

DIREKTIIVIT

KOMISSION DIREKTIIVI 2009/9/EY,

annettu 10 päivänä helmikuuta 2009,

eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY muuttamisesta

(ETA:n kannalta merkityksellinen teksti)

EUROOPAN YHTEISÖJEN KOMISSIO, joka

ottaa huomioon Euroopan yhteisön perustamissopimuksen,

ottaa huomioon eläinlääkkeitä koskevista yhteisön säännöistä 6 päivänä marraskuuta 2001 annetun Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/82/EY⁽¹⁾ ja erityisesti sen 88 artiklan,

sekä katsoo seuraavaa:

- (1) Kaikilla eläinlääkkeillä, jotka on tarkoitus saattaa Euroopan yhteisön markkinoille, on oltava toimivaltaisen viranomaisen myöntämä myyntilupa. Myyntiluvan saamiseksi on esitettävä hakemusaineisto, joka sisältää tiedot ja asiakirjat eläinlääkkeelle suoritettujen kokeiden ja tutkimusten tuloksista.
- (2) Direktiivin 2001/82/EY liitteen I tarkoitus on vahvistaa eläinlääkkeiden testausta koskevat yksityiskohtaiset tieteelliset ja tekniset vaatimukset, joiden mukaan eläinlääkkeen laatua, turvallisuutta ja tehoa arvioidaan. Siinä myös annetaan ohjeita hakemusaineiston esitystavasta ja sisällyksestä.
- (3) Direktiivin 2001/82/EY liitteen I yksityiskohtaisia tieteellisiä ja teknisiä vaatimuksia on mukautettava tieteen ja tekniikan kehityksen sekä erityisesti viimeaikaisesta lainsäädännöstä johtuvien uusien vaatimusten ottamiseksi huomioon. Myyntilupahakemuksen esitystapaa ja sisältöä olisi parannettava, jotta hakemusaineiston tiettyjen, useille eläinlääkkeille yhteisten osien arviointi ja käyttö olisi helpompaa.
- (4) Jotta eläinrokotteiden arviointiin liittyviä nykymenttelijä voitaisiin yksinkertaistaa sekä ensimmäisen myyntiluvan

myöntämisen yhteydessä että silloin, kun lupaa myöhemmin muutetaan, valmistusprosessissa ja yhdistelmärokotteiden yksittäisten antigeenien tutkimuksissa tapahtuneiden muutosten perusteella, olisi otettava käyttöön uusi rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan (Vaccine Antigen Master File) käyttöön perustuva järjestelmä.

- (5) Jotta lupien myöntäminen antigeenirakenteeltaan muuttuvia viruksia vastaan annettaville rokotteille sujuisi tavalla, jolla taataan että yhteisö voi ryhtyä mahdollisimman tehokkaisiin toimenpiteisiin eläinkulkutautien kulkeutumista tai leviämistä vastaan, olisi otettava käyttöön useita kantoja koskevan aineiston malli. Näin taataan samalla, että myyntilupa myönnetään objektiivisin ja tieteellisin laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyvin perustein.
- (6) Tässä direktiivissä säädetyt toimenpiteet ovat pysyvän eläinlääkintäkomitean lausunnon mukaiset,

ON ANTANUT TÄMÄN DIREKTIIVIN:

1 artikla

Korvataan direktiivin 2001/82/EY liite I tämän direktiivin liitteellä.

2 artikla

Jäsenvaltioiden on saatettava tämän direktiivin noudattamisen edellyttämät lait, asetukset ja hallinnolliset määräykset voimaan viimeistään 6 päivänä syyskuuta 2009. Niiden on viipymättä toimitettava komissiolle kirjallisina nämä säännökset sekä kyseisiä säännöksiä ja tätä direktiiviä koskeva vastaavuustaulukko.

Näissä jäsenvaltioiden antamissa säädöksissä on viitattava tähän direktiiviin tai niihin on liitettävä tällainen viittaus, kun ne virallisesti julkaistaan. Jäsenvaltiot päättävät, miten viittaukset tehdään.

⁽¹⁾ EYVL L 311, 28.11.2001, s. 1.

3 artikla

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

4 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

Tehty Brysselissä 10 päivänä helmikuuta 2009.

