjaomane liikmesriik peatada veterinaarravimi müügiloa tingimusel, et ametile, komisjonile ja teistele liikmesriikidele teatatakse sellest hiljemalt järgmisel tööpäeval.

▼M1

3. Ameti teavitamise korral vastavalt lõikele 1 või 2 esitab see oma arvamuse võimalikult kiiresti, vastavalt asja kiireloomulisusele.

Selle arvamuse alusel võib komisjon nõuda kõikidelt liikmesriikidelt, kus veterinaarravimit turustatakse, viivitamatut ajutiste meetmete võtmist.

Lõplikke meetmeid kohaldatakse artikli 89 lõikes 3 sätestatud korras.

▼M5*Artikkel 79*

Komisjon võtab vastu kõik artiklite 72 kuni 78 sätete ajakohastamiseks vajalikud muudatused, mis tehakse teaduse ja tehnika arengut arvestades.

Kõnealused meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼B

VIII JAOTIS

JÄRELEVALVE JA SANKTSIOONID*Artikkel 80***▼M1**

1. Asjaomase liikmesriigi pädev asutus tagab ravimeid reguleerivate juriidiliste nõuete täitmise, korraldades selleks korduvalt kontrollimisi ning vajadusel kontrollimisi ilma ette teatamata, paludes vajaduse korral ametlikul ravimikontrolli laboril või selleks eesmärgiks valitud laboril proovidega katseid teostada.

Pädev asutus võib ühtlasi teha kontrollkäike ilma ette teatamata veterinaarravimite lähtematerjalidena kasutatavate toimeainete tootjate ruumidesse ja müügiloa omanike ruumidesse, kui ta leiab, et on alust kahtlustada artikli 51 sätete eiramist. Neid kontrollkäike võib teha ka teise liikmesriigi, komisjoni või ameti palvel.

Et kontrollida, kas vastavussertifikaadi saamiseks esitatud andmed vastavad Euroopa farmakopõa monograafiatele, võib Euroopa farmakopõa väljatöötamist puudutava konventsiooni ⁽¹⁾ tähendusele vastavate nimestike ja kvaliteedinormide standardimisasutus (Euroopa ravimikvaliteedi direktoraat) paluda komisjonil või ametil nõuda sellist kontrolli, kui Euroopa farmakopõa monograafia hõlmab asjaomast lähteainet.

Asjaomase liikmesriigi pädev asutus võib teha kontrollkäike lähteainetootjate juurde nende enda taotluse korral.

Selliseid kontrollkäike teevad pädeva asutuse volitatud esindajad, kellel on järgmised õigused:

- a) kontrollida tootmis- või kaubandusettevõtteid ning laboreid, millele tootmisloa omanik on artikli 24 kohaselt andnud kontrollkatsete teostamise ülesande;
- b) võtta proove, sealhulgas sõltumatute katsete jaoks, mida teostab ametlik ravimikontrolli labor või liikmesriigi poolt selleks eesmärgiks määratud labor;
- c) uurida kõiki kontrolli objektiga seotud dokumente, vastavalt liikmesriikides 9. oktoobril 1981. aastal kehtinud sätetele, millega asetatakse piirangud tootmismeetodi kirjeldusega seotud õigustele;
- d) kontrollida müügiloa omanike või kõikide müügiloa omaniku nimel VII jaotises ja eriti artiklites 74 ja 75 kirjeldatud tegevusi teostavate firmade ruume, andmestikke ja dokumente.

⁽¹⁾ EÜT L 158, 25.6.1994, lk 19.

▼B

2. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed kindlustamiseks, et immunoloogiliste veterinaarravimite tootmisel kasutatud toimingud on nõuetekohaselt kinnitatud, ning tagavad ravimipartiide ühetaolisuse.

▼M1

3. Pärast iga lõikes 1 nimetatud kontrollkäiku esitavad pädeva asutuse volitatud esindajad aruande selle kohta, kas tootja järgib artiklis 51 sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid või VII jaotises sätestatud nõudeid, kui see on asjakohane. Aruannete sisu edastatakse kontrollkäigu sihiks olnud tootjale või müügiloa omanikule.

4. Ilma et see piiraks mis tahes kokkuleppe kohaldamist, mis võivad olla sõlmitud ühenduse ja kolmanda riigivahel, võib komisjon või amet nõuda kolmandas riigis asutatud tootjalt lõikes 1 nimetatud kontrollkäigu tegemist.

5. 90 päeva jooksul pärast lõikes 1 nimetatud kontrollkäiku väljastatakse tootjale hea tootmistava sertifikaat, kui kontrollkäigu tulemus näitab, et kõnealune tootja järgib ühenduse õiguses sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid.

Kui kontrollkäike tehakse Euroopa farmakopöa nõudel, siis väljastatakse monograafia vastavussertifikaat, kui see on asjakohane.

6. Liikmesriigid kannavad väljastatud hea tootmistava sertifikaadid ühenduse andmebaasi, mida haldab amet ühenduse nimel.

7. Kui lõikes 1 nimetatud kontrollkäigu tulemus näitab, et tootja ei järgi ühenduse õigusaktides sätestatud hea tootmistava põhimõtteid ja suuniseid, kantakse see teave lõikes 6 nimetatud ühenduse andmebaasi.

▼B*Artikkel 81*

1. Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et müügiloa omanik ning vajaduse korral tootmisloa omanik esitavad tõendid veterinaarravimi ja/või tootmisprotsessi komponentide ja vaheaaduste kontrollkatsete tegemise kohta müügiloa saamiseks ettenähtud viisil.

2. Liikmesriigid võivad lõike 1 rakendamisel nõuda, et immunoloogiliste veterinaarravimite müügiloa omanik esitab pädevatele asutustele koopiad kõigist asjatundja poolt kooskõlas artikliga 55 allkirjastatud kontrollaktidest.

Immunoloogiliste veterinaarravimite müügiloa omanik tagab iga veterinaarravimi partii representatiivsete proovide piisava varu vähemalt kõlblikkusaja lõpuni ning toimetab need nõudmise korral viivitamata pädevatele asutustele.

▼M1*Artikkel 82*

1. Liikmesriik võib juhul, kui ta seda inimeste või loomade tervisega seonduvatel põhjustel vajalikuks peab, nõuda, et immunoloogiliste veterinaarravimite müügiloa omanik esitab enne ravimi turule viimist pakkimata materjali ja/või veterinaarravimi partiidest võetud proovid kontrollimiseks ametlikule ravimijärelevalve laborile.

2. Pädevate asutuste nõudmisel esitab müügiloa omanik viivitamata lõikes 1 nimetatud proovid koos artikli 81 lõikes 2 nimetatud kontrolli aruannetega.

Pädev asutus teavitab kõiki teisi liikmesriike, kus veterinaarravim on loa saanud, samuti Euroopa ravimikvaliteedi direktoraati, oma kavatsusest kõnealuseid partiiidid või kõnealust partiid kontrollida.

Sellistel juhtudel ei kohalda teise liikmesriigi pädevad asutused lõike 1 sätteid.

▼ M1

3. Pärast artikli 81 lõikes 2 nimetatud kontrolliaruannete läbivaatamist kordab kontrolli eest vastutav labor esitatud proovidega kõiki tootja poolt valmistootega läbi viidud katseid vastavalt müügiloa andmestikus näidatud asjakohastele sätetele.

Kontrolli eest vastutava labori teostatavate korduskatsete loetelu piirneb põhjendatud katsetega eeldusel, et kõik asjaomased liikmesriigid ja vajadusel Euroopa ravimikvaliteedi direktoraat sellega nõustuvad.

Immunoloogiliste veterinaarravimite osas, millele on antud luba määruse (EÜ) nr 726/2004 alusel, võib korduskatsete loetelu piirata ainult ameti nõusolekul.

4. Katsete tulemusi tunnustavad kõik asjaomased liikmesriigid.

5. Kui komisjonile ei teatata, et katsete tegemiseks on vaja rohkem aega, tagavad liikmesriigid nimetatud kontrolli teostamise 60 päeva jooksul alates proovide saamisest.

Pädev asutus teatab katsete tulemused teistele asjaomastele liikmesriikidele, Euroopa ravimikvaliteedi direktoraadile, müügiloa omanikule ja, kui see on asjakohane, ka tootjale sama aja jooksul.

Kui pädev asutus leiab, et veterinaarravimi partii ei vasta tootja kontrolliaruandele või müügiloas toodud andmetele, võtab ta kõik vajalikud meetmed müügiloa omaniku ja tootja suhtes, kui see on asjakohane, ning teavitab sellest teisi liikmesriike, kus veterinaarravim on loa saanud.

▼ B*Artikkel 83*

1. ► **M1** Liikmesriikide pädevad asutused peatavad, võtavad tagasi, tühistavad või muudavad müügiloa, kui selgub, et: ◀

▼ M1

a) veterinaarravimi ohu ja kasulikkuse suhe on lubatud kasutustingimustes ebasoodne; kui taotlus puudutab zootehniliseks kasutamiseks ettenähtud veterinaarravimit, tuleb eriti arvesse võtta kasulikkust loomade tervishoiu ja heaolu ning tarbijaohutuse seisukohalt;

▼ B

b) veterinaarravimil puudub ravitoime loomaliikide puhul, kellele ravi on mõeldud;

c) ravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta sedastatule;

d) soovitatud keeluaeg ei ole piisav tagamaks, et toiduained, mis on saadud loomalt, kellele on ravimit manustatud, ei sisalda jääke, mis võiksid olla ohtlikud tarbija tervisele;

e) veterinaarravimit pakutakse müüa kasutamiseks otstarbel, mis on ühenduse teiste normidega keelatud;

▼ M1

f) taotlusdokumentides artiklite 12–13d ning 27 kohaselt antud teave ei ole õige;

▼ B

g) artikli 81 lõikes 1 nimetatud kontrollkatsed on tegemata.

▼ M1

Kui ühenduse seadusraamistik on vastuvõtmisjärgus, võib pädev asutus veterinaarravimi müügiloa taotluse tagasi lükata, kui seda on vaja rahva, tarbijate või loomade tervise kaitseks.

▼B

2. ►**M1** Müügilubasid võib peatada, tagasi võtta, tühistada või muuta, kui tehakse kindlaks, et: ◀

▼M1

a) artiklites 12–13d sätestatud taotlust täiendavates andmetes ei ole tehtud artikli 27 lõigete 1 ja 5 kohaseid muudatusi;

▼B

b) artikli 27 lõikes 3 nimetatud uut teavet ei ole pädevatele asutustele teatavaks tehtud.

Artikkel 84

1. Ilma et see piiraks artikli 83 kohaldamist, võtavad liikmesriigid kõik vajalikud meetmed tagamaks, et veterinaarravimi tarnimine keelatakse ning asjaomane ravim kõrvaldatakse turult, kui:

▼M1

a) selgub, et veterinaarravimi ohu ja kasulikkuse suhe on lubatud kasutustingimustes ebasoodne, eriti arvestades loomade tervist ja heaolu ning tarbijate ohutust ja tervist, kui luba puudutab zootehniliseks kasutamiseks ettenähtud veterinaarravimit;

▼B

b) veterinaarravimil puudub ravitoime loomaliikide puhul, kellele ravi oli mõeldud;

c) veterinaarravimi kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ei vasta sedastatule;

d) soovitatud keeluaeg ei ole piisav tagamaks, et toiduained, mis on saadud loomalt, kellele on ravimit manustatud, ei sisalda jääke, mis võiksid olla ohtlikud tarbija tervisele;

e) artikli 81 lõikes 1 nimetatud kontrollkatsed on tegemata või mõni muu artikli 44 lõikes 1 nimetatud tootmisloa andmisega seotud kohustus on täitmata.

2. Pädevad asutused võivad piirduda ainult vaidlustatud tootepartii tarnimise keelamise ja turult kõrvaldamisega.

Artikkel 85

1. Kui mõni artiklis 45 sätestatud nõuetest on täitmata, peatab või tühistab liikmesriigi pädev asutus ühe preparaadikategooria või kõigi preparaaside tootmisloa.

2. Kui ei täideta tootmist või kolmandatest riikidest importimist reguleerivaid sätteid, võib liikmesriigi pädev asutus lisaks artiklis 84 sätestatud meetmetele peatada veterinaarravimi tootmise või kolmandatest riikidest importimise või peatada või tühistada ühe preparaadikategooria või kõigi preparaaside tootmisloa.

▼M1

3. Liikmesriigid keelustavad selliste veterinaarravimite avaliku reklaami, mis:

a) on vastavalt artiklile 67 saadaval ainult retsepti alusel; või

b) sisaldavad psühhotroopseid või narkootilisi aineid, nagu näiteks neid, mida käsitlevad 1961. ja 1971. aasta ÜRO konventsioonid.

▼B*Artikkel 86*

Käesoleva jaotise sätteid kohaldatakse ka homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

▼ B*Artikkel 87*

Liikmesriigid võtavad vajalikud meetmed, et ergutada veterinaararste ja muid asjaomaseid spetsialiste teatama pädevatele asutustele kõigist veterinaarravimite kõrvaltoimetest

IX JAOTIS

ALALINE KOMITEE

▼ M5*Artikkel 88*

Komisjon võtab vastu kõik muudatused, mis on vajalikud I lisa kohandamiseks teaduse ja tehnika arenguga.

Kõnealused meetmed, mille eesmärk on muuta käesoleva direktiivi vähem olulisi sätteid, täiendades seda, võetakse vastu vastavalt artikli 89 lõikes 2a osutatud kontrolliga regulatiivmenetlusele.

▼ B*Artikkel 89*

1. Komisjoni abistab veterinaarravimisektoris tehniliste kaubandustõkete kõrvaldamist käsitlevate direktiivide tehnika arengule kohandamise alaline komitee (edaspidi „alaline komitee”).

▼ M1

2. Kui viidatakse käesolevale lõikele, kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikleid 5 ja 7, võttes arvesse selle artiklis 8 sätestatud.

Otsuse 1999/468/EÜ artikli 5 lõikes 6 sätestatud tähtajaks kehtestatakse kolm kuud.

▼ M5

2a. Käesolevale lõikele viitamisel kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikli 5a lõikeid 1 kuni 4 ja artiklit 7, võttes arvesse selle otsuse artikli 8 sätteid.

▼ M1

3. Kui viidatakse käesolevale lõikele, kohaldatakse otsuse 1999/468/EÜ artikleid 4 ja 7, võttes arvesse selle artiklis 8 sätestatud.

Otsuse 1999/468/EÜ artikli 4 lõikes 3 sätestatud tähtajaks kehtestatakse üks kuu.

▼ M5

4. Alalise komitee töökord avalikustatakse.

▼ B

X JAOTIS

ÜLDSÄTTED

▼ M1*Artikkel 90*

Liikmesriigid võtavad kõik vajalikud meetmed tagamaks, et asjaomased pädevad asutused annavad üksteisele artiklis 44 nimetatud lubadele, artikli 80 lõikes 5 nimetatud sertifikaatidele või müügilubadele kehtestatud nõuete täitmise tagamiseks vajalikku teavet.

Liikmesriigid edastavad põhjendatud taotluse korral artikli 80 lõikes 3 nimetatud aruanded viivitamata teise liikmesriigi pädevatele asutustele.

Artikli 80 lõikes 1 nimetatud asjaomase liikmesriigi inspektorite teostatud kontrolli järel langetatud otsused kehtivad kogu ühenduses.

Erandjuhtudel, kui liikmesriik ei saa rahva või loomade tervisega seonduvatel rasketel põhjustel artikli 80 lõike 1 kohase kontrolli tulemusena

▼M1

langetatud otsustega nõustuda, teavitab see liikmesriik viivitamata sellest komisjoni ja ametit. Amet teavitab sellest asjaomaseid liikmesriike.

Kui komisjoni nendest tõsistest põhjustest teavitatakse, võib see pärast asjaomaste liikmesriikidega konsulteerimist paluda pädeva järelevalveasutuse inspektorilt uue kontrollkäigu tegemist; inspektoriga võib kaasata veel kaks inspektorit liikmesriikidest, mis ei ole vaidlusosalised.

▼B*Artikkel 91*

1. Iga liikmesriik võtab kõik vajalikud meetmed tagamaks, et ametile tehakse viivitamata teatavaks otsused, mis on seotud müügilubade andmise, andmisest keeldumise või tühistamisega ning müügilubade andmisest keeldumise või tühistamise otsuste tühistamisega, samuti tarnete ärakeelamise või ravimi turult kõrvaldamisega, ning põhjendatakse selliseid otsuseid.

2. Müügi loa omanik on kohustatud viivitamata liikmesriikidele teatama kõigist meetmetest, mis ta on võtnud veterinaarravimi müügi peatamiseks või ravimi turult kõrvaldamiseks ning sellise meetme võtmise põhjused, kui meede on seotud veterinaarravimi efektiivsuse või rahvatervise kaitsega. Liikmesriigid tagavad, et kõnealune teave tehakse ametile teatavaks.

3. Liikmesriigid tagavad, et lõigete 1 ja 2 kohaselt võetud meetmetega seotud asjakohane teave, mis võib mõjutada tervisekaitset kolmandates riikides, tehakse viivimatateatavaks asjaomastele rahvusvahelistele organisatsioonidele, kusjuures teatise koopia saadetakse ametile.

Artikkel 92

Liikmesriigid teevad üksteisele teatavaks kogu teabe, mis on vajalik ühenduses toodetud ja turustatud homöopaatiliste veterinaarravimite kvaliteedi ja ohutuse kindlustamiseks, eelkõige artiklites 90 ja 91 nimetatud teabe.

Artikkel 93

1. Liikmesriigid tõendavad veterinaarravimite tootja või eksportija või importiva kolmanda riigi asutuste taotluse korral dokumentaalselt, et asjaomasel tootjal on tootmisluba. Selliste tõendite väljaandmisel täidavad liikmesriigid järgmisi tingimusi:

- a) võtavad arvesse Maaeluse ja Tervishoiuorganisatsiooni kehtivaid halduskokkuleppeid;
- b) esitavad ekspordiks mõeldud ning nende territooriumil juba loa saanud veterinaarravimite kohta artikli 25 kohaselt kinnitatud ravimipreparaadi omaduste kokkuvõtte või, kui see puudub, samaväärse dokumendi.

2. Kui tootjal ei ole ravimi turuleviimise luba, esitab ta esimeses lõigus nimetatud tõendi väljaandmise eest vastutavatele asutustele kõnealuse loa puudumist selgitava avalduse.

Artikkel 94

Liikmesriikide pädevate asutuste iga käesolevas direktiivis nimetatud otsus peab olema tehtud üksnes käesoleva direktiivi põhjal ning see peab olema üksikasjalikult põhjendatud.

Sellisest otsusest teatatakse asjaomasele osapoolale, kellele samal ajal teatatakse õiguskaitsevahenditest, mis on kehtivate seaduste alusel temale kättesaadavad, ning selliste õiguskaitsevahendite kasutamise tähtaegadest.

▼M1

Müügiloa väljastamise või tühistamise otsused kuuluvad avalikustamisele.

Artikkel 95

Liikmesriigid keelavad katseloomadelt saadavate toiduainete kasutamise, kui pädevad asutused ei ole kehtestanud vajalikku keeluaega. Keeluaeg:

- a) vastab vähemalt artikli 11 lõike 2 sätetele, sisaldades, kui see on asjakohane, uuritava aine iseloomu kajastavat ohutegurit; või
- b) tagab juhul, kui ühendus on määranud kindlaks jääkide piirnormid määruse (EMÜ) nr 2377/90 kohaselt, et toiduainetes kõnealust piirnormi ei ületata.

Artikkel 95a

Liikmesriigid tagavad kohaste kasutamata või aegunud veterinaarravimite kogumissüsteemide olemasolu.

Artikkel 95b

Kui veterinaarravimile tuleb väljastada luba vastavalt määrusele (EÜ) nr 726/2004 ja teaduskomitee viitab oma arvamuses ettenähtud tingimustele või piirangutele ravimi ohutu ja tõhusa kasutamise osas, nagu on sätestatud selle määruse artikli 34 lõike 4 punktis d, võetakse liikmesriikidele adresseeritav otsus vastu käesoleva direktiivi artiklites 37 ja 38 sätestatud korras nimetatud tingimuste või piirangute kohaldamiseks.

▼B

XI JAOTIS

LÕPPSÄTTED*Artikkel 96*

II lisa A osas nimetatud direktiivid 81/851/EMÜ, 81/852/EMÜ, 90/677/EMÜ ja 92/74/EMÜ tunnistatakse kehtetuks, ilma et see piiraks liikmesriikide kohustusi, mis on seotud II lisa B osas sätestatud ülevõtmistähtajaga.

Viiteid kehtetuks tunnistatud direktiividele tõlgendatakse viidetena käesolevale direktiivile kooskõlas III lisa sätestatud vastavustabeliga.

Artikkel 97

Käesolev direktiiv jõustub 20. päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Ühenduste Teatajas*.

Artikkel 98

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

▼ **M2***I LISA***KEEMILISED, FARMATSEUTILISED JA ANALÜÜTILISED
STANDARDID, OHUTUS- JA JÄÄKIDE TUVASTAMISE TESTID
NING EELKLIINILISED JA KLIINILISED UURINGUD
VETERINAARRAVIMITE KATSETAMISEKS**

SISUKORD

SISSEJUHATUS JA ÜLDPÕHIMÕTTED

I JAOTIS

NÕUDED SEoses MUUDE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE IMMUNO-
LOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE

1. OSA: TOIMIKU KOKKUVÕTE
- A. HALDUSTEAVE
 - B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, MÄRGISTUS JA PAKENDIVAHELEHT
 - C. ÜKSIKASJALIKUD JA KRIITILISED KOKKUVÕTTED
2. OSA: FARMATSEUTILINE (FÜÜSIKALIS-KEEMILINE, BIOLOOGILINE VÕI MIKROBIOLOOGILINE) TEAVE (KVALITEET)

Põhiprintsiibid ja -nõuded

- A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED
 - 1. Kvalitatiivsed andmed
 - 2. Tavapärane terminoloogia
 - 3. Kvantitatiivsed andmed
 - 4. Farmatseutiline arendustöö
- B. VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS
- C. LÄHTEAINETE KONTROLLIMINE
 - 1. Üldnõuded
 - 1.1. Toimeained
 - 1.1.1. Farmakopöades loetletud toimeained
 - 1.1.2. Farmakopöas loetlemata toimeained
 - 1.1.3. Füüsikalis-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust
 - 1.2. Abiained
 - 1.3. Pakendi sulgemissüsteemid
 - 1.3.1. Toimeaine
 - 1.3.2. Valmistoode
 - 1.4. Bioloogilise päritoluga ained
- D. KONTROLLKATSED VALMISTAMISPROTSESSI VAHEETAPPIDEL
- E. VALMISTOOTE KONTROLLIMINE
 - 1. Valmistoote üldised omadused
 - 2. Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüs
 - 3. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs
 - 4. Ohutustestid
- F. STABIILSUSTEST
 - 1. Toimeaine(d)
 - 2. Valmistoode
- G. MUU TEAVE

▼ M2

3. OSA: OHUTUSTESTID JA JÄÄKIDE TUVASTAMISE TESTID
- A. Ohutustestid
- I PEATÜKK: TESTIDE TEGEMINE
1. Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine
 2. Farmakoloogia
 - 2.1. Farmakodünaamika
 - 2.2. Farmakokineetika
 3. Toksikoloogia
 - 3.1. Ühekordse doosi mürgisus
 - 3.2. Kordusdoosi mürgisus
 - 3.3. Taluvus sihtloomaliigi puhul
 - 3.4. Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus
 - 3.4.1. *Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine*
 - 3.4.2. *Uuring arengut mõjutava mürgisuse kohta*
 - 3.5. Genotoksilisus
 - 3.6. Kantserogeensus
 - 3.7. Erandid
 4. Muud nõuded
 - 4.1. Eriuuringud
 - 4.2. Jääkide mikrobioloogilised omadused
 - 4.2.1. *Võimalik mõju inimese soolestiku mikrofloorale*
 - 4.2.2. *Toidu tööstuslikul valmistamisel kasutatavate mikroorganismide võimalik mõju*
 - 4.3. Mõju inimestele
 - 4.4. Resistentsuse arenemine
 5. Kasutaja ohutus
 6. Keskkonnoahu hindamine
 - 6.1. Selliste veterinaarravimite keskkonnoahu hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest
 - 6.2. Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnoahuhinnang
- II PEATÜKK: ANDMETE JA DOKUMENTIDE ESITAMINE
- B. Jääkide tuvastamise testid
- I PEATÜKK: TESTIDE TEGEMINE
1. Sissejuhatus
 2. Ainevahetus ja jääkide kineetika
 - 2.1. Farmakokineetika (imendumine, jaotumine, ainevahetus, eritumine)
 - 2.2. Jääkide kadumine
 3. Jääkide tuvastamise analüüsimeetod
- II PEATÜKK: ANDMETE JA DOKUMENTIDE ESITAMINE
1. Toote identifitseerimine
4. OSA: EELKLIINILINE JA KLIINILINE UURING
- I PEATÜKK: EELKLIINILISED NÕUDED
- A. Farmakoloogia
- A.1. Farmakodünaamika
 - A.2. Resistentsuse arenemine

▼ M2

- A.3. Farmakokineetika
- B. Sihtloomaliigi ravimitaluvus

II PEATÜKK: KLIINILISED NÕUDED

- 1. Üldpõhimõtted
- 2. Kliiniliste uuringute sooritamine

III PEATÜKK: ANDMED JA DOKUMENDID

- 1. Eekliiniliste uuringute tulemused
- 2. Kliiniliste uuringute tulemused

II JAOTIS

NÕUDED IMMUNOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE

- 1. OSA: TOIMIKU KOKKUVÕTE
 - A. HALDUSTEAVE
 - B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, MÄRGISTUS JA PAKENDIVAHELEHT
 - C. ÜKSİKASJALIKUD JA KRIITILISED KOKKUVÕTTED

- 2. OSA: KEEMILINE, FARMATSEUTILINE JA BIOLOOGILINE/MIKROBIOLOOGILINE TEAVE (KVALITEET)
 - A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED
 - 1. Kvalitatiivsed andmed
 - 2. Tavapärane terminoloogia
 - 3. Kvantitatiivsed andmed
 - 4. Tootearendus
 - B. VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS
 - C. LÄHTEAINETE TOOTMINE JA KONTROLLIMINE
 - 1. Farmakopöades loetletud lähteained
 - 2. Farmakopöas loetlemata lähteained
 - 2.1. Bioloogilise päritoluga lähteained
 - 2.2. Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained
 - D. KONTROLLTESTID VALMISTAMISPROTSESSI AJAL
 - E. VALMISTOOTE KONTROLLTESTID
 - 1. Valmistoote üldised omadused
 - 2. Toimeaine(te) identifitseerimine
 - 3. Partii tiiter või mõjus
 - 4. Vaktsiiniabiainete identifitseerimine ja analüüs
 - 5. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs
 - 6. Ohutustestid
 - 7. Steriilsus- ja puhtustest
 - 8. Jääkniiskus
 - 9. Inaktiveerimine
 - F. PARTIIDE ÜHETAOLISUS
 - G. STABIILSUSTESTID
 - H. MUU TEAVE

- 3. OSA: OHUTUSTESTID
 - A. SISSEJUHATUS JA ÜLDNÕUDED
 - B. LABORATOORSED TESTID

▼ M2

1. Ühekordse doosi manustamise ohutus
2. Ühekordse üledoosi manustamise ohutus
3. Ühekordse doosi ohutus korduval manustamisel
4. Paljunemisvõime uurimine
5. Immunoloogiliste funktsioonide uurimine
6. Erinõuded elusvaktsiinidele
 - 6.1. Vaktsiinitüve levik
 - 6.2. Laialikandumine vaktsineeritud looma kehas
 - 6.3. Nõrgestatud elusvaktsiinide muutumine virulentseks
 - 6.4. Vaktsiinitüve bioloogilised omadused
 - 6.5. Tüvede rekombinatsioon või genoomiline ümberjärjestamine
7. Kasutajate ohutus
8. Jääkide uurimine
9. Vastastikune toime
- C. VÄLIUURINGUD
- D. KESKKONNAOHU HINDAMINE
- E. GENEETILISELT MUUNDATUD ORGANISME SISALDAVATE VÕI NENDEST KOOSNEVATE VETERINAARRAVIMITE PUHUL NÕUTUD HINDAMINE

4. OSA: EFEKTIIVSUSE TESTID

I PEATÜKK

1. Üldpõhimõtted
2. Uuringute tegemine

II PEATÜKK

- A. Üldnõuded
- B. Laboratoorsed uuringud
- C. Väliuuringud

5. OSA: ANDMED JA DOKUMENDID

- A. SISSEJUHATUS
- B. LABORATOORSED UURINGUD
- C. VÄLIUURINGUD

6. OSA: BIBLIOGRAAFILISED VIITED

III JAOTIS

NÕUDED MÜÜGILOA ERITAOTLUSTELE

1. Geneerilised veterinaarravimid
2. Samased bioloogilised veterinaarravimid
3. Hästi tõestatud meditsiiniline kasutus
4. Kombineeritud veterinaarravimid
5. Teadva nõusoleku taotlused
6. Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumendid
7. Segatüüpi müügiloatotlused

IV JAOTIS

TEATAVATE VETERINAARRAVIMITE MÜÜGILOATAOTLUSTE NÕUDED

1. IMMUNOLOOGILISED VETERINAARRAVIMID
2. HOMÖOPAATILISED VETERINAARRAVIMID

▼M2

SISSEJUHATUS JA ÜLDPÕHIMÕTTED

- 1) Artiklite 12–13d kohase müügiloa taotlusele lisatud andmed ja dokumendid esitatakse vastavalt käesolevas lisa sätetatud nõuetele ning neis võetakse arvesse suuniseid, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu ravimieeskirjade 6.B köites (teade müügiloa taotlejatele, veterinaarravimid, toimiku vorm ja sisu): *The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier.
- 2) Müügiloa taotluse toimikut koostades juhenduvad taotlejad ka veterinaarravimite alaste teadmiste tasemest ning Euroopa Ravimiameti (EMA; edaspidi „amet“) avaldatud veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse alastest teaduslikest suunistest, samuti teistest ühenduse farmaatsiaalastest suunistest, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu ravimieeskirjade eri köidetes.
- 3) Muude veterinaarravimite, kui immunoloogiliste veterinaarravimite (farmatseutilist) kvaliteeti käsitleva toimikuosa (füüsikalise-keemilised, bioloogilised ja mikrobioloogilised testid) puhul tuleb kohaldada Euroopa farmakopöa kõiki asjakohaseid monograafiaid, sealhulgas üldmonograafiaid ja üldpeatükke. Immunoloogiliste veterinaarravimite kvaliteeti, ohutust ja efektiivsust käsitlevate toimikuosade puhul tuleb kohaldada Euroopa farmakopöa kõiki asjakohaseid monograafiaid, sealhulgas üldmonograafiaid ja üldpeatükke.
- 4) Valmistamisprotsess peab vastama komisjoni direktiivi 91/412/EMÜ⁽¹⁾ (millega kehtestatakse veterinaarravimite hea tootmistava põhimõtted ja suunised) nõuetele ning hea tootmistava põhimõtetele ja suunistele, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu ravimieeskirjade 4. köites.
- 5) Taotlusele lisatakse kogu asjaomase veterinaarravimi hindamisega seotud asjakohane teave, olenemata sellest, kas see on ravimile soodus või ebasoodus. Eelkõige esitatakse kõik asjakohased andmed veterinaarravimi mittetäielike või katkestatud testide või uuringute kohta.
- 6) Farmakoloogilised ja toksikoloogilised testid ning ravimijääkide uuringud ja ohutustestid tehakse vastavalt Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivide 2004/10/EÜ⁽²⁾ ja 2004/9/EÜ⁽³⁾ head laboritava käsitlevatele sätetele.
- 7) Liikmesriigid tagavad, et kõik loomkatsed tehakse vastavalt nõukogu direktiivile 86/609/EMÜ.⁽⁴⁾
- 8) Et kontrollida ohtlikkuse/kasulikkuse hindamist, esitatakse pädevale asutusele igasugune esialgses taotluses märkimata uus teave ning ravimijärelevalve teel saadud teave. Pärast müügiloa andmist esitatakse pädevale asutusele komisjoni määruste (EÜ) nr 1084/2003⁽⁵⁾ ja (EÜ) nr 1085/2003⁽⁶⁾ nõuete kohaselt igasugused muutused toimiku andmetes, mis käsitlevad lubatud veterinaarravimeid kõnealuste määruste artiklis 1 määratletud kujul.
- 9) Toimikus esitatakse keskkonnaohu hinnang seoses Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/18/EÜ⁽⁷⁾ artikli 2 tähenduses geneetiliselt muundatud organisme (GMOsid) sisaldavate või neist koosnevate veterinaarravimite turule viimisega. See teave esitatakse direktiivi 2001/18/EÜ ning Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruse (EÜ) nr 726/2004⁽⁸⁾ sätete kohaselt, võttes arvesse kõiki komisjoni avaldatud suunisdokumente.
- 10) Väiksemaid turusektoreid esindavate loomaliikide ja näidustuste jaoks mõeldud veterinaarravimite müügiloa taotluse puhul võib kohaldada paindlikumat lähenemist. Sellistel juhtudel tuleks arvesse võtta asjakohaseid teaduslikke suuniseid ja/või hinnanguid.

Käesolev lisa on jaotatud neljaks jaotiseks:

I jaotises kirjeldatakse standarditud nõudeid muude veterinaarravimite taotlustele peale immunoloogiliste veterinaarravimite.

⁽¹⁾ ELT L 228, 17.8.1991, lk 70.

⁽²⁾ ELT L 50, 20.2.2004, lk 44.

⁽³⁾ ELT L 50, 20.2.2004, lk 28.

⁽⁴⁾ EÜT L 358, 18.12.1986, lk 1.

⁽⁵⁾ ELT L 159, 27.6.2003, lk 1.

⁽⁶⁾ ELT L 159, 27.6.2003, lk 24.

⁽⁷⁾ EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1.

⁽⁸⁾ ELT L 136, 30.4.2004, lk 1.

▼ **M2**

II jaotises kirjeldatakse standarditud nõudeid immunoloogiliste veterinaarravimite taotlustele.

III jaotises kirjeldatakse müügiloa taotluse eritoimikute liike ja nõudeid.

IV jaotises kirjeldatakse nõudeid eriliiki veterinaarravimite toimikutele.

I JAOTIS

NÕUDED SEOSSES MUUDE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE IMMUNOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE

Muudele veterinaarravimitele peale immunoloogiliste veterinaarravimite kohaldatakse järgmisi nõudeid, kui III jaotises ei ole sätestatud teisiti.

1. OSA: *TOIMIKU KOKKUVÕTE*

A. HALDUSTEAVE

Taotletava veterinaarravimi identifitseerimiseks esitatakse selle nimetus ja toimeaine(te) nimetus(ed), toimeaine kogus, ravimvorm, manustamistee ja -viis (vt direktiivi artikli 12 lõike 3 punkti f) ning ravimi lõpliku müügipakendi kirjeldus, sealhulgas pakend, märgistus ja pakendivaheleht (vt direktiivi artikli 12 lõike 3 punkt l).

Märgitakse taotleja nimi ja aadress, samuti tootjate nimed ja aadressid ning eri tootmis-, testimis- ja turuleviimise etappide toimumiskohad (sealhulgas valmis-toote tootja ja toimeainete(te) tootja(d)) ning vajaduse korral importija nimi ja aadress.

Taotleja märgib taotlusele lisaks esitatud dokumentide arvu ja nimetused ning vajaduse korral esitatavad proovid.

Haldusteabele lisatakse dokument, mis tõendab, et tootjal on õigus toota asjao-mast veterinaarravimit, nagu on määratletud artiklis 44, ning loa andnud riikide loetelu, kõigi ravimi omaduste kokkuvõtete koopiad artikli 14 kohaselt, nagu liikmesriigid on need kinnitanud, ning riikide loetelu, kellele taotlus on esitatud või kes on taotluse tagasi lükanud.

B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, MÄRGISTUS JA PAKENDIVAHELEHT

Taotleja esitab käesoleva direktiivi artikli 14 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

Kooskõlas käesoleva direktiivi V jaotisega esitatakse sise- ja välispakendi kavan-datav märgistuse tekst ning pakendivaheleht, kui see on nõutav vastavalt artiklile 61. Peale selle esitab taotleja ühe või mitu veterinaarravimi lõpliku müügipakendi või lõplike müügipakendite näidist või maketti vähemalt ühes Euroopa Liidu ametlikus keeles; kui pädev asutus on eelnevalt selleks oma nõusoleku andnud, võib maketi esitada must-valgelt ja elektrooniliselt.

C. ÜKSİKASJALIKUD JA KRIITILISED KOKKUVÕTTED

Kooskõlas artikli 12 lõikega 3 esitatakse üksikasjalikud ja kriitilised kokkuvõtted farmatseutiliste (füüsikalise-keemiliste, bioloogiliste või mikrobioloogiliste) testide, ohutustestide ja jääkide tuvastamise testide ning eelkliiniliste ja kliiniliste uuringute ning veterinaarravimite põhjustatud võimalikke keskkonnaohte hinda-vate testide tulemuste kohta.

Üksikasjalikud ja kriitilised kokkuvõtted koostatakse, pidades silmas teaduslikult põhjendatud teadmiste taset taotluse esitamise ajal. Selles esitatakse hinnang erinevatele testidele ja uuringutele, mis moodustavad müügiloa taotluse toimiku, ning käsitletakse kõiki küsimusi, mis on olulised veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks. Kokkuvõttes näidatakse esitatud testide ja uuringute üksikasjalikud tulemused ning täpsed bibliograafilised viited.

Kõigi oluliste andmete kokkuvõtte tehakse lisas, võimaluse korral tabelina või graafiliselt. Üksikasjalikud ja kriitilised kokkuvõtted ning lisad sisaldavad täpseid ristviiteid põhidokumentides sisalduvale teabele.

Üksikasjalikud ja kriitilised kokkuvõtted allkirjastatakse ja nendele märgitakse kuupäev ning lisatakse teave autori hariduse, väljaõppe ja erialase töökogemuse kohta. Tehakse teatavaks autori ja taotleja kutsealane seotus.

▼ **M2**

Kui kooskõlas Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/83/EÜ ⁽¹⁾ I lisa sisalduvate nõuetega lubatud inimtervishoius kasutatavasse ravimisse on lisatud toimeaine, võib toimeaine või tootega seotud dokumentide kokkuvõtte asendada vajaduse korral kõnealuse lisa moodulis 2 olevas jaos 2.3 esitatud kvaliteeti käsitleva üldkokkuvõttega.

Kui pädev asutus on avalikult teatanud, et valmistoote keemilise, farmatseutilise ja bioloogilise/mikrobioloogilise teabe võib lisada toimikusse vaid ühise tehnilise dokumendi (Common Technical Document – CTD) vormis, võib farmatseutiliste testide tulemusi käsitleva üksikasjaliku ja kriitilise kokkuvõtte esitada kvaliteeti käsitleva üldkokkuvõtte vormis.

Väiksemaid turusektoreid esindavate loomaliikide ja näidustuste taotluste puhul võib kvaliteeti käsitleva üldkokkuvõtte vormi kasutada pädeva asutuse eelneva nõusolekuta.

2. OSA: *FARMATSEUTILINE (FÜÜSIKALIS-KEEMILINE, BIOLOOGILINE VÕI MIKROBIOLOOGILINE) TEAVE (KVALITEET)*

Põhiprintsiibid ja -nõuded

Andmed ja dokumendid, mis tuleb vastavalt artikli 12 lõike 3 punkti j esimesele taandele müügioloatolusele lisada, esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

Farmatseutilised (füüsikalise-keemilised, bioloogilised või mikrobioloogilised) andmed peavad toimeaine(te) ja valmis veterinaarravimite osas sisaldama teavet järgmiste punktide kohta: valmistamisprotsess, iseloomustus ja omadused, kvaliteedikontrolli menetlused ja nõuded, püsivus ja ka koostise kirjeldus ning veterinaarravimi arendustöö ja esitus.

Kohaldatakse Euroopa farmakopõa kõiki monograafiaid, sealhulgas üldmonograafiaid ja üldpeatükke, või nende puudumisel liikmesriikide omi.

Kõikide katsemenetluste käigus tuleb järgida lähteainete ja valmistoote kvaliteedi analüüsi ja kontrolli kriteeriume ning arvesse võtta kehtestatud suuniseid ja nõudeid. Esitatakse valideerimisuringute tulemused.

Kõiki katsemenetluse/katsemenetluste üksikasju kirjeldatakse võimalikult täpselt, et neid oleks võimalik pädeva asutuse nõudmise korral kontrollkatsetes korrata; kõiki kasutatavaid seadmeid ja vahendeid kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult ja võimaluse korral lisatakse diagramm. Laboris kasutatavate reaktiivide valemitele lisatakse vajaduse korral valmistamisviisi. Euroopa või liikmesriigi farmakopõasse kantud katsemenetluste puhul võib kirjelduse asendada täpse viitega asjaomasele farmakopõale.

Vajaduse korral kasutatakse Euroopa farmakopõa keemilisi ja bioloogilisi etalonaineid. Teiste etalonpreparaatide või -standardite kasutamisel need identifitseeritakse ning neid kirjeldatakse üksikasjalikult.

Juhul kui direktiivi 2001/83/EÜ I lisa sisalduvate nõuetega kooskõlas lubatud inimtervishoius kasutatavasse ravimisse on lisatud toimeaine, võib toimeaine või valmistoote seotud dokumendid vajaduse korral asendada kõnealuse direktiivi moodulis 3 esitatud keemilise, farmatseutilise ja bioloogilise/mikrobioloogilise teabega.

Toimeaine või valmistoote keemilise, farmatseutilise ja bioloogilise/mikrobioloogilise teabe võib toimikusse lisada ühise tehnilise dokumendi vormis ainult siis, kui pädev asutus on avalikult sellest võimalusest teatanud.

Väiksemaid turusektoreid esindavate loomaliikide ja näidustuste mis tahes taotluste puhul võib ühise tehnilise dokumendi vormi kasutada pädeva asutuse eelneva nõusolekuta.

A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED

1. **Kvalitatiivsed andmed**

Ravimi kõigi komponentide kvalitatiivsete andmete all mõistetakse nimetust või kirjeldust, mis hõlmab järgmist:

- toimeaine(d);
- abiainetekomponendid, olenemata liigist või kasutatavast kogusest, sealhulgas värvained, konservandid, vaktsiinide abained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid;

⁽¹⁾ EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

▼ **M2**

— suu kaudu või muul viisil loomadele manustamiseks mõeldud veterinaarravimi kattekomponendid, näiteks kapslid, želatiinikapslid.

Kõnealustele andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed esmapakendi ja kui see on asjakohane, siis ka teise pakendi kohta ning vajaduse korral selle sulgemisviisi ning kasutamise- või manustamisvahendite kohta, mis antakse ravimiga kaasa.

2. Tavapärane terminoloogia

Ilma et see piiraks artikli 12 lõike 3 punkti c muude sätete kohaldamist, hõlmab ravimite komponentide kirjeldamisel kasutatav mõiste „tavapärane terminoloogia” järgmist:

- Euroopa farmakopöasse või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöasse kantud komponentide puhul kõnealuse monograafia põhinitetus koos viitega asjaomasele farmakopöale,
- muude komponentide puhul Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitatud rahvusvaheline mittekabanduslik nimetus, millega võib kaasneda teine mittekabanduslik nimetus või selle puudumise korral täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekabandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuseta komponentide puhul kirjeldus, kuidas ja millest need on valmistatud, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,
- värvaine puhul E-kood, millega tähistatakse värvainet vastavalt nõukogu direktiivile 78/25/EMÜ. ⁽¹⁾

3. Kvantitatiivsed andmed

3.1. Veterinaarravimite kõigi toimeainete kvantitatiivsete andmete esitamiseks on sõltuvalt asjaomasest ravimvormist vaja kindlaks määrata iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv doosi-, massi- või ruumalaühiku kohta.

Bioloogilise aktiivsuse ühikuid kasutatakse ainete puhul, mida ei saa keemiliselt määratleda. Kui Maailma Terviseorganisatsioon on määratlenud rahvusvahelise bioloogilise aktiivsuse ühiku, siis kasutatakse seda. Kui rahvusvahelist ühikut ei ole määratletud, peavad bioloogilise aktiivsuse ühikud olema väljendatud nii, et ainete toime on nende alusel üheti mõistetav, kasutades vajaduse korral Euroopa farmakopöa ühikuid.

Võimaluse korral esitatakse bioloogiline aktiivsus massi- või ruumalaühikute kohta. Kõnealusele teabele lisatakse järgmised andmed:

- ühekordse doosi preparaatide puhul iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud ühes tootepakendis, võttes arvesse toote kasutatavat mahtu vajaduse korral pärast selle lähteoleku taastamist,
- tilkadena manustatavate veterinaarravimite puhul iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud ühes tilgas või preparaadi 1 milliliitrile või 1 grammile vastavas tilkade arvus,
- siirupite, emulsioonide, granuleeritud preparaatide ja muude mõõdetud koguses manustatavate ravimvormide puhul iga toimeaine mass või bioloogilise aktiivsuse ühikud mõõdetud koguse kohta.

3.2. Ühendite või derivaatidena esinevaid toimeaineid kirjeldatakse kvantitatiivselt nende üldmassi abil või molekuli aktiivse osa või aktiivsete osade massi abil, kui see on vajalik või asjakohane.

3.3. Veterinaarravimite puhul, milles sisalduvale toimeainele taotletakse liikmesriigis müügiluba esimest korda ja mille toimeaine on sool või hüdraat, väljendatakse süstemaatiliselt toimeaine kvantitatiivseid andmeid molekuli aktiivosa või -osade massina. Kõigi liikmesriikides hiljem loa saanud veterinaarravimite kvantitatiivset koostist väljendatakse ühe ja sama toimeaine osas ühtmoodi.

4. Farmatseutiline arendustöö

Esitatakse selgitus koostise, komponentide, esmapakendi, võimaliku muu pakendi ja vajaduse korral välispakendi valiku ning abiainet eeldatava toime kohta valmistootes ja valmistote tootmismeetodi kohta. Selgitusele lisatakse farmaatsiaalast arendustööd käsitlevad teaduslikud andmed. Esitatakse ravimpreparaati liias lisatud koostisainete kogused koos põhjendustega. Mikrobioloogilisi omadusi (mikrobioloogiline puhtus ja antimikroobne toime) ja kasutamisujuhen-

⁽¹⁾ EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18.