Komission puolesta
Günter VERHEUGEN
Varapuheenjohtaja

LIITE

"LIITE I

**ELÄINLÄÄKKEIDEN TESTAUKSEEN LIITTYVÄT KEMIALLISET, FARMAKOLOGISET JA ANALYYTTISET
STANDARDIT, TURVALLISUUS- JA JÄÄMÄTUTKIMUKSET SEKÄ PREKLIINISET JA KLIINISET
TUTKIMUKSET**

SISÄLLYSLUETTELO

JOHDANTO JA YLEISET PERIAATTEET	17
I OSASTO	
VAATIMUKSET MUILLE KUIN IMMUNOLOGISILLE ELÄINLÄÄKKEILLE	18
1 OSA: HAKEMUSAINIESTON YHTEENVETO	18
A. HALLINNOLLISET TIEDOT	18
B. VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE	18
C. YKSITYISKOHTAISET JA KRIITTISET YHTEENVEDOT	18
2 OSA: FARMASEUTTISET (FYSIKAALIS-KEMIALLISET, BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET) TIEDOT (LAATU)	19
Peruseriaatteen ja -vaatimukset	19
A. AINEOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS	20
1. Laadullinen koostumus	20
2. Tavanomaiset käsitteet	20
3. Määrällinen koostumus	20
4. Farmaseuttinen tuotekehitys	21
B. VALMISTUSMENETELMÄN KUVAUS	21
C. LÄHTÖAINEIDEN TARKASTUS	22
1. Yleiset vaatimukset	22
1.1. Vaikuttavat aineet	22
1.1.1. Farmakopeassa luetellut vaikuttavat aineet	23
1.1.2. Vaikuttavat aineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa	24
1.1.3. Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominai- suudet	24
1.2. Apuaineet	24
1.3. Säilytysastian sulkemismekanismi	25
1.3.1. Vaikuttava aine	25
1.3.2. Lopputuote	25
1.4. Biologista alkuperää olevat aineet	25
D. VALMISTUKSEN VÄLITUOTTEILLE SUORITETTAVAT TARKASTUKSET	26

	E.	LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET	26
	1.	Lopputuotteen yleiset ominaisuudet	27
	2.	Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määrittäminen	27
	3.	Apuaineen aineosien tunnistaminen ja määrittäminen	28
	4.	Turvallisuuskokeet	28
	F.	SÄILYVYYSKOKEET	28
	1.	Vaikuttavat aineet	28
	2.	Lopputuotteet	28
	G.	MUUT TIEDOT	29
3 OSA:		TURVALLISUUS- JA JÄÄMÄTUTKIMUKSET	29
	A.	Turvallisuustutkimukset	29
	I LUKU:	KOKEIDEN SUORITTAMINEN	29
	1.	Tuotteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistetiedot	29
	2.	Farmakologia	30
	2.1.	Farmakodynamiikka	30
	2.2.	Farmakokinetiikka	30
	3.	Toksikologia	30
	3.1.	Kerta-annoksen toksisuus	31
	3.2.	Toistetun annoksen toksisuus	31
	3.3.	Kohde-eläinten sietokyky	32
	3.4.	Lisääntymis- ja kehitystoksisuus	32
	3.4.1.	<i>Tutkimukset vaikutuksista lisääntymiseen</i>	32
	3.4.2.	<i>Kehitystoksisuustutkimus</i>	32
	3.5.	Genotoksisuus	32
	3.6.	Karsinogeenisuus	33
	3.7.	Poikkeukset	33
	4.	Muut vaatimukset	33
	4.1.	Eriytystutkimukset	33
	4.2.	Jäämien mikrobiologiset ominaisuudet	33
	4.2.1.	<i>Mahdolliset vaikutukset ihmisen suolistoflooraan</i>	33
	4.2.2.	<i>Mahdolliset vaikutukset elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin</i>	33
	4.3.	Havainnot ihmisissä	33
	4.4.	Resistenssin kehittyminen	34
	5.	Käyttäjien turvallisuus	34