▼ **M2**

deid peetakse veterinaarravimi kavatsetava kasutuse puhul sobivaks müügiloa taotluse toimikus esitatud kujul.

B. VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS

Märgitakse iga tootja nimi, aadress ja vastutusala ning iga valmistamise ja testimisega seotud kavandatav tootmiskoht või rajatis.

Müügiloataotlusele artikli 12 lõike 3 punkti d kohaselt lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

Selleks sisaldab kirjeldus vähemalt järgmist:

- valmistamise eri etapid, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel kasutatud protsessid oleksid võinud põhjustada komponentides etteaimamatuid muutusi,
- pideva valmistamise korral täielikud andmed valmistoote ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,
- tegelik valmistamise reglement koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega, kusjuures abiained võib esitada ligikaudsetes kogustes, niivõrd kui see on ravimvormi puhul vajalik; teave kõigi ainete kohta, mis võivad tootmise käigus kaduda; ravimisse liias lisatud koostisainete kogused ja nende põhjendus,
- andmed valmistamisetappide kohta, mille jooksul võetakse proove valmistamise käigus tehtavateks kontrollkatseteks, ning kohaldatavate piinormide kohta, kui muud andmed taotlust täiendavates dokumentides näitavad, et sellised katsed on vajalikud valmistoote kvaliteedi kontrollimiseks,
- eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks ja vajaduse korral tootmismahus partiide valmistamisprotsessi valideerimise skeem,
- kui steriilsete ravimite puhul kasutatakse farmakopöaga hõlmamata standards-teriliseerimist, siis üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.

C. LÄHTEAINETE KONTROLLIMINE**1. Üldnõuded**

Käesolevas lõikes tähendab mõiste „lähteained“ kõiki veterinaarravimi komponente ning vajaduse korral ravimi pakendi, sealhulgas selle sulgemissüsteemi komponente, nagu on osutatud eespool A jao punktis 1.

Toimikusse lisatakse teave kõikide lähteainepartiide kvaliteedikontrolliks tehtavate testide kohta ning nende spetsifikatsioonid.

Kõigi lähteainepartiidega tehtud regulaarsed testid peavad olema märgitud müügiloa taotluses. Kui kasutatakse farmakopöas nimetatud testidest erinevaid teste, tuleb seda põhjendada, esitades tõendid, et lähteained vastavad kõnealuste farmakopöa kvaliteedinõuetele.

Kui Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraat (European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare – EDQM) on väljastanud lähteaine, toimeaine või abiaine kohta sobivussertifikaadi, tähendab kõnealune sertifikaat viidet Euroopa farmakopöa asjakohasele monograafiale.

Kui viidatakse sobivussertifikaadile, kinnitab tootja taotlejale kirjalikult, et valmistamisprotsessi ei ole muudetud pärast EDQM-lt sobivussertifikaadi saamist.

Lähteainete puhul esitatakse tõend analüüsi tulemuste kohta eesmärgiga tõendada vastavust määratletud spetsifikaadile.

1.1. Toimeained

Märgitakse iga tootja nimi, aadress ja vastutusala ning toimeaine iga tootmise ja testimisega seotud kavandatav valmistamiskoht või rajatis.

Täpselt määratletud toimeaine korral võib toimeaine tootja või taotleja ette näha, et toimeaine tootja esitab eraldi dokumendina toimeaine põhitoomiku kujul vahetult pädevatele asutustele järgmise teabe:

- a) valmistamisprotsessi üksikasjalik kirjeldus;
- b) valmistamise ajal toimuva kvaliteedikontrolli kirjeldus;

▼ **M2**

c) protsessi valideerimise kirjeldus.

Sel juhul esitab tootja taotlejale siiski kõik andmed, mida taotleja võib vajada veterinaarravimi eest vastutuse võtmisel. Tootja kinnitab taotlejale kirjalikult, et ta tagab kõigi ravimipartiide ühetaolisuse ega muuda valmistamisprotsessi ega spetsifikatsioone sellest taotlejale teatamata. Sellist muutmistaotlust tõendavad dokumendid ja andmed esitatakse pädevatele asutustele; need dokumendid ja andmed edastatakse ka taotlejale, kui need puudutavad toimeaine põhitoomiku taotleja osa.

Lisaks esitatakse teave valmistamisviisi, kvaliteedikontrolli ja lisandite kohta ning samuti tõendid molekulaarstruktuuri kohta, kui toimeaine sobivussertifikaat ei ole kättesaadav:

1. Teave valmistamisprotsessi kohta sisaldab toimeaine tootmisprotsessi kirjeldust, mis annab ettekujutuse taotleja seotusest toimeaine tootmisega. Loetletakse kõik toimeaine(te) valmistamiseks vajalikud materjalid, näidates, millises valmistamisprotsessi osas neid kasutatakse. Esitatakse teave nende materjalide kvaliteedi ja kontrollimise kohta. Samuti esitatakse teave, mis näitab, et materjalid vastavad nende kavandatava kasutuse jaoks asjakohastele standarditele.
2. Teave kvaliteedikontrolli kohta sisaldab kõikides kriitilistes järkudes tehtud teste (sealhulgas heakskiitmiskriteeriume), teavet kvaliteedi ja vahesaaduste kontrolli kohta ning vajaduse korral tootmisprotsessi valideerimise ja/või hindamise uuringuid. Kui see on asjakohane, esitatakse ka toimeainete suhtes kohaldatavate analüüsimeetodite valideerimisandmed.
3. Teaves lisandite kohta näidatakse eeldatavad lisandid koos täheldatud lisandite määrade ja laadiga. Samuti esitatakse vajaduse korral teave kõnealuste lisandite ohutuse kohta.
4. Biotehnoloogiliste veterinaarravimite puhul sisaldavad molekulaarstruktuuri tõendid aminohapete järjestuse skeemi ja suhtelist molekulmassi.

1.1.1. Farmakopöades loetletud toimeained

Kõigi Euroopa farmakopöas loetletud toimeainete suhtes kohaldatakse üld- ja erimonograafiaid.

Komponente, mis vastavad Euroopa või mõne liikmesriigi farmakopöa nõuetele, peetakse piisavalt vastavaks artikli 12 lõike 3 punktile i. Sel juhul võib analüüsimeetodite ja -menetluste kirjelduse asendada igas asjaomases lõigus täpse viitega kõnealusele farmakopöale.

Juhul kui Euroopa farmakopöa või liikmesriigi riikliku farmakopöa monograafias sisalduv spetsifikatsioon ei ole piisav aine kvaliteedi tagamiseks, võivad pädevad asutused nõuda taotlejalt asjakohasemaid spetsifikatsioone, sealhulgas konkreetsete lisandite piirnorme koos valideeritud katsemenetlustega.

Pädevad asutused teatavad sellest kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele. Müügi loa omanik esitab kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele andmed väidetava puuduse ning täiendavalt rakendatud spetsifikatsioonide kohta.

Kui toimeaine monograafiat ei ole Euroopa farmakopöas esitatud ning kui toimeainet on kirjeldatud liikmesriigi farmakopöas, võib kohaldada seda monograafiat.

Kui toimeainet ei ole kirjeldatud ei Euroopa ega liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine, kui selle sobivus on tõendatud; sel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse tõlge. Esitatakse andmed, et tõendada monograafia sobivust toimeaine kvaliteedi nõuetekohaseks kontrollimiseks.

1.1.2. Farmakopöas loetlemata toimeained

Farmakopöas loetlemata komponente kirjeldatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

- a) komponendi nimetus vastavalt A jao punkti 2 nõuetele, millele lisatakse kõik kaubanduslikud või teaduslikud nimetused;
- b) aine määratlus, samasuguses vormis nagu Euroopa farmakopöas, millele lisatakse kõik selgitavad tõendid, eelkõige need, mis käsitlevad molekulaarstruktuuri. Ainult valmistamisviisi kaudu kirjeldatavate ainete kirjeldus peab olema piisavalt üksikasjalik, et see iseloomustaks nii koostiselt kui toime poolest püsivat ainet;

▼M2

- c) identifitseerimisviise võib kirjeldada aine tootmisel kasutatud täielike meetodite vormis ning regulaarsete testide vormis;
- d) puhtustestide kirjeldamisel võetakse arvesse iga üksikut eeldatavat lisandit, eelkõige võimaliku kahjuliku toimega lisandeid ning vajaduse korral selliseid lisandeid, mis võivad taotluses viidatud ainete kombinatsioonide puhul kahjustada ravimi stabiilsust või analüüsitulemusi;
- e) kirjeldatakse teste ja piinorme valmistoote selliste parameetrite kontrollimiseks, nagu osakeste suurus ja steriilsus, ning vajaduse korral valideeritakse meetodid;
- f) taimsete või loomsete kompleksainetega seoses tuleb vahet teha juhtudel, mil sagedasti esineva farmakoloogilise toime tõttu on vaja aine põhikomponente keemiliselt, füüsikaliselt või bioloogiliselt kontrollida, ning juhtudel, mil ained sisaldavad üht või mitut samalaadse toimega põhiaineteh rühma, mille suhtes võib lubada üldist analüüsimeetodit.

Kõnealuste andmetega tõendatakse, et kavandatud katsemenetlused on piisavad, et kontrollida määratletud lähteainest pärit toimeaine kvaliteeti.

1.1.3. Füüsikalised-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust

Toimeainete üldise kirjelduse ühe osana esitatakse järgmised toimeainete andmed, olenemata sellest, kas need ained on kantud farmakopöasse või mitte, kui nendest sõltub ravimi biosaadavus:

- kristallilisus ja lahustuvuskoefitsendid,
- osakeste suurus, vajaduse korral pärast peenestamist,
- hüdrateerimisaste,
- õli/vee jaotustegur,
- pK/pH väärtused.

Esimest kolme taanet ei kohaldata ainete suhtes, mida kasutatakse ainult lahuses.

1.2. Abiained

Kõigi Euroopa farmakopöas loetletud toimeainete suhtes kohaldatakse üld- ja erimonograafiaid.

Abiained peavad vastama Euroopa farmakopöa asjakohase monograafia nõuetele. Kui sellist monograafiat ei ole, võib viidata liikmesriigi farmakopöale. Sellise monograafia puudumisel võib viidata kolmanda riigi farmakopöale. Sel juhul peab tõendama kõnealuse monograafia sobivust. Vajaduse korral täiendatakse monograafia nõudeid testidega, mille eesmärk on kontrollida selliseid näitajaid, nagu osakeste suurus, steriilsus ja solvendijäägid. Farmakopöa monograafia puudumise korral tuleb esitada soovitus spetsifikatsiooni kohta ning seda põhjendada. Järgida tuleb 1.1.2 jaos (punktid a–e) sätestatud nõudeid toimeainete spetsifikatsioonidele. Esitatakse kavandatud meetodid ja asjaomased valideerimisandmed.

Veterinaarravimistesse lisatavad värvained peavad vastama nõukogu direktiivi 78/25/EMÜ nõuetele, välja arvatud teatavate paikseks kasutamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul, näiteks putukatõrjerihmad ja kõrvamärgid, kui kõnealuste värvainete kasutamine on põhjendatud.

Värvained peavad vastama komisjoni direktiivis 95/45/EÜ⁽¹⁾ sätestatud puhtusekriteeriumitele.

Uute abiaineteh puhul, st abiaine(te) puhul, mida kasutatakse veterinaarravimise esimest korda või mida manustatakse uut moodi, esitatakse üksikasjad valmistamise, iseloomustuse ja kontrollide kohta koos ristviidetega aluseks olevatele ohutusosalastele kliinilistele ja mitte-kliinilistele andmetele.

1.3. Pakendi sulgemissüsteemid

1.3.1. Toimeaine

Esitatakse teave toimeaine pakendi sulgemissüsteemi kohta. Millist teavet nõutakse, määratakse kindlaks toimeaine füüsikalise olekuga (vedel, tahke).

⁽¹⁾ EÜT L 226, 22.9.1995, lk 1.

▼ **M2**

1.3.2. Valmistooted

Esitatakse teave valmistootede pakendi sulgemissüsteemi kohta. Millist teavet nõutakse, määratakse kindlaks veterinaarravimi manustamistee ja ravimvormi füüsikalise olekuga (vedel, tahke).

Pakendimaterjal peab vastama Euroopa farmakopöa asjakohase monograafia nõuetele. Kui sellist monograafiat ei ole, võib viidata liikmesriigi farmakopöale. Sellise monograafia puudumise korral võib viidata kolmanda riigi farmakopöale. Sel juhul peab tõendama kõnealuse monograafia sobivust.

Farmakopöa monograafia puudumise korral esitatakse soovitus pakendimaterjali spetsifikatsiooni kohta ning põhjendatakse seda.

Esitatakse teaduslikud andmed pakendimaterjali valiku ja sobivuse kohta.

Tootega kokkupuutuvate uute pakendimaterjalide puhul esitatakse teave nende koostise, valmistamise ja ohutuse kohta.

Veterinaarravimiga kaasnevate kõikide doseerimis- või manustamisvahendite kohta esitatakse spetsifikatsioonid ja vajaduse korral toimivusandmed.

1.4. Bioloogilise päritoluga ained

Kui veterinaarravimite valmistamisel kasutatakse lähteaineid, nagu näiteks mikroorganismid, taimse või loomse päritoluga koed, inim- ja loomset päritolu rakud või vedelikud (sealhulgas veri) või biotehnoloogilised rakukonstruksioonid, esitatakse ja dokumenteeritakse lähtematerjalide päritolu ning taust.

Lähteainete kirjelduses esitatakse valmistamisstrateegia, puhastus-/inaktiveerimisprotseduurid koos valideerimisega ning kõik tootmise ajal rakendatud kontrollimenetlused, mis on ette nähtud valmistootede partiide kvaliteedi, ohutuse ja ühetaolisuse tagamiseks.

Rakupankade kasutamisel tõendatakse, et rakuomadused on püsinud muutumatu tootmisel kasutatud passaažide käigus ja pärast seda.

Seemnematerjali, rakupanku, seerumisegusid ning võimaluse korral nende lähtematerjale kontrollitakse võõrpäritolu ainete suhtes.

Kui kasutatakse loomset või inimpäritolu aineid, kirjeldatakse meetmeid, millega tagatakse, et aines ei esine võimalikke nakkusetekitajaid.

Kui potentsiaalselt patogeensete võõrpäritolu organismide esinemist ei saa vältida, kasutatakse ainet ainult juhul, kui edasine töötlemine tagab nakkusetekitajate kõrvaldamise ja/või inaktiveerimise, ning see valideeritakse.

Esitatakse dokumendid eesmärgiga tõendada, et seemnematerjalid, rakuliinid, seerumipartiid ja muud loomaliikidelt pärit materjalid, mis on olulised transmissiivse spongioosse entsefalopaatia edasikandumisel, vastavad juhistele loomade spongioosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks (Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products) ⁽¹⁾ ning vastavale Euroopa farmakopöa monograafiale. Vastavuse tõendamiseks võib kasutada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi väljastatud sobivussertifikaate koos viitega Euroopa farmakopöa asjakohasele monograafiale.

D. KONTROLLKATSED VALMISTAMISPROTSESSI VAHEETAPPIDEL

Toimik sisaldab andmeid toote kontrollkatsete kohta, mida võib teha valmistamisprotsessi vaheetapil tehniliste karakteristikute ja tootmisprotsessi nõuetele vastavuse tagamiseks.

Kõnealused katsed on olulised selleks, et kontrollida veterinaarravimi vastavust valemile, kui taotleja teeb erandkorras ettepaneku sellise analüüsimeetodi kasutamiseks valmistootede kontrollimisel, mille kohaselt ei analüüsita kõiki toimeaineid (või kõiki abikomponente, kui nende suhtes kehtivad samad nõuded nagu toimeainete suhtes).

Sama kehtib juhul, kui valmistootede kvaliteedi kontrollimine sõltub valmistamise ajal tehtud kontrollkatsetest, eelkõige juhul, kui ravimi olemus määratletakse peamiselt valmistamisviisi järgi.

⁽¹⁾ ELT C 24, 28.1.2004, lk 6.

▼M2

Kui vaheasadust võidakse enne edasist töötlemist või esmast komplekteerimist ladustada, määratakse vaheasaduse säilimisaeg kindlaks stabiilsusuuringutest tulenevate andmete alusel.

E. VALMISTOOTE KONTROLLIMINE

Valmistoote kontrollimisel moodustavad kontrollitava valmistoote partii kõik ravimvormi ühikud, mis on toodetud samast materjali algkogusest ning läbinud sama valmistamis- ja/või steriliseerimistoimingute jada, või pideva tootmisprotsessi puhul kõik teatava ajavahemiku jooksul valmistatud ühikud.

Müügiloa taotluses loetletakse iga valmistoote partiiga tehtud regulaarsed testid. Nende testide osas, mida ei tehta regulaarselt, märgitakse sagedus. Tuleb näidata valmistoote kvaliteedinõuded seeria vabastamisel.

Toimik peab sisaldama enne valmistoote turuleviimist tehtud kontrolltestide andmeid. Need esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

Euroopa farmakopöa asjakohaste monograafiate või üldpeatükkide tingimusi või nende puudumisel liikmesriigi üldmonograafiate sätteid kohaldatakse kõigi monograafiates määratletud toodete suhtes.

Kui kasutatakse katsemenetlusi ja piirmäärasid, mis erinevad Euroopa farmakopöa asjakohastes monograafiates ja üldpeatükides või nende puudumise korral liikmesriigi farmakopöas nimetatud katsemenetlustest ja piirmääradest, tuleb seda põhjendada, esitades tõendid, et kõnealuste monograafiate kohaselt katsetatuna vastab valmistoode asjaomase ravimvormi kõnealuses farmakopöas ettenähtud kvaliteedinõuetele.

1. Valmistoote üldised omadused

Valmistoote katsetamisel tehakse alati teatavaid teste toote üldiste omaduste kontrollimiseks. Kui kohaldatakse selliseid kontrollteste, hõlmavad need keskmise massi ja suurimate lubatud kõrvalekallete määramist, mehaanilisi, füüsikalisi või mikrobioloogilisi teste, organoleptilisi ja füüsikalisi omadusi, nagu tihedus, pH väärtus ja murdumisnäitaja. Igal konkreetsel juhul määrab taotleja iga kõnealuse omadusega seotud normid ja lubatud hälbed.

Kui testide tingimusi ja vajaduse korral kasutatud seadmeid/aparatuuri ning standardeid ei ole kantud Euroopa farmakopöasse või liikmesriikide farmakopöadesse, tuleb neid üksikasjalikult kirjeldada; sama kehtib ka sel juhul, kui ei ole võimalik kohaldada kõnealuste farmakopöadega ettenähtud meetodeid.

Peale selle tuleb suu kaudu manustatavaid tahkeid ravimvorme uurida *in vitro* toimeaine või toimeainete vabanemis- ja lahustuvuskiiruse suhtes, kui ei ole põhjendatud teisiti. Kõnealused uuringud tehakse ka teistsuguse manustamisviisi puhul, kui asjaomase liikmesriigi pädevad asutused peavad seda vajalikuks.

2. Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüs

Toimeaine või -ained identifitseeritakse ja neid analüüsitakse kas tootepartii representatiivse proovi alusel või mitmel üksikult analüüsitava doosiühikul.

Kui ei ole asjakohast põhjendust, võib valmistoote toimeaine sisalduse suurim lubatud hälve valmistamise ajal olla kuni $\pm 5\%$.

Tootja teeb stabiilsustestide alusel ettepaneku valmistoote toimeainesisalduse suurima lubatud hälbe kohta, mis kehtib kuni kavandatud kõlblikkusaja lõpuni, ja põhjendab seda.

Teatavatel erandjuhtudel, kui on tegemist eriti keeruliste segudega, mille väga arvukate või väga väikeses koguses esinevate toimeainete analüüsimisel on vaja keerulisi uuringuid, mida on raske läbi viia iga tootepartii puhul, võidakse üks või mitu valmistoote toimeainet jätta analüüsimata, kui on täiesti kindel, et seda tehakse tootmisprotsessi vaheetappidel. Sellist lihtsustatud meetodit ei või laiendada asjaomaste ainete iseloomustamisele. Sellisele meetodile lisandub kvantitatiivse hindamise meetod, mis võimaldab pädeval asutusel kontrollida ravimi vastavust spetsifikatsioonile pärast selle turuleviimist.

In vivo või *in vitro* bioloogilised analüüsid on kohustuslikud, kui füüsikaliskemilised meetodid ei anna piisavat teavet preparaadi kvaliteedi kohta. Sellised analüüsid sisaldavad võimaluse korral etalonaineid ja statistilist analüüsi, mis võimaldab arvutada usalduspiiri. Kui selliseid teste ei saa teha valmistootel, siis võib need teha valmistamisprotsessi võimalikult hilisel vaheetapil.

Kui valmistoote valmistamise jooksul esineb lagunemine, määratakse kohe pärast tootmist üksikute ja kõikide lagunemisproduktide suurimad lubatud piirnormid.

▼ **M2**

Kui B jaos esitatud andmetest selgub, et ravimi valmistamisel on toimeainet lisatud märkimisväärselt liiges koguses või kui stabiilsusandmed näitavad, et toimeaine väheneb hoiustamisel, sisaldab valmistoote kontrolltestide kirjeldus nende kõnealusel aines toimunud muutuste keemilisi või toksikoloogilis-farmakoloogilisi uuringuid ning võimaluse korral lagunemisproduktide iseloomustust ja/või analüüsi.

3. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs

Identifitseerimistest ning ülem- ja alammääratest on kohustuslikud iga üksiku antimikrobioloogilise säilitusaine puhul ja mis tahes abiaine puhul, mis võib mõjutada toimeaine biosaadavust, välja arvatud juhul, kui biosaadavus tagatakse muude asjakohaste testidega. Identifitseerimistest ning ülemmäära test on kohustuslikud mis tahes antioksidandi puhul ja mis tahes abiaine puhul, mis võib kahjustada organismi talitlust, kusjuures turuleviimiseks vabastamisel tuleb teha ka antioksidantide alammäära test.

4. Ohutustestid

Peale müügilootlusega koos esitatud toksikoloogilis-farmakoloogiliste testide lisatakse analüütilistesse andmetesse ohutustestide sellised üksikasjad nagu steriilsus ja bakteriaalsed endotoksiinid, kui kõnealuseid teste on vaja teha regulaarselt toote kvaliteedi kontrollimiseks.

F. STABIILSUSTEST

1. Toimeaine(d)

Täpsustatakse toimeaine taaskatsetusaeg ja hoiutingimused, välja arvatud juhul, kui toimeaine suhtes kohaldatakse Euroopa farmakopöa monograafiat ning valmistootel tootja testib toimeainet uuesti kohe enne selle kasutamist valmistootel valmistamisel.

Stabiilsusandmed esitatakse määratletud taaskatsetusaja ja hoiutingimuste andmete toetamiseks. Esitatakse tehtud stabiilsusuuringute liik, kasutatud protokollid ja analüütilised menetlused ning nende valideerimine koos üksikasjalike tulemustega. Esitatakse stabiilsuse tagamise kohustuse avaldus koos protokollide kokkuvõttega.

Kui kavandatava lähteaine toimeaine sobivussertifikaat on kättesaadav ning selles täpsustatakse taaskatsetusaeg ja hoiutingimused, ei nõuta kõnealuse lähteaine toimeaine stabiilsusandmeid.

2. Valmistooted

Kirjeldatakse uuringuid, mille abil on määratud kindlaks taotleja pakutud kõlblikkusaeg, soovitatavad hoiutingimused ning spetsifikatsioonid kõlblikkusaaja lõpul.

Esitatakse tehtud stabiilsusuuringute liik, kasutatud protokollid ja analüütilised menetlused ning nende valideerimine koos üksikasjalike tulemustega.

Kui valmistootel tuleb enne manustamist kasutamiskõlblikuks muuta või lahjendada, tuleb esitada asjaomastele stabiilsusandmetele tuginevad andmed kasutamiskõlblikuks muudetud/lahjendatud toote kavandatud kõlblikkusaaja ja spetsifikatsiooni kohta.

Multidoosiliste pakendite puhul esitatakse vajaduse korral stabiilsusandmed, mis kinnitavad toote kõlblikkusaega pärast selle esmakordset avamist ning määratletakse kasutamisspetsifikatsioon.

Kui valmistootel võib anda lagunemisprodukte, peab taotleja need nimetama ning märkima nende määramis- ja katsemenetlused.

Järeldused peavad sisaldama analüüsitulemusi, millega põhjendatakse kavandatud kõlblikkusaega ja vajaduse korral kasutusaega soovitud hoiutingimustes ning valmistootel spetsifikatsiooni kõnealustes soovitud hoiutingimustes kõlblikkusaaja või vajaduse korral kasutusaja lõpul.

Esitatakse lagunemisproduktide suurim lubatud individuaalne ja kogupiinorm kõlblikkusaaja lõpul.

Uuringu preparaadi ja pakendi koostise kohta esitatakse juhul, kui sellise mõju ohtu peetakse võimalikuks, eelkõige sel juhul, kui on tegemist süstitavate preparaatidega.

Lisaks esitatakse stabiilsuse tagamise kohustuse avaldus koos protokollide kokkuvõttega.

▼ **M2****G. MUU TEAVE**

Toimikusse võib lisada veterinaarravimi kvaliteediga seonduva teabe, mida eelmistes jagudes ei ole käsitletud.

Ravimsööda eelsegude puhul (tooted, mis on mõeldud lisamiseks ravimsööta) esitatakse järgmine teave: lisagemäär, lisamisjuhised, homogeensus söödas, vastavus/sobiv sööt, stabiilsus söödas ning sööda kavandatav kõlblikkusaeg kohta. Samuti esitatakse spetsifikatsioon ravimsööda kohta, mis on valmistatud kõnealuseid eelsegusid kasutades kooskõlas soovitatud kasutusjuhistega.

3. OSA: OHUTUSTESTID JA JÄÄKIDE TUVASTAMISE TESTID

Andmed ja dokumendid, mis tuleb artikli 12 lõike 3 punkti j teise ja neljanda taande kohaselt müügilooatolusele lisada, esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

A. Ohutustestid**I PEATÜKK: TESTIDE TEGEMINE**

Ohutustestide dokumentides on järgmised andmed:

- a) veterinaarravimi võimalik mürgisus ning igasugune ohtlik või soovimatu toime, mis võib tekkida loomadelt kavandatud kasutustingimustes; seda tuleks hinnata lähtuvalt asjaomase patoloogilise kõrvalekalde raskusest;
- b) ravimit saanud loomadelt saadud toiduainetes sisalduvate veterinaarravimi- või ainejääkide võimalik kahjulik toime inimesele ning raskused, mis võivad kõnealuste jääkide tõttu tekkida toiduainete tööstuslikul töötlemisel;
- c) potentsiaalne oht, mis võib tuleneda inimeste kokkupuutest veterinaarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale;
- d) potentsiaalne oht keskkonnale, mis võib tuleneda veterinaarravimi kasutamisest.

Kõik tulemused peavad olema usaldusväärsed ja üldkehtivad. Igal võimalikul juhul kasutatakse katsetamisviiside väljatöötamisel ja tulemuste hindamisel matemaatilisi ja statistilisi menetlusi. Peale selle esitatakse teave toote potentsiaalsete raviomaduste ning kasutamise seotud ohutegurite kohta.

Mõnel juhul on vaja testida lähteainet metaboliitide suhtes, kui asjaomased jäägid sisaldavad metaboliite.

Abiainet, mida kasutatakse farmaatsias esimest korda, käsitatakse toimeainena.

1. Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine

- rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN),
- rahvusvahelise puhta keemia ja rakenduskeemia liidu (International Union of Pure and Applied Chemistry Name – IUPAC) antud nimetus,
- *Chemical Abstract Service*'i antud number,
- terapeutiline, farmakoloogiline ja keemiline liigitus,
- sünonüümid ja lühendid,
- struktuurivalem,
- molekulivalem,
- molekulmass,
- lisandite hulk,
- lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis,
- füüsikaliste omaduste kirjeldus,
- sulamistemperatuur,
- keemistemperatuur,
- aururõhk,
- lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites väljendatuna g/l kohta teataval temperatuuril,
- tihedus,

▼M2

- refraktsiooni-, rotatsiooni- jm spektrid,
- ravimi täpne koostis.

2. Farmakoloogia

Veterinaarravimi farmakoloogilistel uuringutel on ravitoime avaldumise mehhanismide väljaselgitamisel oluline tähtsus ning seetõttu tuleb katseloomadel ja sihtliikidel tehtud farmakoloogilised uuringud 4. osasse lisada.

Farmakoloogilised uuringud võivad abiks olla ka toksikoloogiliste nähtuste mõistmisel. Kui veterinaarravimi farmakoloogiline toime ilmneb ilma mürgistusreaktsioonita või dooside puhul, mis on mürgistuse tekkimiseks liiga väikesed, võetakse kõnealune farmakoloogiline toime veterinaarravimi ohutuse hindamisel arvesse.

Seetõttu peavad ohutusdokumendid alati sisaldama katseloomadel tehtud farmakoloogiliste uuringute üksikasjalikke andmeid ning sihtlooma kliinilistes uuringutes kogutud asjakohast teavet.

2.1. Farmakodünaamika

Esitatakse teave toimeaine(te) toimimismehhanismide kohta ning samuti teave esmaste ja teiseste farmakodünaamiliste mõjude kohta, et aidata mõista mis tahes kõrvaltoimeid loomuuuringutes.

2.2. Farmakokineetika

Esitatakse andmed toimeaine ja selle metaboliitide säilimise kohta toksikoloogilistes uuringutes kasutatavates liikides; kõnealused andmed hõlmavad imendumist, jaotumist, ainevahetust ja eritumist. Andmed on seotud doosi/toime alaste tähelepanekutega farmakoloogilistes ja toksikoloogilistes uuringutes eesmärgiga määrata kindlaks piisav kokkupuude. Sihtliigi uuringute käigus saadud farmakokineetiliste andmete võrdlus (4. osa, I peatükk, A.2 jagu) lisatakse 4. ossa eesmärgiga kindlaks määrata toksikoloogiliste uuringute käigus saadud tulemuste tähtsus sihtliikidel avalduva mürgisuse suhtes.

3. Toksikoloogia

Toksikoloogiat käsitlevate dokumentide puhul järgitakse ameti avaldatud suuniseid üldise lähenemisviisi kohta testimisel ning suuniseid eriuuringute tegemiseks. Kõnealused suunised hõlmavad järgmist:

- 1) toiduloomadel kasutamiseks mõeldud kõikide uute veterinaarravimite põhiteste eesmärgiga hinnata toiduainetes esinevate mis tahes jääkide ohutust;
- 2) lisateste, mida võib nõuda sõltuvalt konkreetsetest toksikoloogilistest probleemidest, näiteks toimeaine(te) struktuuri, klassi, laadi ja toimega seotud probleemidest;
- 3) eritestid, mis võivad aidata tõlgendada põhi- või lisateste käigus saadud andmeid.

Uuringud tehakse toimeaine(te)ga, mitte valmistoodetega. Kui nõutakse valmistoodete uuringuid, siis täpsustatakse seda allpool esitatud tekstis.

3.1. Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute abil võib prognoosida:

- akuutse üledoseerimise võimalikku toimet sihtliigile,
- ettekatsemata manustamise võimalikku mõju inimesele,
- doose, mida võib otstarbekohaselt kasutada kordusdoosi mürgisuse uurimisel.

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute põhjal peaksid selguma aine ägeda toksilisuse nähud ning nende ilmnemise ja taandumise ajavahemik.

Tehtavad uuringud valitakse eesmärgiga anda teavet kasutaja ohutuse kohta, näiteks kui võib eeldada veterinaarravimi kasutaja olulist kokkupuudet sissehingamise teel või naha kaudu, uuritakse vastavaid kokkupuuteviise.

3.2. Kordusdoosi mürgisus

Kordusdoosi mürgisuse testid on mõeldud füsioloogiliste ja/või patoloogiliste muutuste väljaselgitamiseks, mis tekivad toimeaine või toimeainete kombinat-

▼ **M2**

siooni korduval kontrollitud manustamisel, ning kõnealuste muutuste ning dooside vahelise seose kindlaksmääramiseks.

Farmakoloogiliste toimeainete või veterinaarravimite puhul, mis on mõeldud kasutamiseks ainult mittetoiduloomadel, piisab tavaliselt korduvdoosi mürgisuse uuringust ühel katseloomaliigil. Kõnealust uuringut võib asendada sihtloomal tehtud uuring. Manustamissagedus ja -tee ning uuringu pikkus tuleb valida vastavalt kavandatud kliinilistele kasutustingimustele. Uuringu tegija peab uuringute ulatust ja pikkust ning dooside valikut põhjendama.

Ainete või veterinaarravimite puhul, mis on mõeldud kasutamiseks toiduloomadel, tehakse kordusdoosi (90 päeva) mürgisuse test näriliste ja näriliste liiki mittekuuluvate liikide peal, eesmärgiga kindlaks määrata sihtorganid ja toksikoloogilised lõpp-punktid ning vajaduse korral kroonilise mürgisuse testimisel kasutatavad asjakohased liigid ja doositasemed.

Uuringu tegija peab põhjendama liikide valikut, toetudes olemasolevatele teadmistele ravimi metabolismi kohta loomadel ja inimestel. Testitav aine manustatakse suu kaudu. Uuringu tegija selgitab ja põhjendab arusaadavalt manustamisviisi ja -sagedust ning uuringute pikkust.

Maksimaalne doos tuleks üldjuhul valida nii, et kahjustav toime tuleks esile. Minimaalne doos ei tohiks esile kutsuda ühtegi mürgistusnähtu.

Mürgisuse hindamisel tuginetakse käitumise ja kasvu jälgimisele, hematoloogilistele ja füsioloogilistele testidele, eriti erituselundite testidele, ning ka lahangu-protokollidele ja nendega kaasnevatele histoloogilistele andmetele. Iga katserühma valik ja ulatus sõltub testis kasutatavatest loomaliikidest ning teaduslikult põhjendatud teadmiste konkreetsest tasemest.

Käesoleva direktiivi kohaselt uuritud tuntud ainete uute kombinatsioonide puhul võib uuringu tegija korduvdoosist sobival viisil muuta, kui mürgisustestide põhjal ei ole täheldatud toksiliste mõjude tugevnemist ega uute tekkimist, kusjuures uurija peab esitama selliste muudatuste põhjenduse.

3.3. Taluvus sihtloomaliigi puhul

Kõigi 4. osa I peatüki B jao nõuete kohaselt tavaliselt lõpliku koostisega tehtud uuringute ajal sihtloomaliigil täheldatud taluvushäirete kohta esitatakse kokkuvõtte. Tuleb märkida asjaomane uuring, doos, mille puhul taluvushäire ilmnes, ning asjaomane liik ja tõug. Andmed tuleb esitada ka kõigi ootamatute füsioloogiliste muutuste kohta. 4. osasse lisatakse täielikud aruanded kõnealuste uuringute kohta.

3.4. Paljunemisvõime, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus

3.4.1. Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine

Selle uuringu eesmärgiks on kindlaks määrata isas- või emaslooma paljunemisvõime võimalik vaegus või uuritava veterinaarravimi või aine manustamisest tulenev kahjulik toime järglaskonnale.

Uuring toiduloomadele mõeldud farmakoloogiliste toimeainete või veterinaarravimite toime kohta paljunemisvõimele tehakse mitme põlvkonna ulatuses ning selle eesmärk on teha kindlaks mis tahes mõju imetajate paljunemisvõimele. See hõlmab toimet isas- ja emaslooma viljakusele, paaritamisele, eostamisele, implantaatsioonile, võimele kanda tiinus lõpuni, poegimisele, laktatsioonile ning järglase ellujäämisele, kasvule ja arengule alates sünnist kuni võõrutamiseni, suguküpsuseni ja sellele järgneva järglase paljunemisvõime funktsiooni täitmiseni täiskasvanuna. Kasutatakse vähemalt kolme doositaset. Maksimaalne doos tuleks valida nii, et kahjustav toime tuleks esile. Minimaalne doos ei tohiks esile kutsuda ühtegi mürgistusnähtu.

3.4.2. Uuring arengut mõjutava mürgisuse kohta

Toiduloomadel kasutamiseks mõeldud farmakoloogiliste toimeainete või veterinaarravimite puhul tehakse testid arengut mõjutava mürgisuse kohta. Kõnealuste testide eesmärk on kindlaks määrata mis tahes kõrvalmõjud tiinele emasloomale ning embrüo ja loote arengule emaslooma kokkupuute tagajärjel alates implantaatsioonist ja kogu tiinuse jooksul kuni ennustatava sünnini. Sellised kõrvalmõjud sisalduvad suurenenud mürgisust võrreldes mittetiinete emasloomadega, embrüo ja loote surma, muutusi loote kasvus ning loote struktuurilisi muutusi. Nõutav on arengut mõjutava mürgisuse katse rottide peal. Tulemustest sõltuvalt võib osutada vajalikuks teha uuring teise liigi peal kooskõlas kehtestatud suunistega.

▼ **M2**

Mittetoiduloomadel kasutamiseks mõeldud farmakoloogiliste toimeainete ja veterinaarravimite puhul tuleb arengut mõjutava mürgisuse suhtes uurida vähemalt üht liiki, mis võib olla sihtliik, kui ravimit kavatakse kasutada emasloomadel, kellest võivad saada tõuaretusloomad. Kui veterinaarravimi kasutamine tooks kaasa kasutajate olulise kokkupuute, tuleb siiski teha arengut mõjutava mürgisuse standarduuringud.

3.5. *Genotoksilisus*

Võimaliku genotoksilise mõju testid tehakse eesmärgiga selgitada välja muutused, mida aine võib raku geneetilises materjalis põhjustada. Genotoksilisuse suhtes tuleb uurida kõiki aineid, mida kavatakse esimest korda lisada veterinaarravimisse.

Kooskõlas kehtestatud suunistega tehakse toimeaine(te) osas tavaliselt standardne *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse testide seeria. Mõnel juhul võib osutada vajalikuks testida toiduainetes jääkidena esinevat üht või enam metaboliiti.

3.6. *Kantserogeensus*

Kantserogeensustesti vajalikkuse üle otsustamisel võetakse arvesse genotoksilisuse testide tulemusi, struktuuri ja toime suhet ning süsteemse toksilisuse testide järeldusi, mis võivad olla olulised neoplastiliste kahjustuse seisukohast pikaajalisemates uuringutes.

Võetakse arvesse mürgisusmehhanismi teadaolevat liigispetsiifilisust ning samuti erinevusi katseliikide, sihtloomaliikide ja inimeste ainevahetuses.

Kui kantserogeensustest on vajalik, on tavaliselt nõutav kaheaastane rottide uuring ja 18-kuuline hiirte uuring. Asjakohaste teaduslike põhjenduste korral võib kantserogeensusuuringuid teha ühe näriliste liigiga, eelistatavalt rottidega.

3.7. *Erandid*

Paikseks kasutamiseks mõeldud veterinaarravimi puhul uuritakse süsteemset imendumist sihtloomaliigil. Kui tõendatakse, et süsteemne imendumine ei ole märkimisväärne, võib kordusdoosi mürgisuse testid, paljunemisvõimet kahjustava mürgisuse ja kantserogeensustestid tegemata jätta, välja arvatud juhul, kui:

- sätestatud kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et loomale manustatakse veterinaarravimit suukaudselt, või
- sätestatud kavandatud kasutustingimuste kohaselt võib arvata, et kasutaja puutub veterinaarravimiga kokku mõnel muul viisil peale kokkupuute naha kaudu, või
- toimeaine või metaboliidid võivad sattuda ravimit saanud loomalt saadud toiduainetesse.

4. **Muud nõuded**4.1. *Eriuuringud*

Teatavate ainerühmade puhul või kui kordusdoosi uuringute käigus täheldatud toime loomadele hõlmab muutusi, mis osutavad näiteks immuuntoksilisusele, neurotoksilisusele või endokrinoloogilistele funktsioonihäiretele, on nõutavad lisatestid, näiteks ülitundlikkuse uuringud või viivistoimega neurotoksilisuse testid. Ravimi olemusest sõltuvalt võib olla vaja teha lisauuringuid, et hinnata toksilist toimet põhjustavat mehhanismi või ärrituse tekkimise võimalikkust. Sellised uuringud tehakse tavaliselt lõpliku koostisega.

Selliste uuringute kavandamisel ja tulemuste hindamisel lähtutakse teaduslikult põhjendatud teadmiste tasemest ja kehtestatud suunistest.

4.2. *Jääkide mikrobioloogilised omadused*4.2.1. *Võimalik mõju inimese soolestiku mikrofloorale*

Antimikroobsete ühendite jääkidest tulenevat võimalikku mikrobioloogilist ohtu inimese soolestiku mikrofloorale uuritakse kooskõlas kehtestatud suunistega.

▼ **M2****4.2.2. Toidu tööstuslikul valmistamisel kasutatavate mikroorganismide võimalik mõju**

Teatavatel juhtudel võib osutada vajalikuks testide abil kindlaks määrata, kas mikrobioloogiliselt aktiivsed jäägid võivad mõjutada toidu tööstusliku töötlemise tehnoloogilisi protsesse.

4.3. Mõju inimestele

Esitatakse andmed veterinaarravimi farmakoloogiliselt aktiivsete jääkide kasutamise kohta ravimitena inimeste ravimisel; sellisel juhul koostatakse kokkuvõtte kõigi inimestel avalduvate mõjude (sh kõrvaltoimete) ning nende põhjuste kohta ulatuses, mis võib olla oluline veterinaarravimi ohutuse hindamisel avaldatud uuringutulemuste põhjal, kui see on vajalik; kui veterinaarravimite komponente ei kasutata või enam ei kasutata inimeste ravimisel, tuleb esitada selle põhjused.

4.4. Resistentse arenemine

Veterinaarravimite puhul on vajalikud andmed inimeste tervist mõjutavate resistentsete bakterite võimaliku tekkimise kohta. Seoses sellega on eriti tähtis sellise resistentse tekkimise mehhanism. Vajaduse korral tuleb esitada meetmed, mille eesmärk on piirata resistentse tekkimist veterinaarravimi kavatsetud kasutamisest.

Ravimi kliinilise kasutuse seisukohast tähtsat resistentust käsitletakse kooskõlas 4. osaga. Vajaduse korral esitatakse ristviited 4. osas sätestatud andmetele.

5. Kasutaja ohutus

Kõnealusel jaos esitatakse eelmistes jagudes kindlaks määratud toimete käsitlus, milles seostatakse need toimed inimese ja ravimi kokkupuute liigi ja ulatusega, eesmärgiga sõnastada asjakohased hoiatused kasutajale ja muud riskijuhtimis-meetmed.

6. Keskkonnaohu hindamine**6.1. Selliste veterinaarravimite keskkonnaohu hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest**

Keskkonnaohu hindamine tehakse eesmärgiga hinnata veterinaarravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku mõju keskkonnale ning teha kindlaks sellise mõju oht. Hindamisel määratakse ka kindlaks ettevaatusabinõud, mis võivad olla vajalikud kõnealuse ohu vähendamiseks.

Hindamine korraldatakse tavaliselt kahes osas. Hindamise esimene osa tehakse alati. Hinnangu üksikasjad esitatakse kooskõlas heaks kiidetud suunistega. Hinnangus näidatakse ravimi võimalik kokkupuute ulatus keskkonnaga ning sellise kokkupuutega seotud ohu ulatus, võttes arvesse eelkõige järgmist:

- sihtloomaliike ja kavandatavat kasutamisi,
- manustamisviisi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust,
- ravimi, selle toimeainete või asjakohaste metaboliitide võimalikku keskkonda eritumist ravitavate loomade kaudu; nende püsivus eritistes,
- kasutamata veterinaarravimi või muude jäätmete kõrvaldamist.

Teises osas tehakse kooskõlas kehtestatud suunistega edasised eriuuringud seoses ravimi säilimise ja mõjuga konkreetsetes ökosüsteemides. Uuritakse ravimi keskkonnaga, kokkupuute ulatust ning asjaomase aine või asjaomaste ainete füüsikalise-keemiliste, farmakoloogiliste ja/või toksikoloogiliste omadustega, sealhulgas kindlaksmääratud riski puhul metaboliitidega, seotud olemasolevaid andmeid, mis on saadud muude käesoleva direktiivi alusel nõutud uuringute ja testide põhjal.

6.2. Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnaohuhinnang

Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotlusele ka direktiivi 2001/18/EÜ artiklis 2 ja C osas nõutud dokumendid.

II PEATÜKK: ANDMETE JA DOKUMENTIDE ESITAMINE

Ohutustestide toimik sisaldab järgmist:

▼M2

- toimikus esitatud kõikide uuringute sisujuht;
- kinnitus, et taotlejale esitamise ajal kõik teada olevad andmed – nii soodsad kui ka ebasoodsad – on lisatud;
- põhjendus mis tahes uuringuliigi tegematajätmise kohta;
- selgitus alternatiivuuringu tegemise kohta;
- arutelu panuse kohta, mida direktiivi 2004/10/EÜ kohase hea laboritavaga kooskõlas tehtud uuringutele eelnev uuring võib anda üldisesse riskihindamisse.

Iga uuringuaruanne peab sisaldama järgmisi andmeid:

- uuringukava koopia (protokoll);
- vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta;
- kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus;
- testimissüsteemi kirjeldus ja põhjendus;
- saadud tulemuste piisavalt üksikasjalik kirjeldus, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata;
- vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;
- tulemuste arutelu, esitades märkused täheldatud ja mittetäheldatud toime tasemetega ning mis tahes ebatavaliste tulemuste kohta;
- toimeaine ohutusprofili käsitleva uuringu üksikasjalik kirjeldus ja uuringu tulemuste põhjalik arutelu ning uuringu tähtsus jääkidest tuleneva võimaliku ohu hindamisel inimeste tervisele.

B. Jääkide tuvastamise testid**I PEATÜKK: TESTIDE TEGEMINE****1. Sissejuhatus**

Käesoleva lisa kohaldamisel kohaldatakse nõukogu määruse (EMÜ) nr 2377/90⁽¹⁾ mõisteid.