	6.	Ympäristöriskien arviointi	34
	6.1.	Sellaisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi, jotka eivät sisällä geneettisesti muunnettuja organismeja tai koostu niistä	34
	6.2.	Geneettisesti muunnettuja organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi	34
	II LUKU:	TIETOJEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN	34
	B.	Jäämien määrittäminen	35
	I LUKU:	KOKEIDEN SUORITTAMINEN	35
	1.	Johdanto	35
	2.	Aineenvaihdunta ja jäämäkinetiikka	36
	2.1.	Farmakokinetiikka (imeytyminen, jakaantuminen, metabolisoituminen, erittyminen)	36
	2.2.	Jäämien poistuminen	36
	3.	Jäämien analyttinen tutkiminen	36
	II LUKU:	TIETOJEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN	37
	1.	Tuotteen tunnistetiedot	37
4 OSA:		PREKLIINISET JA KLIINISET TUTKIMUKSET	38
	I LUKU:	PREKLIINISET VAATIMUKSET	38
	A.	Farmakologia	38
	A.1.	Farmakodynamiikka	38
	A.2.	Resistenssin kehittyminen	38
	A.3.	Farmakokinetiikka	38
	B.	Kohde-eläinlajien sietokyky	39
	II LUKU:	KLIINISET VAATIMUKSET	39
	1.	Yleiset periaatteet	39
	2.	Kliinisten tutkimusten suorittaminen	40
	III LUKU:	TIEDOT JA ASIAKIRJAT	40
	1.	Prekliinisten tutkimusten tulokset	40
	2.	Kliinisten tutkimusten tulokset	41
II OSASTO			
		IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET	43
1 OSA:		YHTEENVETO ASIAKIRJOISTA	43
	A.	HALLINNOLLISET TIEDOT	43
	B.	VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE	43
	C.	YKSITYISKOHTAISET JA KRIITTISET YHTEENVEDOT	43

2 OSA:	KEMIALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET TIEDOT (LAATU) . . .	44
	A. AINEOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS	44
	1. Laadullinen koostumus	44
	2. Tavanomaiset käsitteet	44
	3. Määrällinen koostumus	45
	4. Lääkekehitys	45
	B. VALMISTUSMENETELMÄN KUVAUS	45
	C. LÄHTÖAINEIDEN TUOTANTO JA TARKASTUS	45
	1. Farmakopeoissa luetellut lähtöaineet	46
	2. Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa	46
	2.1. Biologista alkuperää olevat lähtöaineet	46
	2.2. Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet	47
	D. VALMISTUSPROSESSIN AIKANA SUORITETTAVAT TARKASTUKSET	47
	E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET	48
	1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet	48
	2. Vaikuttavien aineiden tunnistus	48
	3. Erän tiitteri tai voimakkuus	48
	4. Adjuvanttien tunnistaminen ja määrittäminen	48
	5. Apuaineen aineosien tunnistaminen ja määrittäminen	48
	6. Turvallisuuskokeet	48
	7. Steriiliys- ja puhtauskokeet	48
	8. Jäännöskosteus	49
	9. Inaktivaatio	49
	F. ERIEN YHDENMUKAISUUS	49
	G. VAKAUSTESTIT	49
	H. MUUT TIEDOT	49
3 OSA:	TURVALLISUUSKOKKEET	49
	A. JOHDANTO JA YLEISET VAATIMUKSET	49
	B. LABORATORIOKOKKEET	50
	1. Kerta-annoksen turvallisuus	50
	2. Kertayliannoksen turvallisuus	50
	3. Toistetun annoksen turvallisuus	50
	4. Lisääntymistoimintojen tutkiminen	51
	5. Immunologisten toimintojen tutkiminen	51
	6. Erityisvaatimukset eläville rokotteille	51
	6.1. Rokotekannan leviäminen	51
	6.2. Jakaantuminen rokotetussa eläimessä	51

6.3.	Heikennettyjen rokotteiden muuntuminen virulenteiksi	51
6.4.	Rokotekannan biologiset ominaisuudet	51
6.5.	Kantojen rekombinaatio tai genomien uudelleenjärjestely	51
7.	Käyttäjien turvallisuus	51
8.	Jäämien tutkiminen	52
9.	Vuorovaikutukset	52
C.	KENTTÄTUTKIMUKSET	52
D.	YMPÄRISTÖRISKIEN ARVIOINTI	52
E.	GENEETTISESTI MUUNNETTUJA ORGANISMEJA SISÄLTÄVIIN TAI NIISTÄ KOOSTUVIIN ELÄINLÄÄKKEISIIN LIITTYVÄT ARVIOINTIVAATIMUKSET	53
4 OSA:	TEHON OSOITTAMISTA KOSKEVAT KOKEET	53
	I LUKU	53
	1. Yleiset periaatteet	53
	2. Kokeiden suorittaminen	53
	II LUKU	53
	A. Yleiset vaatimukset	53
	B. Laboratoriokokeet	54
	C. Kenttätutkimukset	54
5 OSA:	TIEDOT JA ASIAKIRJAT	55
	A. JOHDANTO	55
	B. LABORATORIOKOKKEET	55
	C. KENTTÄTUTKIMUKSET	56
6 OSA:	JULKAISUVIITTEET	57
III OSASTO		
	TIETTYJÄ MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET	57
	1. Geneeriset eläinlääkkeet	57
	2. Samankaltaiset biologiset eläinlääkkeet	57
	3. Vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö	58
	4. Yhdistelmäeläinlääkkeet	59
	5. Tietoon perustuvan suostumuksen sisältävät hakemukset	59
	6. Hakemusaineisto poikkeuksellisissa olosuhteissa	59
	7. Sekamuotoiset myyntilupahakemukset	59
IV OSASTO		
	TIETTYJEN ELÄINLÄÄKKEIDEN MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET	59
	1. IMMUNOLOGISET ELÄINLÄÄKKEET	60
	2. HOMEOPAATTISET ELÄINLÄÄKKEET	60