Ravi saanud loomadelt pärit söödavatest kudedest või munadest, piimast ja meest jääkide kadumise uurimise eesmärk on kindlaks määrata, millistel tingimustel ja mil määral võivad jäägid neilt loomadelt saadud toiduainetes säilida. Lisaks võimaldavad uuringud kindlaks määrata keeluajad.

Toiduloomadelt kasutamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul peavad jääkide esinemise kohta koostatud dokumendid näitama:

1. kui suures ulatuses ning kui kaua veterinaarravimi jäägid või metaboliidid püsivad ravimit saanud loomalt pärit söödavates kudedes või selliselt loomalt saadud piimas, munades ja/või mees;
2. võimalust kehtestada realistlikud, tegelikes pidamistingimustes järgitavad keeluajad, et vältida ravimit saanud loomadelt saadud toidust tulenevat ohtu tarbija tervisele ning ära hoida raskused toidu tööstuslikul töötlemisel;
3. et jääkide kadumise uurimisel kasutatud analüüsimeetod(id) on piisavalt valideeritud, et anda piisavat kinnitust, et jääkide kohta esitatud andmed on sobivaks aluseks keeluaja määramisel.

2. Ainevahetus ja jääkide kineetika**2.1. Farmakokineetika (imendumine, jaotumine, ainevahetus, eritumine)**

Farmakokineetiliste andmete kokkuvõtte esitatakse koos ristviidetega 4. osas esitatud ja sihtliikide osas tehtud farmakokineetilistele uuringutele. Kogu uuringu aruannet ei ole vaja esitada.

Veterinaarravimi jääkide farmakokineetiliste uuringute eesmärk on hinnata ravimi imendumist, jaotumist, ainevahetust ja eritumist sihtliigil.

Sihtloomaliigile manustatakse suurim soovituslik doos valmistoodet või koostist, millel on võrreldavad omadused biosaadavuse osas.

⁽¹⁾ ELT L 224, 18.8.1990, lk 1.

▼M2

Manustamisviisi arvesse võttes kirjeldatakse üksikasjalikult veterinaarravimi imendumisulatust. Kui selgub, et paikseks manustamiseks mõeldud ravimite süsteemne imendumine on väga väike, siis ei ole edasisi jääkide tuvastamise uuringuid vaja teha.

Kirjeldatakse veterinaarravimi jaotumist sihtlooma kudedes; uuritakse plasmaproteiini siduvust või üleminekut piimasse või munadesse ning lipofiilsete ühendite akumul eerumist.

Kirjeldatakse ravimi sihtlooma kudedest eritumise teid. Määratakse kindlaks tähtsamad metaboliidid ning antakse nende iseloomustus.

2.2. Jääkide kadumine

Uuringud, mille käigus mõõdetakse jääkide kadumist sihtlooma kudedest pärast ravimi viimast manustamist, võimaldavad kindlaks määrata keeluajad.

Pärast veterinaarravimi lõpliku doosi manustamist katseloomale mõõdetakse valideeritud analüüsimeetodite abil piisaval arvul kordadel olemasolevate jääkide kogused; määratakse kindlaks tehniline menetluskord ning kasutatud meetodite usaldusväärsus ja tundlikkus.

3. Jääkide tuvastamise analüüsimeetod

Jääkide kadumise uuringus (uuringutes) kasutatavat analüüsimeetodit või kasutatavaid analüüsimeetodeid ja selle (nende) valideerimist kirjeldatakse üksikasjalikult.

Kirjeldatakse järgmisi omadusi:

- spetsiifilisus,
- õigsus,
- täpsus,
- tuvastuslävi,
- koguseline piir,
- praktilisus ja kohaldatavus tavalistes laboritingimustes,
- tundlikkus häiritusele,
- tekkinud jääkide stabiilsus.

Kavandatava analüüsimeetodi sobivuse hindamisel lähtutakse teaduslike ja tehniliste teadmiste tasemest taotluse esitamise ajal.

Analüüsimeetod esitatakse rahvusvaheliselt kokku lepitud vormis.

II PEATÜKK: ANDMETE JA DOKUMENTIDE ESITAMINE**1. Toote identifitseerimine**

Esitatakse testimisel kasutatava(te) veterinaarravimi(te) andmed, sealhulgas:

- koostis,
- asjaomase partii või asjaomaste partiide füüsikalise ja keemilise (mõjususe ja puhtuse) testi tulemused,
- partii identifitseerimine,
- seos valmistooteaga,
- eriaktiivsus ja radiomärgistusega ainete puhtus,
- märgistatud aatomite asukoht molekulis.

Jääkide tuvastamise testide toimik sisaldab järgmist:

- toimikus esitatud kõikide uuringute sisujuht;
- kinnitus, et lisatud on taotlejale esitamise ajal kõik teada olevad andmed, nii soodsad kui ka ebasoodsad;
- põhjendus mis tahes liiki uuringu tegematajätmise kohta;
- selgitus alternatiivse uuringu tegemise kohta;

▼M2

- arutelu panuse kohta, mida kooskõlas hea laboritavaga tehtud uuringutele eelnev mis tahes uuring võib anda üldisesse riskihindamisse;
- ettepanek keeluaja kohta.

Iga uuringuaruanne peab sisaldama järgmisi andmeid:

- uuringukava koopia (protokoll);
- vajaduse korral kinnitus hea laboritava järgimise kohta;
- kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus;
- saadud tulemuste piisavalt üksikasjalik kirjeldus, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata;
- vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;
- tulemuste arutelu;
- saadud tulemuste objektiivne arutelu ja ettepanekud keeluaegade kohta, et tagada, et ravimit saanud loomadelt saadud toidus ei leidu jääke, mis võiksid tarbijatele ohtlikuks osutada.

4. OSA: EELKLIINILINE JA KLIINILINE UURING

Andmed ja dokumendid, mis tuleb vastavalt artikli 12 lõike 3 punkti j kolmandale taandele lisada müügiiloataotlusele, esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

I PEATÜKK: EELKLIINILISED NÕUDED

Eelkliinilised uuringud on vajalikud ravimi farmakoloogilise aktiivsuse ja talutavuse kindlaksmääramiseks.

A. Farmakoloogia

A.1. Farmakodünaamika

Iseloomustatakse veterinaarravimis sisalduva(te) toimeaine(te) farmakodünaamilisi toimeid.

Esimesel juhul kirjeldatakse igakülgset toimemehhanismi ja farmakoloogilisi toimeid, mille soovitatud praktiline rakendus põhineb. Tulemused väljendatakse kvantitatiivselt (kasutatakse näiteks doosi/toime, aja/toime kõveraid jne) ning võimaluse korral võrreldes ainega, mille toime on hästi tuntud. Kui täheldatakse toimeaine suuremat efektiivsust, siis näidatakse ära vahe ning tõendatakse selle statistilist olulisust.

Teisel juhul esitatakse toimeaine farmakoloogiline üldhinnang, viidates eraldi võimalikele teistele farmakoloogilistele kõrvaltoimetele. Üldiselt uuritakse mõju peamistele kehalistele funktsioonidele.

Uuritakse ravimite muude omaduste (näiteks manustamistee või koostise) mõju toimeaine farmakoloogilisele toimele.

Uuringuid intensiivistatakse, kui soovitatud doos läheneb doosile, mis võib esile kutsuda kõrvaltoimeid.

Kui uurimismeetodid ei vasta standardmenetlustele, kirjeldatakse neid kordamist võimaldava üksikasjalikkusega ning uurija tõendab nende kehtivust. Uurimistulemused esitatakse selgesti ja arusaadavalt ning teatavat liiki testide puhul märgitakse ära nende statistiline olulisus.

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral uuritakse ka aine korduvast manustamisest tulenevate reaktsioonide kvantitatiivseid muutusi.

Püsiühendite valiku ajendiks võivad olla farmakoloogilised põhjused või kliinilised näidustused. Esimesel juhul ilmneb farmakodünaamilistes ja/või farmakokineetilistes uuringutes vastastikune toime, mis võib ravimikombinatsiooni muuta kliiniliselt kasutatavaks. Teisel juhul, kui ravimikombinatsiooni teaduslikku põhjendust püütakse leida kliinilise katsetamise abil, saab uuringuga kindlaks määrata, kas ravimikombinatsiooni oodatav toime avaldub loomadel, ning kontrollida vähemalt kõigi kõrvaltoimete raskust. Kui kombinatsioon sisaldab uut toimeainet, peab seda olema enne põhjalikult uuritud.

A.2. Resistentsuse arenemine

Kui see on asjakohane, on veterinaarravimite puhul vajalikud andmed kliinilise tähtsusega resistentsete organismide võimaliku tekkimise kohta. Seoses sellega on

▼ **M2**

sellise resistentsuse arenemise mehhanism eriti oluline. Taotleja esitab meetmed veterinaarravimi kavatsesetavast kasutamisest tuleneva resistentsuse arenemise piiramiseks.

Kui see on asjakohane, tehakse ristviide 3. osas esitatud andmetele.

A.3. Farmakokineetika

Uue toimeaine farmakokineetilisi põhiandmeid nõutakse veterinaarravimi kliinilise ohutuse ja efektiivsuse hindamise jaoks.

Sihthloomaliikidega tehtavate farmakokineetiliste uuringute eesmärgid võib jagada kolme peamisse valdkonda:

- i) kirjeldav farmakokineetika, mille abil määratakse kindlaks põhilised parameetrid;
- ii) kõnealuste parameetrite kasutamine seoste uurimisel doseeringu, plasmas ja kudedes tekkiva kontsentratsiooni ning farmakoloogilise, terapeutilise või toksilise toime vahel;
- iii) vajaduse korral erinevate sihtliikide vahelise kineetika võrdlemine ja selliste võimalike liigierinevuste uurimine, millel on mõju sihtlooma ohutusele ja veterinaarravimi efektiivsusele.

Sihthloomaliikide farmakokineetilisi uuringuid on üldiselt vaja farmakodünaamiliste uuringute täiendamiseks, et toetada toimivate doseerimisskeemide koostamist (manustamistee ja -koht, doos, dooside intervall, manustamiskordade arv jne). Farmakokineetiliste lisauuringute tegemine võib olla nõutav doseerimisskeemide koostamiseks vastavalt teatavatele kasutajaskonna muutujatele.

Kui 3. osas on esitatud farmakokineetilised uuringud, võib teha ristviite sellistele uuringutele.

Tuntud ainete käesoleva direktiivi kohaselt uuritud uute kombinatsioonide puhul ei nõuta püsikombinatsioonide farmakokineetilisi uuringuid juhul, kui on võimalik tõestada, et toimeainete manustamine teatavas kombinatsioonis ei muuda nende farmakokineetilisi omadusi.

Bioekvivalentsuse kindlaksmääramiseks tehakse kohased biosaadavuse uuringud järgmistel juhtudel:

- uue koostisega veterinaarravimi võrdlemisel olemasolevaga,
- vajaduse korral uue manustamisviisi või -tee võrdlemisel kasutatavaga.

B. Sihthloomaliigi ravimitaluvus

Veterinaarravimi lokaalset ja süsteemset talutavust uuritakse sihtloomaliikidel. Nende uuringute eesmärk on iseloomustada talutamuse märke ja määrata kindlaks täpne ohutusvaru, kasutades soovitatud manustamisteed või -teid. Eesmärgi võib saavutada, suurendades ravidoosi ja/või ravi kestust. Uuringute aruanne sisaldab üksikasjalikke andmeid kõikide oodatavate farmakoloogiliste toimete ja kõrvaltoimete kohta.

II PEATÜKK: KLIINILISED NÕUDED**1. Üldpõhimõtted**

Kliiniliste uuringute eesmärk on tõendada ja põhjendada veterinaarravimi toimet pärast ravimi manustamist vastavalt soovitatud doseerimisskeemile soovitatud manustamistee kaudu ning kindlaks määrata ravimi näidustused ja vastunäidustused vastavalt liigile, vanusele, tõule ja soole, ravimi kasutamishüüesid ja samuti kõik ravimi võimalikud kõrvaltoimed.

Uurimistulemusi kinnitavad praktilises tegevuses kogutud andmed.

Vastuargumentide puudumise korral tehakse kliinilised uuringud kontrollrühma loomadel (võrdlevad kliinilised uuringud). Saadud efektiivsustulemusi tuleb võrrelda efektiivsustulemustega sihtloomaliigil, kellele on manustatud veterinaarravimit, mis on ühenduses müügiloa saanud samade näidustuste puhul kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või platseebomõjuga või ravi puudumisega. Kõik tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, registreeritakse.

Vastuargumentide puudumise korral kasutatakse kliiniliste uuringute plaani koostamisel, analüüsimisel ja hindamisel kehtestatud statistilisi põhimõtteid.

▼M2

Veterinaarravimite puhul, mis on peamiselt mõeldud talitlusvõime suurendamiseks, tuleb erilist tähelepanu pöörata:

- 1) tootlikkusele,
- 2) loomsete saaduste kvaliteedile (organoleptilised, toitumis-, hügieeni- ja tehnoloogilised omadused),
- 3) söödaväärindusele ja sihtloomaliigi kasvule,
- 4) sihtloomaliigi üldisele tervislikule seisundile.

2. Kliiniliste uuringute sooritamine

Kõik veterinaarsed kliinilised uuringud tehakse üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt.

Muude vastuargumentide puudumise korral tehakse kliinilised väliuuringud hea kliinilise tava põhimõtete kohaselt.

Enne iga väliuuringu algust tuleb uuringus kasutatavate loomade omanikult saada teadev nõusolek, mis dokumenteeritakse. Loomaomanikku teavitatakse kirjalikult uuringus osalemise võimalikest tagajärgedest, eelkõige seoses ravimit saanud loomade hilisema kõrvaldamise või toiduainete saamisega loomadelt, kellele on ravimit manustatud. Uuringudokumentidele lisatakse kõnealuse teatise koopia, millel on kuupäev ja loomaomaniku kaasallkiri.

Kui väliuuring ei toimu pimekatsena, siis kohaldatakse veterinaarsetes väliuuringutes kasutamiseks mõeldud doseeringute märgistamise suhtes analoogia põhjal artiklite 55, 56 ja 57 sätteid. Kõikidel juhtudel on märgistusele kantud selgesti nähtavalt ja kustutatamatult sõnad „kasutamiseks ainult veterinaarsetes väliuuringutes”.

III PEATÜKK: ANDMED JA DOKUMENDID

Ravimi efektiivsuse toimik sisaldab kõiki eelkliinilisi ja kliinilisi dokumente ja/või uuringute tulemusi, mis on veterinaarravimi jaoks nii soodsad kui ka ebasoodsad, et võimaldada anda objektiivne üldhinnang toote riski ja kasu vahelisele tasakaalule.

1. Eelkliiniliste uuringute tulemused

Võimaluse korral esitatakse järgmiste testide tulemused:

- a) testid, mis tõendavad farmakoloogilist toimet;
- b) testid, mis tõendavad ravitoime aluseks olevaid farmakodünaamilisi mehhanisme;
- c) testid, mis tõendavad põhilist farmakokineetilist profiili;
- d) testid, mis tõendavad ohutust sihtloomaliigi jaoks;
- e) testid, millega uuritakse resistentsust.

Testide ajal ilmnevaid ootamatuid tulemusi tuleks üksikasjalikult kirjeldada.

Peale selle esitatakse kõigi eelkliiniliste uuringute puhul järgmised andmed:

- a) kokkuvõtte;
- b) üksikasjalik uuringuplaan, milles esitatakse kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus, andmed loomade liigi, vanuse, kaalu, soo, arvu, tõu või liini kohta, loomade märgistus, doos, manustamistee ja -skeem;
- c) vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;
- d) saadud tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega veterinaarravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta.

Kõnealuste andmete täielikku või osalist puudumist tuleb põhjendada.

2. Kliiniliste uuringute tulemused

Uurijad esitavad iga üksikisendi raviandmed eraldi andmelehtedel ning isendite rühma raviandmed ühistel andmelehtedel.

Andmed esitatakse järgmisel kujul:

- a) nimi, aadress, vastutava uurija ülesanne ja erialane ettevalmistus;

▼ M2

- b) ravi koht ja aeg; loomade omaniku nimi ja aadress;
- c) kliinilise uuringu plaani andmed, esitades kasutatud meetodite, sealhulgas randomiseerimise ja pimekatsemeetodi kirjelduse ning andmed manustamistee, manustamisskeemi, doosi, katseloomade märgistuse, liigi, tõu või liini, vanuse, kaalu, soo ja füsioloogilise seisundi kohta;
- d) looma pidamis- ja söötmissviis, sealhulgas sööda koostis ja kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus;
- e) haiguslugu (võimalikult täielik), sealhulgas kõik uuringu ajal esinenud haigused ja nende kulg;
- f) diagnoos ja diagnoosimisvahendid;
- g) kliinilised tunnused, võimaluse korral vastavalt tavapärastele kriteeriumitele;
- h) kliinilises uuringus kasutatud veterinaarravimi koostise täpsed tunnusandmed ning asjaomas(t)e partii(de) füüsikaliste ja keemiliste testide tulemused;
- i) veterinaarravimi doos, manustamisviis, -tee ja -sagedus ning manustamise ajal võetud ettevaatusabinõud (süstimise kestus jne), kui need on olemas;
- j) ravi kestus ja sellele järgnev kliinilise vaatluse aeg;
- k) kõik andmed muude veterinaarravimite kohta, mida on uuringu ajal manustatud kas enne testitavat ravimit või sellega rööbiti, ning viimasel juhul täheldatud vastastikune toime;
- l) kõik kliiniliste uuringute tulemused, kirjeldades täielikult efektiivsuse kriteeriumidel põhinevaid tulemusi ja kliinilise uuringu plaanis nimetatud lõpp-punkte ja hõlmates vajaduse korral statistiliste analüüside tulemused;
- m) kõik andmed ootamatute toimete kohta, olenemata sellest, kas need on kahjulikud või mitte, ning kõigi seejärel võetud meetmete kohta; võimaluse korral uuritakse põhjuslikke seoseid;
- n) vajaduse korral mõju loomade talitlusvõimele;
- o) mõju toidu kvaliteedile, mis on saadud loomadelt, kellele on manustatud ravimit, eelkõige talitlusvõime suurendamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul;
- p) järeldus iga üksiku ravijuhtumi ohutuse ja efektiivsuse kohta või rühmaravi puhul kokkuvõtte sageduste või muude asjaomaste muutujate kohta.

Ühe või mitme punktides a–p nimetatud andme puudumist tuleb põhjendada.

Müügiloa omanik võtab kõik vajalikud meetmed tagamaks, et algdokumente, millele esitatud andmed tuginevad, säilitatakse vähemalt viis aastat pärast veterinaarravimi müügiloa lõppemist.

Kõigil kliinilistel uuringutel tehtud vaatlustest ning nende tulemustest koostatakse lühikokkuvõtte, milles esitatakse eelkõige:

- a) kas üksikult või rühmana ravitud kontroll- ja katseloomade arv liikide, tõugude või liinide, vanuse ja soo kaupa;
- b) enne uuringu lõppu kõrvaldatud loomade arv ning sellise kõrvaldamise põhjused;
- c) kontrollrühma loomade puhul see, kas loomad:
 - ei ole ravimit saanud,
 - on saanud platseebot,
 - on saanud muud veterinaarravimit, mis on ühenduses müügiloa saanud samade näidustuste jaoks kasutamiseks samal sihtloomaliigil, või
 - on saanud uuritavat toimeainet eri koostisena või eri manustamistee kaudu;
- d) vaatlemisel täheldatud kõrvaltoimete sagedus;
- e) vajaduse korral vaatlustulemused loomade talitlusvõimele avalduva mõju kohta;
- f) andmed katseloomade kohta, kelle risk on suurem vanuse, pidamis- või söötmissviisi või pidamise eesmärgi tõttu, või loomade kohta, kelle füsioloogilist või patoloogilist seisundit tuleb eriliselt arvesse võtta;
- g) tulemuste statistiline analüüs.

▼ **M2**

Lõpuks koostab uurija üldised järeldused veterinaarravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta kavandatud kasutustingimustes ning esitab kogu teabe seoses näidustuste ja vastunäidustustega, dooside ja ravi kestusega ning vajaduse korral tähelepanekud seoses ravimi ja muude veterinaarravimite või söödalisandite vastastikuse mõjuga ning ravimise ajal võetavate ettevaatusabinõudega, samuti üledoseerimise kliinilised sümptomid.

Uurija koostab ravimi ohutust ja efektiivsust käsitlevad järeldused ka kindlaks-määratud ravimikombinatsioonide puhul, võrreldes neid eraldi manustatud asjakohase toimeainega.

II JAOTIS**NÕUDED IMMUNOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE**

Ilma et see piiraks konkreetsete nakkuslike loomahaiguste tõrjet ja likvideerimist käsitlevate ühenduse õigusaktidega kehtestatud konkreetsete nõuete kohaldamist, kohaldatakse immunoloogiliste veterinaarravimite suhtes järgmisi nõudeid, välja arvatud juhul, kui ravimid on mõeldud kasutamiseks teatavatel liikidel või konkreetsete näidustuste puhul, nagu on määratletud III jaotises ja asjakohastes suunistes.

1. OSA: TOIMIKU KOKKUVÕTE**A. HALDUSTEAVE**

Taotletava immunoloogilise veterinaarravimi identifitseerimiseks esitatakse ravimi nimetus ja toimeaine(te) nimetus(ed), bioloogiline aktiivsus, mõjususe või tüübi, ravimvorm, vajaduse korral manustamistee ja -viisi ning ravimi lõpliku müügipakendi, sealhulgas pakendi, märgistuse ja pakendivahelehe kirjeldus. Lahendusvedelikud võib pakendada koos vaktsiinipudelitega või eraldi.

Toimikusse lisatakse teave vaktsiini valmispreparaadi tegemiseks vajalike lahendusvedelike kohta. Immunoloogilist veterinaarravimit käsitletakse ühe tootena, isegi kui erinevate manustamisteede või -viiside tarbeks on valmistoote erinevate preparaate valmistamiseks vaja rohkem kui üht lahendusvedelikku.

Märgitakse taotleja nimi ja aadress, samuti tootjate nimed ja aadressid ning eri valmistamis- ja kontrollietappide toimumiskohad (sealhulgas valmistoote ja toimeaine(te) tootja(d)) ning vajaduse korral importija nimi ja aadress.

Taotleja märgib taotlusele lisaks esitatud dokumentide arvu ja nimetused ning vajaduse korral esitatavad proovid.

Haldusandmetele lisatakse koopiaid dokumendist, mis tõendavad, et tootjal on vastavalt artiklis 44 määratletule õigus toota immunoloogilisi veterinaarravimeid. Peale selle esitatakse tootmiskohas käideldud organismide loetelu.

Taotleja esitab nimekirja loa andnud riikidest ning riikidest, kus taotlus on esitatud või kus loa andmisest on keeldutud.

B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, MÄRGISTUS JA PAKENDIVAHELEHT

Taotleja esitab artikli 14 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

Käesoleva direktiivi V jaotise kohaselt esitatakse ettepanek esma- ja välispakendi märgistuse teksti kohta koos pakendivahelehega, kui see on nõutud artikli 61 kohaselt. Peale selle esitab taotleja ühe või mitu immunoloogilise veterinaarravimi lõpliku müügipakendi näidist või mudelit vähemalt ühes Euroopa Liidu ametlikus keeles; mudeli võib esitada must-valgelt ja elektrooniliselt, kui pädevalt asutuselt on selleks saadud eelnev nõusolek.

C. ÜKSİKASJALIKUD JA KRIITILISED KOKKUVÕTTED

Iga artikli 12 lõike 3 teises lõigus viidatud üksikasjalik ja kriitiline kokkuvõte koostatakse, pidades silmas teaduslikult põhjendatud teadmiste taset taotluse esitamise ajal. Selles esitatakse hinnang erinevatele testidele ja uuringutele, mis moodustavad müügiloa taotluse toimiku, ning käsitletakse kõiki küsimusi, mis on oluline immunoloogilise veterinaarravimi kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse hindamisel. Kokkuvõttes esitatakse esitatud testide ja uuringute üksikasjalikud tulemused ja täpsed bibliograafilised viited.

Üksikasjalike ja kriitiliste kokkuvõtete lisas esitatakse kõikide oluliste andmete kokkuvõtte võimaluse korral tabeli või graafiku kujul. Üksikasjalikud ja kriitilised kokkuvõtted sisaldavad täpseid ristviiteid põhidokumentides sisalduvale teabele.

▼ **M2**

Üksikasjalikud ja kriitilised kokkuvõtted allkirjastatakse ja nendele märgitakse kuupäev ning lisatakse teave autori hariduse, väljaõppe ja erialase töökogemuse kohta. Tehakse teatavaks autori ja taotleja kutsealane seotus.

2. OSA: *KEEMILINE, FARMATSEUTILINE JA BIOLOOGILINE/MIKROBIOLOOGILINE TEAVE (KVALITEET)*

Kõik katsemenetlused täidavad algmaterjalide ja valmistoote analüüsi- ja kvaliteedi kontrollikriteeriumeid ning on valideeritud menetlused. Esitatakse valideerimisuringute tulemused. Kõiki seadmeid ja vahendeid, mida võidakse kasutada, kirjeldatakse piisavalt üksikasjalikult ja võimaluse korral lisatakse diagramm. Labori reaktiivide valemitele lisatakse vajaduse korral nende valmistamisviisi.

Euroopa farmakopöas või liikmesriigi farmakopöas esitatud katsemenetluste puhul võib kirjelduse asendada üksikasjaliku viitega asjaomasele farmakopöale.

Võimaluse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonmaterjale. Muude etalonpreparaatide ja standardite kasutamise korral need identifitseeritakse ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult.

A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED

1. **Kvalitatiivsed andmed**

Immunoloogilise veterinaarravimi kõigi komponentide kvalitatiivsete andmete all mõistetakse nimetust või kirjeldust, mis hõlmab:

- toimeaine(d),
- vaktsiiniabiainete komponendid,
- abiainete komponendi(d), olenemata nende laadist ja kasutatud kogusest, sealhulgas säilitusained, stabilisaatorid, emulgaatorid, värvained, lõhna- ja maitseained, määrgistusained jne,
- loomadele manustatud ravimvormi komponendid.

Andmetele lisatakse kõik asjakohased andmed pakendi kohta, vajaduse korral koos selle sulgemisviisiga, ning immunoloogilise veterinaarravimiga kaasa antud kasutamise- või manustamisvahendi kohta. Kui immunoloogilise veterinaarravimiga ei anta kasutamise- või manustamisvahendit kaasa, lisatakse selle kohta vajaduse korral asjakohane teave toote hindamise eesmärgil.

2. **Tavapärane terminoloogia**

Olenemata artikli 12 lõike 3 punkti c muude sätete kohaldamisest, tähendab immunoloogiliste veterinaarravimite komponentide kirjeldamisel kasutatav mõiste „tavapärane terminoloogia“:

- Euroopa farmakopöas või sealt puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöas esitatud ainete puhul kõnealuses monograafias olevat põhিনিimetust, mille kasutamine on kohustuslik kõigi nende ainete puhul, koos viitega asjaomasele farmakopöale,
- muude ainete puhul Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) soovitatud rahvusvahelist mittekaubanduslikku nimetust, millega võib kaasned a teine mittekaubanduslik nimetus või selle puudumisel täpne teaduslik nimetus; rahvusvahelise mittekaubandusliku nimetuse või täpse teadusliku nimetuse aineid kirjeldatakse selle kaudu, kuidas ja millest need on valmistatud, ning lisatakse vajaduse korral kõik muud asjakohased andmed,
- värvaine puhul E-koodi, millega tähistatakse värvainet vastavalt direktiivile 78/25/EMÜ.

3. **Kvantitatiivsed andmed**

Immunoloogilise veterinaarravimi toimeainete „kvantitatiivsete andmete“ esitamisel on vaja võimaluse korral märkida organismide arv, spetsiifilise valgu sisaldus, mass, rahvusvaheliste ühikute (RÜ) arv või bioloogilise aktiivsuse ühikute arv doosiühikute või ruumala kohta ning vaktsiiniabiainete ja abiainete komponentide puhul nendest igaihe mass või ruumala, võttes nõuetekohaselt arvesse B jaos esitatud andmeid.

Kui on määratletud rahvusvaheline bioloogilise aktiivsuse ühik, siis kasutatakse seda.

▼M2

Bioloogilise aktiivsuse ühikud, mille kohta ei ole avaldatud andmeid, väljendatakse viisil, mis annab ühest teavet koostisosade toime kohta, näiteks immunoloogilise toime andmete kaudu, millele tugineb doosi kindlaksmääramise meetod.

4. Tootearendus

Esitatakse koostise, komponentide ja pakendite selgitus, millele lisatakse teaduslikud andmed tootearenduse kohta. Esitatakse ravimpreparaati liias lisatud koostisainete kogused koos põhjendustega.

B. VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS

Müügiloataotlusele artikli 12 lõike 3 punkti d kohaselt lisatud valmistamisviisi kirjeldus koostatakse nii, et tekiks ammendav ülevaade kasutatavate toimingute laadist.

Selleks sisaldab kirjeldus vähemalt järgmist:

- valmistamise eri etapid (sealhulgas antigeeni tootmise ja puhastusmenetlused), et oleks võimalik hinnata valmistamisprotsessi reprodutseeritavust ning kõrvaltoimetest tulenevaid ohte valmistoodetele, näiteks mikrobioloogilist saastumist; tõendatakse tootmisprotsessi põhietappide ja kogu tootmisprotsessi valideerimist, mille puhul esitatakse tulemused kolme järjestikuse partii kohta, mis on toodetud kasutades kirjeldatud meetodit,
- pideva tootmise korral kõik andmed valmistoote partiide ühetaolisuse ja vastavuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,
- loetelu kõikide kasutatud ainete kohta vastavates etappides, hõlmates ained, mida ei saa tootmise ajal taaskasutada,
- andmed segude valmistamise kohta koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega,
- väljavõtte valmistamisetappidest, mille käigus on võetud proovid kontrolltestiks tootmisprotsessi käigus.

C. LÄHTEAINETE TOOTMINE JA KONTROLLIMINE

Käesolevas lõikes tähendab mõiste „lähteained” kõiki immunoloogilise veterinaarraavimi tootmisel kasutatud komponente. Mitut komponenti sisaldavaid toimeainete tootmiseks kasutatavaid kasvukeskkondi peetakse üheks lähteaineks. Siiski esitatakse kasvukeskkondade kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis sellises ulatuses, mida vastutavad asutused peavad vajalikuks valmistoote kvaliteedi puhul, ning sellest tulenevad mis tahes riskid. Kui kasvukeskkondade valmistamiseks kasutatakse loomse päritoluga materjali, tuleb lisada kasutatud loomaliigid ja -koed.

Toimik sisaldab spetsifikatsioone, teavet lähteainete kõikide partiide kvaliteedikontrolliks korraldatavate testide kohta ja partiiis kasutatud kõigi komponentide kvaliteedikontrolli tulemuste kohta ning see esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

1. Farmakopöades loetletud lähteained

Euroopa farmakopöa monograafiaid kohaldatakse kõigi selles loetletud ainete suhtes.

Muude ainete osas võib iga liikmesriik oma territooriumil valmistatud ravimite suhtes nõuda oma riigi farmakopöa nõuete täitmist.

Euroopa farmakopöa või mõne liikmesriigi farmakopöa nõuetele vastavad komponente peetakse artikli 12 lõike 3 punktile i piisavalt vastavaks. Sellisel juhul võib analüüsimeetodite kirjelduse asendada täpse viitega asjaomasele farmakopöale.

Värvaine peab igal juhul vastama nõukogu direktiivi 78/25/EMÜ nõuetele.

Kõigi lähteainepartiidega tehtud regulaarsed testid peavad olema märgitud müügiloa taotlusele. Kui kasutatakse farmakopöades nimetatud testidest erinevaid teste, tuleb tõendada lähteainete vastavust kõnealuse farmakopöa kvaliteedinõuetele.

Kui Euroopa farmakopöa monograafias või liikmesriigi farmakopöas sisalduv spetsifikatsioon või muud sätted võivad osutada aine kvaliteedi tagamisel ebapiisavaks, võivad pädevad asutused nõuda müügiloa taotlejalt asjakohasemaid spetsifikatsioone. Oletatavast ebapiisavusest teatatakse kõnealuse farmakopöa eest vastutavatele asutustele.

▼M2

Kui lähteained ei ole kirjeldatud Euroopa ega liikmesriigi farmakopöas, võidakse heaks kiita kolmanda riigi farmakopöa monograafia järgimine; sel juhul esitab taotleja monograafia koopia, millele vajaduse korral lisatakse monograafias sisalduvate katsemenetluste valideerimine ning tõlge.

Loomse päritoluga lähteainete kasutamise korral peavad need vastama asjaomastele monograafiatele, sealhulgas Euroopa farmakopöa üldistele monograafiatele ja üldistele peatükkidele. Korraldatavad testid ja kontrollid peavad olema lähteainete suhtes asjakohased.

Taotleja esitab dokumendid, millega tõendab, et lähteained ja veterinaarravimi valmistamine vastab juhiste loomade spongiosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks (Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products) ning Euroopa farmakopöa vastava monograafia nõuetele. Vastavuse tõendamiseks võib kasutada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaate koos viitega asjakohasele Euroopa farmakopöa monograafiale.

2. Farmakopöas loetlemata lähteained

2.1. Bioloogilise päritoluga lähteained

Kirjeldus esitatakse monograafiana.

Vaktsiini tootmine põhineb võimaluse korral seemnepartii süsteemil ja määratletud rakuliinidel. Seerumitest koosnevate immunoloogiliste veterinaarravimite tootmisel tuleb esitada andmed tootjaloomade päritolu, üldise tervisliku seisundi ja immunoloogilise seisundi kohta ning kasutada kindlaksmääratud lähtematerjalisegu.

Lähteainete päritolu, sealhulgas geograafilist piirkonda, ning tausta kirjeldatakse ning see dokumenteeritakse. Geneetiliselt muudetud lähteainete puhul peab olema lisatud üksikasjalik teave algselt kasutatud rakkude ja nende tüvede kohta, ekspressioonivektori ehitus (nimi, päritolu, replikoni funktsioon, promootori võimendaja ning teised regulaatorid), vektorisse sisestatud nukleiinhapete järjestuse kontroll, raku sisese plasmiidvektori nukleotiidne järjestus, kaastransfektsiooni kasutatud plasmiidid, lisatud või eemaldatud geenid, lõpliku konstrukti ja ekspresseeritud geenide bioloogilised omadused, koopiade arv ja geneetiline stabiilsus.

Seemnematerjali, sealhulgas rakuliine ja antiseerumi tootmiseks kasutatavat toorseerumit kontrollitakse identsuse ja võõrpäritolu ainete suhtes.

Andmed esitatakse kõigi valmistamisprotsessis kasutatud bioloogilise päritoluga ainete kohta. Teabes sisalduvad:

- üksikasjalikud andmed ainete päritolu kohta,
- kõigi kasutatud töötlemis-, puhastus- ja inaktiveerimismenetluste üksikasjad koos andmetega kõnealuste menetluste valideerimise ja tootmise ajal tehtud kontrollimiste kohta,
- üksikasjalikud andmed kõigile ainepartidele tehtud saastetestide kohta.

Aine, milles avastatakse võõrpäritolu aineid või kahtlustatakse nende olemasolu, kõrvaldatakse või võetakse kasutusele ainult väga erandlikel asjaoludel, kui on kindel, et ravimi edasine töötlemine tagab juhuslike ainete kõrvaldamise ja/või inaktiveerimise; võõrpäritolu ainete kõrvaldamist ja/või inaktiveerimist tõendatakse.

Rakuliinide kasutamise korral tõendatakse, et raku omadused on muutumatuna säilinud suurima tootmisel kasutatud passaažide arvuni.

Nõrgestatud elusvaktsiini puhul tuleb esitada tõendid seemne nõrgestamisomaduste stabiilsuse kohta.

Esitatakse dokumendid, millega tõendatakse, et transmissiivse spongiosse entsefalopaatia edasikandumisega seotud seemnematerjal, rakuliinid, seerumipartiid ja muu loomse päritoluga materjal vastab juhiste loomade spongiosse entsefalopaatia tekitajate inimesel kasutatavate ja veterinaarravimite kaudu edasikandumise ohu vähendamiseks (Note for Guidance on minimising the risk of transmitting animal spongiform encephalopathy agents via human and veterinary medicinal products) ning vastavale Euroopa farmakopöa monograafiale. Vastavuse tõendamiseks võib kasutada Euroopa ravimi- ja tervishoiukvaliteedi direktoraadi välja antud sobivussertifikaate koos viitega asjakohasele Euroopa farmakopöa monograafiale.

▼ **M2**

Vajaduse korral esitatakse bioloogilise lähteaine või katsemenetlustes kasutatud reaktiivide proovid, et võimaldada pädeval asutusel korraldada ettenähtud kontrolltste.

2.2. Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained

Kirjeldus esitatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

- lisaks A jao punkti 2 nõuetele vastavale lähteaine nimetusele esitatakse kauba- või teadusliku nimetuse sünonüüm,
- lähteaine kirjeldus Euroopa farmakopöas kasutatud kirjeldusele vastavas vormis,
- lähteaine ülesanne,
- identifitseerimisviisid,
- näidatakse kõik lähteaine hoiustamise ajal vajalikud eriettevaatusabinõud ning vajaduse korral lähteaine kõlblikkusaeg.

D. KONTROLLTESTID VALMISTAMISPROTSESSI AJAL

1. Toimik peab sisaldama üksikasjalikke andmeid vahesaaduste kontrolltestide kohta, mille eesmärk on kontrollida valmistamisprotsessi ja valmistoote vastavust nõuetele.
2. Inaktiveeritud või detoksifitseeritud vaktsiinide inaktiveeritust või detoksifitseeritust testitakse iga tootmistsükli ajal nii pea kui võimalik pärast inaktiveerimis- või detoksifitseerimismenetlust ja neutraliseerimise esinemisel pärast seda, kuid enne järgmist tootmisetappi.

E. VALMISTOOTE KONTROLLTESTID

Valmistoote analüüsimiseks tehtavate testide kirjeldus ja meetodid esitatakse kvaliteedihindamise eesmärgil piisavalt üksikasjalikult.

Toimik peab sisaldama valmistoote kontrolltestide andmeid. Kui on olemas asjakohased monograafiad ning kui kasutatakse muid katsemenetlusi ja piirnorme peale Euroopa farmakopöa monograafiasse või nende puudumisel liikmesriigi farmakopöa monograafiasse kantute, tuleb tõendada, et kõnealuste monograafiate kohaselt katsetatud valmistoode vastab kõnealuses farmakopöas asjaomase ravimvormi puhul ette nähtud kvaliteedinõuetele. Müügilootatules loetletakse iga valmistootepartii representatiivsete proovidega tehtud testid. Nende testide osas, mida ei tehta iga partii puhul, märgitakse sagedus. Tuleb näidata valmistoote kvaliteedinõuded seeria vabastamisel.

Võimaluse korral kasutatakse Euroopa farmakopöa keemilisi ja bioloogilisi etalonaimeid. Muude etalonpreparaatide ja standardite kasutamisel need identifitseeritakse ja neid kirjeldatakse üksikasjalikult.

1. Valmistoote üldised omadused

Kui kohaldatakse üldiste omaduste määramise teste, hõlmavad need keskmise massi ja suurimate lubatud kõrvalekallete kontrolli, mehaanilisi ning füüsikalisi või keemilisi teste, selliseid füüsikalisi omadusi nagu tihedus, pH, viskoossus jne. Igal konkreetsel juhul määrab taotleja iga kõnealuse omadusega seotud spetsifikatsioonid ja asjakohased piirnormid.

2. Toimeaine(te) identifitseerimine

Vajaduse korral tehakse spetsiaalne identifitseerimistest.

3. Partii tiiter või mõjus

Näitamaks, et igal partiiil on ohutuse ja efektiivsuse tagamiseks asjaomane tõhusus või tiiter, viiakse iga partii puhul läbi toimeaine kvantifitseerimine.

4. Vaktsiiniabiainete identifitseerimine ja analüüs

Kui on olemas testimismeetodid, kontrollitakse valmistootel vaktsiiniabiaine ja selle komponentide kogust ja liiki.

▼ **M2****5. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs**

Abiaine või -ainete suhtes kohaldatakse vajaduse korral vähemalt identifitseerimisteste.

Säilitusainete puhul on kohustuslik ülem- ja alammäära test. Kõigi muude abiainekomponentide puhul, mis võivad tekitada kõrvaltoimet, on kohustuslik ülemmäära test.

6. Ohutustestid

Peale käesoleva jaotise (Ohutustestid) 3. osa kohaselt esitatud katsetulemuste esitatakse üksikasjalikud andmed partii ohutustestide kohta. Need testid on eelstatavalt üledoseerimisuuringud, mis on tehtud vähemalt ühel tundlikumatest sihtliikidest, kasutades vähemalt üht kõige ohtlikumat soovitatud manustamisteed. Loomade heaolu huvides võib loobuda partii ohutustestide regulaarsest kohaldamisest, kui järjestikku on valmistatud piisaval arvul tootepartiisid ja on leitud, et need vastavad testi nõuetele.

7. Steriilsus- ja puhtustest

Asjakohased testid võõrpäritolu ainetest või muudest ainetest tingitud saaste puudumise tõendamiseks tehakse vastavalt immunoloogilise veterinaarravimi laadile, valmistamisviisile ja -tingimustele. Kui iga partii puhul tehakse regulaarselt vähem teste, kui on nõutud asjaomases Euroopa farmakopöas, on need testid kriitilise tähtsusega vastavuse tagamisel monograafia nõuetele. Esitada tuleb tõendid, et immunoloogiline veterinaarravim vastaks nõuetele, kui tehakse monograafia kohased täielikud testid.

8. Jääkniiskus

Kõiki lüofiliseeritud tootepartiisid kontrollitakse jääkniiskuse suhtes.

9. Inaktiveerimine

Inaktiveeritud vaktsiinidega korraldatakse inaktiveerituse kontrollimiseks test toote lõplikus pakendis, välja arvatud juhul, kui test on tehtud valmistamisprotsessi hilises etapis.

F. PARTIIDE ÜHETAOLISUS

Tagamaks toote partiide kvaliteedi ühetaolisust ning tõendamaks vastavust spetsifikatsioonidele, esitatakse kolme järjestikuse partii täielik aruanne koos kõikide andmetega nende testide kohta, mis on tehtud tootmise käigus ja valmistootel.

G. STABIILSUSTESTID

Andmed ja dokumendid, mis tuleb vastavalt artikli 12 lõike 3 punktidele f ja i müügilooatolusele lisada, esitatakse järgmiste nõuete kohaselt.

Esitatakse taotleja pakutud kõlblikkusaja kinnitamiseks tehtud testide kirjeldus. Kõnealused testid on alati reaalsed; need tehakse piisavalt suurel arvul partiidel, mille tootmisprotsess vastab kirjeldusele, ning lõplikus pakendis (lõplikes pakendis) säilitatavatel toodetel; kõnealuste testide hulgas on bioloogilised ja füüsikalised-keemilised stabiilsustestid.

Järeldustes esitatakse analüüsitulemused, millega põhjendatakse pakutud kõlblikkusaega kõigis ettenähtud hoiutingimustes.

Söödaga manustatavate ravimite puhul esitatakse andmed ravimi kõlblikkusaja kohta vajaduse korral ka segude valmistamise eri etappidel, kui segude valmistamine toimub ettenähtud juhendi kohaselt.

Kui valmistooted tuleb enne manustamist kasutamiskõlblikuks muuta või seda manustatakse joogivees, tuleb esitada andmed soovitude kohaselt kasutamiskõlblikuks muudetud toote kavandatud kõlblikkusaja kohta. Esitatakse andmed, mis kinnitavad kasutamiskõlblikuks muudetud ravimi kavandatud kõlblikkusaega.

Kombineeritud toodete alusel saadud stabiilsusandmeid võib kasutada ühte või mitut sama komponenti sisaldava teisendtoote eelandmetena.

Kavandatud kasutusaega tuleb tõendada.

Tõendatakse kõigi konserveerimissüsteemide efektiivsust.

Teave säilitusainete efektiivsuse kohta teistes sama tootja samastes immunoloogilistes veterinaarravimites võib olla piisav.

▼ **M2****H. MUU TEAVE**

Toimikusse võib lisada eespoolsetes jagudes nimetamata teabe immunoloogilise veterinaarravimi kvaliteedi kohta.

3. OSA: OHUTUSTESTID**A. SISSEJUHATUS JA ÜLDNÕUDED**

Ohutustestid toovad ilmsiks võimalikud ohud, mis võivad olla seotud immunoloogilise veterinaarravimi kasutamisega loomadel tavalistes kasutustingimustes: kõnealuseid ohte hinnatakse ravimi võimaliku kasulikkuse alusel.

Kui immunoloogiline veterinaarravim sisaldab elusorganisme, eriti selliseid, mida võivad levitada vaktsineeritud loomad, siis hinnatakse ka võimalikku ohtu sama või mõne muu liigi vaktsineerimata loomadele, kes võivad ravimiga kokku puutuda.

Ohutusuuringud tehakse sihtliikidel. Kasutatav doos vastab ravimi kasutamiseks soovitatud kogusele ja ohutustestis kasutatav partii võetakse partiist või partiidest, mis on valmistatud taotluse 2. osas kirjeldatud valmistamisprotsessi nõuete kohaselt.

Elusorganismi sisaldavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul on jagudes B.1 ja B.2 kirjeldatud testides kasutatavaks doosiks suurima tiitriga toote kogus. Nõutava doosi saavutamiseks võib vajaduse korral antigeeni kontsentratsiooni kohandada. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral on inaktiveeritud vaktsiinide kasutatav doos kasutamiseks soovitatud kogus, mis sisaldab suurimal hulgal antigeeni.

Ohutusdokumente kasutatakse hindamaks võimalikke ohte, mis võivad tuleneda inimeste kokkupuutest veterinaarravimiga, näiteks ravimi manustamisel loomale.

B. LABORATOORSED TESTID**1. Ühekordse doosi manustamise ohutus**

Immunoloogilist veterinaarravimit manustatakse soovitatud doosis ning iga soovitatud manustamistee kaudu kõigile loomaliikidele või -kategooriatele, kellele ravim on mõeldud, sealhulgas manustamise seisukohast noorimatele loomadele. Loomi jälgitakse ning kontrollitakse süsteemsete ja kohalike mõjude ilmnemise suhtes. Vajaduse korral sisaldavad kõnealused uuringud süstimiskoha üksikasjalikke makroskoopilisi ja mikroskoopilisi *post mortem* uuringuid. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse reaktsioonide tekkimise eeldatava aja lõpuni, kuid igal juhul peab manustamisele järgnev vaatluse ja kontrollimise aeg olema vähemalt 14 päeva.

Uuring võib moodustada osa punktis 3 nõutud korduva doosi manustamise uuringust või kui punktis 2 nõutud üledoosi manustamise uuringu tulemusena ei ilmne süsteemset või kohalikku mõju, võib selle tegemata jätta.

2. Ühekordse üledoosi manustamise ohutus

Üledoosi manustamise test on nõutav vaid elava immunoloogilise veterinaarravimi puhul.

Immunoloogilise veterinaarravimi üledoos manustatakse iga soovitatud manustamistee kaudu sihtliigi kõige tundlikumatele loomarühmadele, välja arvatud juhul, kui kõige tundlikuma manustamistee valik mitme sarnase seast on põhjendatud. Süstimise teel manustatava immunoloogilise veterinaarravimi puhul tuleb doosid ja manustamistee(d) valida, võttes arvesse suurimat kogust, mida võib manustada ühte konkreetsesse süstimiskohta. Loomi jälgitakse ja kontrollitakse süsteemsete ja kohalike mõjude ilmnemise suhtes vähemalt 14 päeva pärast ravimi manustamist. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

Vajaduse korral sisaldavad kõnealused uuringud süstimiskoha üksikasjalikke makroskoopilisi ja mikroskoopilisi *post mortem* uuringuid, kui seda ei ole tehtud punkti 1 kohaselt.

3. Ühekordse doosi ohutus korduval manustamisel

Immunoloogilise veterinaarravimite korduva manustamise puhul, mida tehakse põhilise vaktsineerimisskeemi raames, tuleb teha ühekordse doosi korduva

▼M2

manustamise uuring manustamisest tingitud kõrvaltoimete väljaselgitamiseks. Kõnealused testid tehakse sihtliigi kõige tundlikumatel rühmadel (näiteks teatavad tõud, vanuserühmad) iga soovitatud manustamisteede kaudu.

Loomi jälgitakse ja kontrollitakse süsteemsete ja kohalike mõjude ilmnemise suhtes vähemalt 14 päeva pärast ravimi viimast manustamist. Registreeritakse muud objektiivsed kriteeriumid, nagu rektaalne temperatuur ja talitlusvõime mõõtmised.

4. Paljunemisvõime uurimine

Paljunemisvõime uurimist kaalutakse juhul, kui andmete põhjal selgub, et lähteaine, millest ravim saadakse, võib olla ohuteguriks. Isasloomade ning tiinete ja tiinuseta emasloomade paljunemisvõimet uuritakse soovitatud doose ning kõige tundlikumat manustamisteed kasutades. Peale selle uuritakse kahjulikku mõju järglaskonnale ning teratogeenseid ja aborti esilekutsuvaid mõjusid.

Kõnealused uuringud võivad moodustada osa punktides 1, 2, 3 kirjeldatud ohutusuringutest või C jaos ette nähtud väliuuringutest.

5. Immunoloogiliste funktsioonide uurimine

Immunoloogiliste funktsioonide uurimiseks tehakse testid juhul, kui immunoloogiline veterinaarravim võib kahjustada vaksineeritud looma või tema järglaskonna immuunsusreaktsiooni.

6. Erinõuded elusvaktsiinidele

6.1. Vaktsiinitüve levik

Vaktsiinitüve levikut vaksineeritud sihtloomadelt vaksineerimata loomadele uuritakse sellist soovitatud manustamisteed kasutades, mille kaudu levik on kõige tõenäolisem. Peale selle võib osutada vajalikuks uurida levikut muudele liikidele peale sihtliigi, kes võivad olla äärmiselt vastuvõtlikud elusale vaktsiinitüvele.

6.2. Laialikandumine vaksineeritud looma kehas

Organismi esinemist uuritakse vajaduse korral fekaalides, uriinis, piimas, munades, suuõõne-, nina- ja muudes eritistes. Peale selle võib vaja minna vaktsiinitüve laialikandumise uuringuid kehas, pöörates erilist tähelepanu paljunemiskohtadele, mida organism eelistab. Elusvaktsiinide korral, mida kasutatakse toiduloomadel esinevate zoonooside (Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2003/99/EÜ⁽¹⁾ tähenduses) vastu, tuleb nende uuringute käigus erilist tähelepanu pöörata organismide püsivusele süstimiskohtades.

6.3. Nõrgestatud elusvaktsiinide muutumine virulentseks

Virulentseks muutumist uuritakse algkülvil. Kui algkülvil ei ole piisavas koguses, uuritakse tootmiseks kasutatavat madalaima passaažiga külvi. Muu passaaži võimaluse kasutamist tuleb põhjendada. Esialgne vaksineerimine tehakse selle manustamisteede kaudu, mis kõige tõenäolisemalt annab virulentseks muundumise. Passaažiseeriad tehakse vähemalt viiele sihtliigi loomarühmale, välja arvatud juhul, kui rohkemate passaažide tegemiseks on põhjendus või kui organism kaob katseloomadest varem. Organismi ebapiisava replitseerumise tõttu tuleb sihtloomadel sooritada nii palju passaaže kui võimalik.

6.4. Vaktsiinitüve bioloogilised omadused

Vaktsiinitüve sisemiste bioloogiliste omaduste (näiteks neurotropismi) võimalikult täpseks määramiseks võib vaja minna muid teste.

6.5. Tüvede rekombinatsioon või genoomiline ümberjärjestamine

Käsitletakse rekombinatsiooni või genoomilise varieerumise võimalikkust väli- või muude tüvedega.

⁽¹⁾ ELT L 325, 12.12.2003, lk 31.

▼ **M2****7. Kasutajate ohutus**

Kõnealusel jaos esitatakse eelmistes jagudes leitud toimete käsitlus, milles seostatakse need toimed inimese ja ravimi kokkupuute liigi ja ulatusega, eesmärgiga sõnastada asjakohased hoiatused kasutajale ja muud riskijuhtimismeetmed.

8. Jääkide uurimine

Immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ei ole tavaliselt jääkide tuvastamise uuringut vaja. Kui immunoloogiliste veterinaarravimite valmistamisel kasutatakse vaktsiiniabiainet ja/või säilitusainet, tuleb siiski arvestada võimalusega, et toidusse jääb jääke. Vajaduse korral uuritakse selliste jääkide toimet.

Pakutakse keeluaeg ning hinnatakse selle piisavust jääkide tuvastamiseks tehtud uuringute põhjal.

9. Vastastikune toime

Kui toote karakteristikute kokkuvõttes on esitatud kinnitus sobivuse kohta teiste veterinaarravimitega, tuleb assotsiaatide ohutust uurida. Kirjeldatakse kõiki muid teadaolevaid vastastikuseid toimeid veterinaarravimitega.

C. VÄLIUURINGUD

Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse laboratoorseid uuringuid väliuuringutel saadud andmetega, kasutades partiisid vastavalt müügiiloatootluses kirjeldatud valmistamisprotsessile. Sama väliuuringu käigus võib uurida nii ohutust kui efektiivsust.

D. KESKKONNAOHU HINDAMINE

Keskkonnoahu hindamise eesmärk on hinnata ravimi kasutamisel tekkida võivat kahjulikku toimet keskkonnale ning määrata kindlaks ettevaatusabinõud, mida võib olla vaja ohu vähendamiseks.

Hindamine toimub tavaliselt kahes osas. Esimene osa viiakse alati läbi. Hinnangu üksikasjad esitatakse kooskõlas kehtestatud suunistega. Hinnangus näidatakse ravimi võimalik kokkupuute ulatus keskkonnaga ning iga sellise kokkupuutega seotud ohu ulatust, võttes arvesse eelkõige järgmist:

- sihtloomaliike ja kavandatavat kasutamisi;
- manustamisviisi, eelkõige ravimi vahetu keskkonnasüsteemidesse pääsemise tõenäolist ulatust;
- ravimi, selle toimeainete võimalikku keskkonda eritumist ravi saanud loomade kaudu ning selliste eritiste püsivust;
- kasutamata ravimi või jäätmete kõrvaldamist.

Elusvaktsiinitüvede puhul, mis võivad olla zoonootilised, tuleb hinnata nende ohtu inimestele.

Kui esimese osa järeldustest ilmneb keskkonna ja ravimi kokkupuute võimalus, asub taotleja teise osa juurde ning hindab veterinaarravimi võimalikku ohtu keskkonnale. Vajaduse korral tehakse täiendavaid uuringuid ravimi mõju uurimiseks (mullale, veele, õhule, veeorganismidele, muudele organismidele peale sihtorganismide).

E. GENEETILISELT MUUNDATUD ORGANISME SISALDAVATE VÕI NENDEST KOOSNEVATE VETERINAARRAVIMITE PUHUL NÕUTUD HINDAMINE

Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavad või nendest koosnevate veterinaarravimite puhul lisatakse taotlusele ka direktiivi 2001/18/EÜ artikli 2 ja C osa alusel nõutud dokumendid.

4. OSA: EFEKTIIVSUSE TESTID**I PEATÜKK****1. Üldpõhimõtted**

Käesolevas osas kirjeldatud uuringute eesmärk on tõendada või kinnitada immunoloogilise veterinaarravimi efektiivsust. Kõiki taotleja väiteid seoses ravimi omaduste, toimete ja kasutamisega peab saama täielikult kinnitada müügiiloatootluses sisalduvate konkreetsete uuringute abil.

▼M2

2. Uuringute tegemine

Kõik efektiivsuse uuringud tehakse põhjalikult läbiarutatud üksikasjaliku uurin-guplaani kohaselt, mis koostatakse kirjalikult enne uuringu algust. Kõigi uurin-guplaanide väljatöötamisel ning kogu uuringu ajal võetakse täiel määral arvesse katseloomade heaolu, mille eest hoolitseb veterinaarjärelevalve.

Efektiivsuse uuringute korraldamine, tegemine, andmete kogumine, dokumentee-rimine ja vastavuse kontrollimine peab toimuma eelnevalt kindlaksmääratud süstemaatiliste kirjalike protseduurireeglite kohaselt.

Muude vastuargumentide puudumise korral tehakse väliuuringud heast kliinilisest tavast tulenevate põhimõtete kohaselt.

Enne iga väliuuringu algust tuleb uuringus kasutatavate loomade omanikult saada teadev nõusolek, mis dokumenteeritakse. Loomaomanikku teavitatakse kirjalikult uuringus osalemise võimalikest tagajärgedest, eelkõige seoses ravimit saanud loomade hilisema kõrvaldamise või toiduainete saamisega loomadelt, kellele on ravimit manustatud. Uuringudokumentidele lisatakse kõnealuse teatise koopia, millel on kuupäev ja loomaomaniku kaasallkiri.

Kui väliuuring ei toimu pimekatsena, siis kohaldatakse veterinaarsetes väliuurin-gutes kasutamiseks mõeldud doseeringute märgistamise suhtes analoogia põhjal artiklite 55, 56 ja 57 sätteid. Kõikidel juhtudel on märgistusele kantud selgesti nähtavalt ja kustutamatu sõnad „kasutamiseks ainult veterinaarsetes väliuurin-gutes”.

II PEATÜKK**A. Üldnõuded**

1. Antigeenide või vaktsiinitüvede valikut põhjendatakse episotoloogiliste andmete alusel.
2. Laboratoorsed efektiivsusuuringud on võrdlusuuringud, milles kasutatakse kontrollrühma loomi, kellele ei ole ravimit manustatud, välja arvatud juhul, kui see ei ole loomade heaolu seisukohast põhjendatud ning efektiivsust saab tõendada muul viisil.

Üldiselt täiendatakse kõnealuseid laboratoorseid uuringuid välitingimustes tehtud uuringutega, milles kasutatakse kontrollrühma loomi, kellele ei ole ravimit manustatud.

Kõiki uuringuid kirjeldatakse võimalikult täpselt, et need oleksid pädeva asutuse nõudmise korral kontrolluuringutes korratavad. Uuriija tõendab kõigi kasutatud meetodite kehtivust.

Registreeritakse kõik saadud tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad.

3. Immunoloogilise veterinaarravimi efektiivsust tõendatakse vaktsineeritava sihtloomaliigi iga rühma puhul, kasutades kõiki soovitatud manustamisteed ja kavandatud manustamisskeeme. Vajaduse korral tuleb piisavalt põhjalikult hinnata passiivselt omandatud ja emasloomalt saadud antikehade mõju vakt-siini efektiivsusele. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral määratakse uuringute tulemustele toetudes kindlaks immuunsuse ilmnemine ja kestus.
4. Multivalentse ja kombineeritud immunoloogilise veterinaarravimi iga komponendi efektiivsust tuleb tõendada. Kui ravimit soovitatatakse manustada kombineerituna või koos muu veterinaarravimiga, siis tuleb tõendada nende kokkusobivust.
5. Kui ravim on taotleja soovitatud vaktsineerimisskeemi osa, tuleb tõendada immunoloogilise veterinaarravimi algset või võimendavat toimet või kaas-toimet skeemi kui terviku efektiivsusele.
6. Kasutatav doos vastab ravimi kasutamiseks soovitatud kogusele ja efektiivsuse kontrollimisel kasutatav partii võetakse partiist või partiidest, mis on valmistatud taotluse 2. osas kirjeldatud valmistamisprotsessi nõuete kohaselt.
7. Kui toote karakteristikute kokkuvõttes on esitatud kinnitus sobivuse kohta teiste immunoloogiliste ravimitega, tuleb assotsiaatide efektiivsust uurida. Kirjeldatakse kõiki muid teadaolevaid vastastikuseid toimeid veterinaarravi-mitega. Rõõpset või samaaegset kasutust võib lubada, kui see on tõendatud asjaomaste uuringutega.
8. Loomadele diagnostiliselt manustatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul märgib taotleja, kuidas ravimi toimega seotud reaktsioone tuleb tõlgendada.

▼ **M2**

9. Vaktsiinide puhul, mis on mõeldud vaktsineeritud ja nakatunud loomade eristamiseks võimaldamiseks (markervaktsiinid) ja mille efektiivsuse väide tugineb *in vitro* diagnostilistel testidel, esitatakse piisavad andmed diagnostiliste testide kohta, et võimaldada asjakohaselt hinnata markeri omadustega seotud väiteid.

B. Laboratoorsed uuringud

1. Põhimõtteliselt tõendatakse efektiivsust täpselt määratletud laboritingimustes sihtliigi loomal pärast immunoloogilise veterinaarravimi soovitatud kasutamistingimustes manustamist esilekutsutud nakatumise abil. Nakatumise esileksumise tingimused jälgendavad võimalikult täpselt looduslikke nakatumistingimusi. Esitatakse haigustüve ja selle asjakohasuse üksikasjad.

Elusvaktsiinide puhul kasutatakse põhjendatud vastuargumentide puudumise korral vähima tiitriga või tõhususega partiisid. Muude ravimite puhul kasutatakse teisiti põhjendatud vastuargumentide puudumise korral partiisid, mille toimeaine sisaldus on madalaim.

2. Võimaluse korral määratakse kindlaks ja dokumenteeritakse immuunsusmehhanism (rakuvahendatud/humoraalne, lokaalne/üldine immunoglobuliiniklass), mis käivitatakse pärast immunoloogilise veterinaarravimi manustamist sihtliigi loomadele soovitatud manustamistee kaudu.

C. Väliuuringud

1. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse laboratoorseid uuringuid väliuuringutel saadud andmetega, kasutades müügi loataotluses kirjeldatud valmistamisprotsessi tüüppartiisid. Sama väliuuringu käigus võib uurida nii ohutust kui efektiivsust.
2. Kui laboratoorsete katsetega ei saa efektiivsust kinnitada, võib vastuvõteta- vaks tunnistada ka üksnes välikatsete tegemise.

5. OSA: ANDMED JA DOKUMENDID**A. SISSEJUHATUS**

Ohutustestide ja efektiivsusuuringute toimik sisaldab sissejuhatus, milles määratletakse teema ning esitatakse 3. ja 4. osa kohaselt tehtud testid, ning kokkuvõtet koos viidetega avaldatud kirjandusele. Kõnealune kokkuvõte sisaldab kõigi saadud tulemuste objektiivset arutelu koos järeldusega immunoloogilise veterinaarravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta. Märgitakse kõik välja jäetud testid või uuringud ning põhjendatakse nende tegematajätmist.

B. LABORATOORSED UURINGUD

Kõigi uuringute kohta esitatakse järgmised andmed:

1. kokkuvõte;
2. uuringud teinud asutuse nimetus;
3. üksikasjalik uuringuplaan, milles esitatakse kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus, andmed loomade liigi või tõu kohta, loomade kategooriad, loomade saamise koht, märgistus ja arv, pidamis- ja söötmingimused (muu hulgas märgitakse, kas loomadel esineb nakkusetekitajaid ja/või teatavaid antikehi, kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus), doos, manustamistee, manustamisskeem ja kuupäevad, kasutatud statistiliste meetodite kirjeldus ja põhjendus;
4. kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad on saanud platseebot või ei ole nendele ravimit manustatud;
5. ravimit saanud loomade puhul ja kui see on vajalik, kas loomadele on manustatud katsetatavat ravimit või muud ühenduses müügi loa saanud ravimit;
6. kõik üld- ja üksikvaatlused ja tulemused (koos keskmiste väärtuste ja standardhälvetega), olenemata sellest, kas need on soodsad või ebasoodsad. Andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata. Algandmed esitatakse tabelina. Tulemusi võib selgitada ja illustreerida andmete paljunduste, mikro-fotode jms abil;
7. täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;

▼ **M2**

8. uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;
9. tulemuste statistiline analüüs, kui see on katseprogrammis ette nähtud, ning andmete dispersioon;
10. kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;
11. üksikasjalikud andmed veterinaarravimite kohta (peale uuritava ravimi), mida uuringu kestel oli vaja manustada;
12. tulemuste objektiivne arutelu koos järelustega ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

C. VÄLIUURINGUD

Väliuuringute teave peab objektiivse hinnangu andmiseks olema piisavalt üksikasjalik. Selles peab sisalduma:

1. kokkuvõte;
2. vastutava uurija nimi, aadress, ülesanne ja erialane ettevalmistus;
3. manustamise koht ja kuupäev ning tunnuskood, mida saab seostada looma(-de) omaniku nime ja aadressiga;
4. uuringuplaani andmed, esitades kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjelduse, manustamistee ja -skeemi, doosi, loomade kategooriad, vaatluse kestuse, seroloogilise reaktsiooni ja muud loomadel tehtud uuringud pärast ravimi manustamist;
5. kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad said platseebot või ei ole nendele ravimit manustatud;
6. ravimit saanud loomade ja kontrollrühma loomade märgistus (vastavalt vajadusele kas ühine või isendite kaupa), sealhulgas liik, tõug või liin, vanus, kaal, sugu, füsioloogiline seisund;
7. pidamis- ja söötmissviisi lühikirjeldus, milles on märgitud kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus;
8. kõik vaatluste, talitluse ja tulemustega seotud andmed (keskmiste väärtuste ja standardhälvetega); üksikandmed esitatakse üksikisenditel tehtud testide ja mõõtmiste puhul;
9. kõik kliinilised vaatlused ja uuringute tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, ning täielik aruanne, mis hõlmab ravimi hindamiseks ettenähtud kliinilised vaatlused ja objektiivsete aktiivsustestide tulemused; kasutatud meetodeid tuleb kirjeldada ning iga tulemustes esineva varieerumise tähendus selgitada;
10. mõju loomade talitlusvõimele;
11. uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;
12. täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;
13. kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;
14. kõik andmed veterinaarravimite kohta (peale uuritava ravimi), mis on manustatud enne uuritavat ravimit või uuritava ravimiga koos või kliinilise vaatluse ajal; andmed kõigi vastastikuste mõjude kohta;
15. tulemuste objektiivne arutelu koos järelustega ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

6. OSA: BIBLIOGRAAFILISED VIITED

1. osas mainitud kokkuvõttes nimetatud bibliograafilised viited loetletakse üksikasjalikult ning esitatakse nende koopiad.

III JAOTIS**NÕUDED MÜÜGILOA ERITAOTLUSTELE****1. Geneerilised veterinaarravimid**

Artiklil 13 (geneerilised veterinaarravimid) põhinevad taotlused sisaldavad käesoleva lisa I jaotise 1. ja 2. osas osutatud andmeid koos keskkonnaohu hinnanguga

▼ **M2**

ning andmetega, mis tõestavad, et ravimil on toimeainete puhul sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning sama ravimvorm kui etalonravimil, ning andmeid, mis tõestavad bioekvivalentsust etalonravimiga. Kui etalonveterinaarravim on bioloogiline ravim, tuleb täita 2. osas dokumentidele esitatud nõuded samasuguste bioloogiliste veterinaarravimite kohta.

Geneeriliste veterinaarravimite puhul keskendutakse ohutuse ja efektiivsuse üksikasjalikes ja kriitilistes kokkuvõtetes eelkõige järgmisele:

- väidetava sarnase olemuse põhjendused,
- ülevaade toimeainepartiidest ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajaduse korral säilitamise ajal tekkivatest laguproduktidest), mida müügiks kavandatud toode võib sisaldada, koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta,
- bioekvivalentsuse uuringute hinnang või põhjendus uuringute tegemata jätmise kohta koos viitega kehtestatud suunistele;
- vajaduse korral esitab taotleja täiendavad andmed, et tõestada lubatud toimeaine eri soolade, estrite või derivaatide ohutuse ja tõhususe samaväärsust; need andmed sisaldavad tõendeid, et ohutust/efektiivsust mõjutada võivate terapeutiliselt aktiivse osa ja/või mürgisuse farmakokineetilised või farmakodünaamilised omadused ei ole muutunud;

Iga ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud väidet, mis pole teada ravimi ja/või vastava ravimigrupi omaduste puhul või mis kaldub neist omadustest kõrvale, tuleb käsitleda mittekliinilistes/kliinilistes kokkuvõtetes/ülevaadetes ja toetada viidetega avaldatud kirjandusele ja/või tehtud lisauuringutele.

Intramuskulaarselt, subkutaanselt või transkutaanselt manustamiseks mõeldud geneeriliste veterinaarravimite puhul esitatakse järgnev täiendav teave:

- tõendid, mis näitavad jääkide samaväärset või erinevat kadumist manustamiskohast ja mida võib toetada jääkide kadumise asjaomaste uuringutega;
- tõendid, mis näitavad sihtlooma taluvust manustamiskohas ja mida võib toetada asjaomaste taluvusuuringutega sihtloomal.

2. Sarnased bioloogilised veterinaarravimid

Vastavalt artikli 13 lõikele 4, kui bioloogiline veterinaarravim, mis on sarnane bioloogilise etalonveterinaarravimiga, ei vasta geneerilise ravimi määratluses sätestatud tingimustele, ei piirne esitatav teave 1. ja 2. osaga (farmatseutilised, keemilised ja bioloogilised andmed), mida täiendavad bioekvivalentsuse ja biosaadavuse andmed. Sellisel juhul esitatakse täiendavaid andmeid, eelkõige ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

- Täiendavate andmete laad ja hulk (s.o toksikoloogilised ja muud ohutusuuringud ning asjakohased kliinilised uuringud) määratakse igal üksikjuhul kindlaks kooskõlas asjaomaste teaduslike suunistega.
- Bioloogiliste veterinaarravimite mitmekesisuse tõttu määrab pädev asutus 3. ja 4. osas ette nähtud vajalikud uuringud, võttes arvesse iga üksiku bioloogilise veterinaarravimi eriomadusi.

Kohaldatavaid üldisi põhimõtteid käsitletakse suunistes, mille amet võtab vastu asjaomase bioloogilise veterinaarravimi omadusi arvestades. Kui bioloogilisel etalonveterinaarravimil on mitmeid näidustusi, tuleb väidetavalt sarnase bioloogilise veterinaarravimi efektiivsust ja ohutust põhjendada või vajaduse korral tõendada seda iga näidustuse puhul eraldi.

3. Hästi tõestatud meditsiiniline kasutus

Veterinaarravimite suhtes, mille toimeaine(d) on/on olnud „hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses”, nagu osutatud artiklis 13a, tunnustatud efektiivsuse ja vastuvõetava ohutuse tasemega, kohaldatakse järgmisi erieeskirju.

Taotleja esitab 1. ja 2. osa vastavalt käesoleva lisa I jaotises kirjeldatule.

3. ja 4. osa puhul käsitletakse üksikasjalikus teaduslikus bibliograafias ohutuse ja efektiivsuse kõiki aspekte.

Et tõendada hästi tõestatud meditsiinilist kasutust, kohaldatakse järgnevaid erieeskirju:

3.1 Tegurid, millega tuleb arvestada veterinaarravimi komponentide hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse tõestamisel, on järgmised:

▼ **M2**

- a) aeg, mille jooksul toimeaine on kasutusel olnud;
- b) toimeaine kasutamise kvantitatiivsed aspektid;
- c) millisel määral pakub toimeaine kasutamine teaduslikku huvi (teaduskirjanduses avaldatud kajastused);
- d) teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.

Seetõttu võib hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri ainete puhul erinev. Kuid siiski ei või mingil juhul ravimi komponendi hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui veterinaarravimi esimesest süstemaatilistest ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses.

- 3.2 Taotleja esitatud dokumendid hõlmavad kõiki ravimi ohutuse ja/või efektiivsuse hindamise aspekte sihtliikidel kavandatava näidustuse osas, kasutades kavandatavat manustamisteed ja doseerimisskeemi. Dokumendid peavad sisaldama ülevaadet asjakohase kirjanduse kohta või viitama sellele, võttes arvesse müügiloale eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetavad kui ka mittetoetavad dokumendid. Seoses hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse sätetega, on eelkõige vaja selgitada, et bibliograafiliste viidetega teistele tõendusallikatele ning mitte üksnes testide ja uuringutega saadud andmetele (turustamisjärgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) võib tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotluses selgitatakse ja põhjendatakse kõnealuste teabeallikate kasutamist rahuldavalt.
- 3.3 Eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.
- 3.4 Ohutuse ja efektiivsuse üksikasjalikes ja kriitilistes kokkuvõtetes tuleb selgitada, miks turustamiseks mõeldud tootest erineva toote kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud toodet võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks tootega, mille suhtes on müügiloa taotlus esitatud.
- 3.5 Eriti tähtis on teiste samasuguseid komponente sisaldavate ravimitega seotud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.

4. **Kombineeritud veterinaarravimid**

Artiklil 13b põhinevate taotluste korral esitatakse kombineeritud veterinaarravimite puhul 1., 2., 3. ja 4. osa sisaldav toimik. Ohutus- ja efektiivsusuuringuid ei tule esitada iga toimeaine puhul. Siiski on võimalik püsikombinatsiooni taotlusesse lisada teave üksikute ainete kohta. Tuginedes loomade heaolule ja loomade tarbetu testimise vältimiseks võib iga üksiku toimeaine kohta andmete esitamist koos nõutavate kasutaja ohutuse uuringutega, jääkide kadumise uuringutega ja püsikombinatsiooniga ravimi kliiniliste uuringutega pidada piisavaks põhjenduseks kombineeritud ravimi kohta andmete esitamata jätmisel, välja arvatud kui kahtlustatakse vastastikusest toimest tulenevat tugevamat toksilist toimet. Vajaduse korral esitatakse teave valmistamiskohtade kohta ja juhuslike lisandite ohutushinnang.

5. **Teadva nõusoleku taotlused**

Artiklil 13c põhinevad taotlused sisaldavad käesoleva lisa I jaotise 1. osas kirjeldatud andmeid, tingimusel, et veterinaarravimi originaali müügiloa omanik on andnud taotlejale nõusoleku viidata nimetatud ravimi toimiku 2., 3. ja 4. osa sisule. Sel juhul puudub vajadus esitada kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta üksikasjalikke ja kriitilisi kokkuvõtteid.

6. **Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumendid**

Müügiloa andmise võib siduda sellega, et kehtestatakse teatavad kohustused, millega nõutakse taotlejalt konkreetsete menetluste kasutuselevõtmist, mis on eelkõige seotud veterinaarravimi ohutuse ja efektiivsusega, kui taotleja saab vastavalt käesoleva direktiivi artikli 26 lõikes 3 sätestatud näidata, et ta ei ole võimeline esitama põhjalikke andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes.

▼ **M2**

Käesolevas jaos nimetatud kõikide taotluste olulised nõuded tuleks määrata kindlaks suunistes, mille võtab vastu amet.

7. Segatüüpi müügiloataotlused

Segatüüpi müügiloataotlused on taotlused, mille toimiku 3. ja/või 4. osa sisaldab taotleja korraldatud ohutus- ja efektiivsusuuringuid ning samuti bibliograafilisi viiteid. Kõigi teiste osade ülesehitus vastab käesoleva lisa I jaotise I osas toodud kirjeldusele. Pädev asutus otsustab taotleja esitusviisi heakskiitmise üksikjuhtumite kaupa.

IV JAOTIS

TEATAVATE VETERINAARRAVIMITE MÜÜGILOATAOTLUSTE NÕUDED

Käesolevas osas sätestatakse teatavatele kindlaksmääratud ravimitele esitatavad erinõuded, mis on seotud nendes sisalduvate toimeainete iseloomuga.

1. IMMUNOLOOGILISED VETERINAARRAVIMID

A. VAKTSIINIANTIGEENI PÕHITOIMIK

Teatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ja erandina toimeaineid käsitleva II jaotise 2. osa C jao sätetest, võetakse kasutusele vaktsiiniantigeeni põhitoimiku mõiste.

Käesoleva lisa kohaldamisel tähendab vaktsiiniantigeeni põhitoimik vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolevat omaette osa, mis sisaldab kogu asjakohast kvaliteedialast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub asjaomase veterinaarravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine sama taotleja või loomaniku esitatud ühe või enama monovalentse ja/või kombineeritud vaktsiini puhul.

Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esitamise ja hindamise teaduslikud suunised võtab vastu amet. Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esitamise ja hindamise menetluses järgitakse suuniseid, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu ravimieeskirjade 6B köites (*The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants).

B. MITMETÜVELISTE VIIRUSTE TOIMIK

Teatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul (suu- ja sõrataud, linnugriip ja lammaste katarraalne palavik) ja erandina toimeaineid käsitleva II jaotise 2. osa C jao sätetest, võetakse kasutusele mitmetüveliste viiruste toimiku mõiste.

Mitmetüveliste viiruste toimik tähendab omaette toimikut, mis sisaldab erinevate tüvede/tüvekombinatsioonide ainulaadse ja põhjaliku teadusliku hinnangu asjaomaseid andmeid, mis lubavad kasutada vaktsiine antigeenselt muutlike viiruste vastu.

Mitmetüveliste viiruste toimiku esitamise ja hindamise teaduslikud suunised võtab vastu amet. Mitmetüveliste viiruste toimiku esitamise ja hindamise menetluses järgitakse suuniseid, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu ravimieeskirjade 6B köites (*The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants).

2. HOMÖOPAATILISED VETERINAARRAVIMID

Käesolevas jaos nähakse ette erisätted I jaotise 2. ja 3. osa kohaldamiseks artikli 1 lõikes 8 määratletud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

2. osa

Homöopaatiliste veterinaarravimite artikli 17 lõikes 1 osutatud lihtsustatud korras registreerimiseks kohaldatakse 2. osa sätteid artikli 18 kohaselt esitatud dokumentide suhtes ning dokumentide suhtes, millega taotletakse luba muudele artikli 19 lõikes 1 osutatud homöopaatilistele veterinaarravimitele, koos järgmiste muudatustega.

a) Terminoloogia

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatilise algmaterjali ladinakeelne nimetus peab vastama Euroopa farmakopöa ladinakeelse pealkirjaga jaotisele või selle puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa omale. Vajaduse korral esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

▼ **M2**b) *Lähteainete kontrollimine*

Lähteaineid (s.o kõiki valmis homöopaatilise veterinaarravimi valmistamiseks kuni lõpplahjenduse saamiseni kasutatud aineid, sealhulgas tooraine ja vahesaadused) käsitlevatele dokumentidele ja andmetele, mis on taotlusega kaasas, lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise algmaterjali kohta.

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõigi lähte- ja toorainete suhtes ning valmistamisprotsessi vaheetappide suhtes kuni homöopaatilise valmistoote koostisse kuuluva lõpplahjenduseni. Kui kasutatakse toksilist komponenti, tuleks võimalusel selle esinemist lõpplahjenduses kontrollida. Kui see siiski ei ole võimalik suure lahjendusastme tõttu, kontrollitakse toksilist komponenti tavaliselt varasemas etapis. Kirjeldatakse täielikult iga valmistamisprotsessi etappi alates lähtematerjalidest kuni valmisravimi koostisse kuulva lõpplahjenduseni.

Kui tegemist on lahjendamisega, tuleb lahjendusetapid teha vastavalt Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias sätestatud homöopaatilistele tootmismetoditele ja nende puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa asjakohase monograafia omadele.

c) *Valmisravimi kontrollkatsed*

Valmis homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes kohaldatakse üldisi kvaliteedinõudeid. Taotleja põhjendab nõuetekohaselt kõiki erandeid.

Identifitseeritakse ja analüüsitakse kõiki toksikoloogilisest aspektist olulisi komponente. Kui tuuakse põhjendus, et kõikide toksikoloogiliselt asjakohaste komponentide identifitseerimine ja/või analüüsimine ei ole võimalik näiteks suure lahjendusastme tõttu valmisravimis, tõendatakse kvaliteeti valmistamis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

d) *Stabiilsustestid*

Tuleb tõendada valmistoote stabiilsust. Homöopaatiliste algmaterjalide stabiilsusandmeid saab üldjuhul üle kanda nende lahjendustele/tõhustamistele. Kui toimeaine identifitseerimine või analüüsimine ei ole lahjendusastme tõttu võimalik, võib arvesse võtta ravimvormi stabiilsusandmeid.

3. osa

3. osa sätteid kohaldatakse käesoleva direktiivi artikli 17 lõikes 1 viidatud homöopaatiliste veterinaarravimite lihtsustatud registreerimise suhtes koos järgneva täpsustusega, ilma et see piiraks määruse (EMÜ) nr 2377/90 sätete kohaldamist toiduloomaliikidele manustamiseks mõeldud homöopaatilises algmaterjalis sisalduvate ainete suhtes.

Mis tahes teabe puudumist tuleb põhjendada, näiteks selgitada, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.



II LISA

A OSA

Kehtetuks tunnistatud direktiivid ja nende hilisemad muudatused

(viidatud artiklis 96)

Nõukogu direktiiv 81/851/EMÜ (EÜT L 317, 6.11.1981, lk 1)
 Nõukogu direktiiv 90/676/EMÜ (EÜT L 373, 31.12.1990, lk 15)
 Nõukogu direktiiv 90/677/EMÜ (EÜT L 373, 31.12.1990, lk 26)
 Nõukogu direktiiv 92/74/EMÜ (EÜT L 297, 13.10.1992, lk 12)
 Nõukogu direktiiv 93/40/EMÜ (EÜT L 214, 24.8.1993, lk 31)
 Komisjoni direktiiv 2000/37/EÜ (EÜT L 139, 10.6.2000, lk 25)
 Nõukogu direktiiv 81/852/EMÜ (EÜT L 317, 6.11.1981, lk 16)
 Nõukogu direktiiv 87/20/EMÜ (EÜT L 15, 17.1.1987, lk 34)
 Nõukogu direktiiv 92/18/EMÜ (EÜT L 97, 10.4.1992, lk 1)
 Nõukogu direktiiv 93/40/EMÜ
 Komisjoni direktiiv 1999/104/EÜ (EÜT L 3, 6.1.2000, lk 18)

B OSA

Siseriiklikesse õigusaktidesse ülevõtmise tähtaeg

(viidatud artiklis 96)

Direktiiv	Ülevõtmise tähtaeg
Direktiiv 81/851/EMÜ	9. oktoober 1983
Direktiiv 81/852/EMÜ	9. oktoober 1983
Direktiiv 87/20/EMÜ	1. juuli 1987
Direktiiv 90/676/EMÜ	1. jaanuar 1992
Direktiiv 90/677/EMÜ	20. märts 1993
Direktiiv 92/18/EMÜ	1. aprill 1993
Direktiiv 92/74/EMÜ	31. detsember 1993
Direktiiv 93/40/EMÜ	1. jaanuar 1995
	1. jaanuar 1998 (art.1.7)
Direktiiv 1999/104/EÜ	1. jaanuar 2000
Direktiiv 2000/37/EÜ	5. detsember 2001

III LISA

VASTAVUSTABEL

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikli 1 punktid 1 ja 2	Artikli 1 punktid 1 ja 2	Artikli 1 lõige 1			
Artikli 1 punkt 3		Artikli 1 lõike 2 teine taane			
Artikli 1 punkt 4	Artikli 1 punkt 3	Artikli 1 lõige 1			
Artikli 1 punktid 5 ja 6		Artikli 1 lõike 2 kolmas ja neljas taane			
Artikli 1 punkt 7				Artikli 1 lõige 2	
Artikli 1 punkt 8					Artikkel 1
Artikli 1 punkt 9		Artikli 5 kolmanda lõigu punkt 8			
Artikli 1 punktid 10–16		Artikli 42b esimene lõik			
Artikli 1 punkt 17		Artikli 50a lõike 1 teine lõik			
Artikli 1 punkt 18		Artikli 16 lõige 1			
Artikli 1 punkt 19		Artikli 18 lõike 1 joonealune märkus			
Artikkel 2		Artikli 2 lõige 1			
Artikli 3 punkti 1 esimene lõik		Artikli 2 lõike 2 esimene taane			
Artikli 3 punkti 1 teine lõik		Artikli 2 lõige 3			
Artikli 3 punkt 2				Artikli 1 lõige 3	
Artikli 3 punktid 3 ja 4	Artikli 1 punktid 4 ja 5 ning artikli 2 lõige 3	Artikli 1 lõige 1			
Artikli 3 punkt 5		artikli 2 lõike 2 kolmas taane			

▼B

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikli 3 punkt 6		Artikli 1 punkt 4			
Artikli 4 lõige 1				Artikli 1 lõige 4	
Artikli 4 lõige 2		Artikkel 3			
Artikkel 5		Artikli 4 lõike 1 esimene lõik			
Artikkel 6		Artikli 4 lõike 2 esimene lõik			
Artikkel 7		Artikli 4 lõike 1 teine lõik			
Artikkel 8		Artikli 4 lõike 1 kolmas lõik			
Artikkel 9		Artikli 4 lõike 3 esimene lõik			
Artikli 10 lõigete 1 ja 2 esimene ja teine lõik		Artikli 4 lõike 4 esimene ja teine lõik			
Artikli 10 lõike 2 kolmas lõik					Artikli 2 lõike 1 teine lõik
Artikkel 11		Artikli 4 lõike 4 kolmas lõik			
Artikli 12 lõige 1		Artikli 5 esimene lõik			
Artikli 12 lõige 2		Artikli 5 teine lõik			
Artikli 12 lõike 3 punktid a–i		Artikli 5 kolmanda lõigu punktid 1–9	Artikli 1 esimene lõik		
Artikli 12 lõike 3 punkt j		Artikli 5 kolmanda lõigu punkti 10 esimene lõik			
Artikli 12 lõike 3 punktid k–n		Artikli 5 kolmanda lõigu punktid 11–14			
Artikli 13 lõige 1		Artikli 5 kolmanda lõigu punkti 10 teine lõik			
Artikli 13 lõige 2			Artikli 1 teine lõik		
Artikkel 14		Artikkel 5a			

▼B

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikli 15 lõige 1		Artikkel 6			
Artikli 15 lõiked 2 ja 3		Artikkel 7			
Artikkel 16					Artikkel 6
Artikli 17 lõige 1					Artikli 7 lõige 1
Artikli 17 lõige 2					Artikli 7 lõige 3
Artikli 17 lõige 3					Artikli 4 teine lõik
Artikkel 18					Artikkel 8
Artikkel 19					Artikkel 9
Artikli 20 esimene lõik					Artikli 2 lõige 3
Artikli 20 teine lõik					Artikkel 9
Artikkel 21		Artikkel 8			
Artikkel 22		Artikkel 8a			
Artikkel 23		Artikkel 9			
Artikkel 24		Artikkel 10			
Artikkel 25		Artikkel 5b			
Artikli 26 lõiked 1 ja 2		Artikkel 12			
Artikli 26 lõige 3		Artikli 15 lõige 2			
Artikli 27 lõige 1		Artikli 14 lõike 1 esimene lõik			
Artikli 27 lõige 2		Artikli 14 lõike 1 teine lõik			
Artikli 27 lõige 3		Artikli 14 lõige 2			

▼B

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikli 27 lõiked 4 ja 5		Artikli 14 lõiked 3 ja 4			
Artikkel 28		Artikli 15 lõige 1			
Artikkel 29		Artikkel 13			
Artikkel 30		Artikkel 11			
Artikli 31 lõige 1		Artikli 16 lõige 1			
Artikli 31 lõige 2		Artikli 16 lõige 2	Artikkel 2		
Artikli 31 lõige 3		Artikli 16 lõige 3			
Artikli 32 lõige 1		Artikli 17 lõige 3			
Artikli 32 lõige 2		Artikli 17 lõige 1			
Artikli 32 lõige 3		Artikli 17 lõige 2			
Artikli 32 lõige 4		Artikli 17 lõige 4			
Artikkel 33		Artikkel 18			
Artikkel 34		Artikkel 19			
Artikkel 35		Artikkel 20			
Artikkel 36		Artikkel 21			
Artikkel 37		Artikli 22 lõige 1			
Artikkel 38		Artikli 22 lõiked 2, 3 ja 4			
Artikkel 39		Artikkel 23			
Artikkel 40		Artikkel 23a			
Artikkel 41		Artikkel 23b			

▼B

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikkel 42		Artikkel 23c			
Artikkel 43		Artikli 22 lõige 5			
Artikkel 44		Artikkel 24			
Artikkel 45		Artikkel 25			
Artikkel 46		Artikkel 26			
Artikkel 47		Artikli 28 lõige 1			
Artikkel 48		Artikli 28 lõige 2			
Artikkel 49		Artikli 28 lõige 3			
Artikkel 50		Artikkel 27			
Artikkel 51		Artikkel 27a			
Artikkel 52		Artikkel 29			
Artikkel 53		Artikkel 31			
Artikkel 54		Artikkel 32			
Artikli 55 lõige 1		Artikli 30 lõike 1 esimene ja teine lõik			
Artikli 55 lõige 2		Artikli 30 lõike 1 kolmas lõik			
Artikli 55 lõige 3		Artikli 30 lõige 2			
Artikkel 56		Artikkel 33			
Artikkel 57					Artikkel 3
Artikli 58 lõiked 1-3		Artikkel 43			
Artikli 58 lõige 4		Artikkel 47			

▼B

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikli 59 lõige 1		Artikkel 44			
Artikli 59 lõige 2		Artikkel 45			
Artikkel 59 lõige 3		Artikkel 47			
Artikkel 60		Artikkel 46			
Artikli 61 lõige 1		Artikli 48 esimene lõik			
Artikli 61 lõige 2		Artikli 48 teine lõik			
Artikli 61 lõige 3		Artikli 48 kolmas lõik			
Artikkel 62***		Artikli 49 esimene lõik			
Artikkel 63		Artikkel 50			
Artikli 64 lõige 1					Artikli 2 lõige 2
Artikli 64 lõige 2					Artikli 7 lõige 2
Artikli 65 lõige 1		Artikli 50a lõike 1 esimene ja kolmas lõik			
Artikli 65 lõiked 2, 3 ja 4		Artikli 50a lõiked 2, 3 ja 4			
Artikkel 66		Artikkel 50b			
Artikkel 67		Artikli 4 lõike 3 kolmas lõik			
Artikkel 68		Artikli 1 lõige 5			
Artikkel 69		Artikkel 50c			
Artikkel 70		Artikli 4 lõige 5			
Artikkel 71				Artikkel 4	
Artikkel 72		Artikkel 42e			

▼B

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikkel 73		Artikkel 42a			
Artikkel 74		Artikkel 42c			
Artikkel 75		Artikkel 42d			
Artikkel 76		Artikkel 42f			
Artikli 77 lõige 1		Artikkel 42g			
Artikli 77 lõige 2		Artikkel 42b			
Artikkel 78		Artikkel 42h			
Artikkel 79		Artikkel 42i			
Artikli 80 lõige 1		Artikli 34 esimene ja teine lõik			
Artikli 80 lõige 2				Artikli 3 lõige 1	
Artikli 80 lõige 3		Artikli 34 kolmas lõik			
Artikli 81 lõige 1		Artikkel 35			
Artikli 81 lõige 2				Artikli 3 lõige 2	
Artikkel 82				Artikli 3 lõige 3	
Artikkel 83		Artikkel 36			
Artikkel 84		Artikkel 37			
Artikkel 85		Artikkel 38			
Artikkel 86					Artikli 4 esimene lõik
Artikkel 87		Artikkel 38a			
Artikkel 88			Artikkel 2a		

▼B

Käesolev direktiiv	Direktiiv 65/65/EMÜ	Direktiiv 81/851/EMÜ	Direktiiv 81/852/EMÜ	Direktiiv 90/677/EMÜ	Direktiiv 92/74/EMÜ
Artikkel 89		Artikkel 42j	Artikkel 2b		
Artikkel 90		Artikkel 39			
Artikkel 91		Artikkel 42			
Artikkel 92					Artikkel 5
Artikkel 93		Artikkel 24a			
Artikkel 94		Artikkel 40, 41 ja artikli 49 teine lõik			
Artikkel 95		Artikli 4 lõike 2 teine lõik			
Artikkel 96	—	—	—	—	—
Artikkel 97	—	—	—	—	—
Artikkel 98	—	—	—	—	—
I lisa			Lisa		
II lisa	—	—	—	—	—
III lisa	—	—	—	—	—