JOHDANTO JA YLEISET PERIAATTEET

- 1) Myyntilupahakemukseen liitetyt 12 artiklan–13 d artiklan mukaiset tiedot ja asiakirjat on esitettävä tässä liitteessä vahvistettujen vaatimusten mukaisesti, ja niiden on oltava seuraavassa asiakirjassa julkaistujen komission ohjeiden mukaisia: The rules governing medicinal products in the European Union (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä), Volume 6 B, Notice to applicants, Veterinary medicinal products, Presentation and Contents of the Dossier.
- 2) Kootessaan asiakirjoja myyntilupahakemusta varten hakijoiden on otettava huomioon myös eläinlääkinnällisen tietämyksen nykytilanne ja Euroopan lääkeviraston (EMA) julkaisemat eläinlääkkeiden laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevat tieteelliset ohjeet sekä muut lääkkeitä koskevat yhteisön ohjeet, jotka komissio on julkaissut asiakirjan The rules governing medicinal products in the European Union eri osissa.
- 3) Muiden kuin immunologisten eläinlääkkeiden osalta laatua koskevassa (farmaseuttisessa) hakemusaineiston osassa (fysikaalis-kemialliset, biologiset ja mikrobiologiset kokeet) sovelletaan Euroopan farmakopean kaikkia asiaankuuluvia monografioita, myös yleismonografioita ja yleisiä lukuja. Immunologisten eläinlääkkeiden osalta laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevassa hakemusaineiston osassa sovelletaan Euroopan farmakopean kaikkia asiaankuuluvia monografioita, myös yleismonografioita ja yleisiä lukuja.
- 4) Tuotantoprosessin on oltava eläinlääkkeiden hyvien tuotantotapojen periaatteista ja yleisohjeista annetun komission direktiivin 91/412/ETY ⁽¹⁾. mukaisia ja niiden hyvien tuotantotapojen periaatteiden ja yleisohjeiden mukaisia, jotka komissio on julkaissut asiakirjan The rules governing medicinal products in the European Union 4 osassa.
- 5) Kaikki tiedot, joilla on merkitystä asianomaisen eläinlääkkeen arvioinnissa, sekä myönteiset että kielteiset, on liitettävä hakemukseen. Varsinkin keskeneräisistä tai keskeytetyistä eläinlääkettä koskevista kokeista tai tutkimuksista on annettava kaikki merkitykselliset tiedot.
- 6) Farmakologiset, toksikologiset, jäämä- ja turvallisuustutkimukset on suoritettava Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiiveissä 2004/10/EY ⁽²⁾. ja 2004/9/EY ⁽³⁾. vahvistettujen hyvää laboratoriokäytäntöä koskevien säännösten mukaisesti.
- 7) Jäsenvaltioiden on varmistettava, että kaikki eläinkokeet suoritetaan neuvoston direktiivin 86/609/ETY ⁽⁴⁾. mukaisesti.
- 8) Etujen ja haittojen jatkuvaa arviointia varten kaikki uudet tiedot, joita ei ole alkuperäisessä lupahakemuksessa, ja kaikki lääketurvatoimintaa koskevat tiedot on toimitettava toimivaltaiselle viranomaiselle. Sen jälkeen kun myyntilupa on myönnetty, kaikki hakemusaineiston sisältöön tehtävät muutokset on alistettava toimivaltaisille viranomaisille komission asetuksen (EY) N:o 1084/2003 ⁽⁵⁾. tai (EY) N:o 1085/2003 ⁽⁶⁾. mukaisesti kyseisten asetusten 1 artiklassa määritellyllä tavalla luvan saaneiden eläinlääkkeiden osalta.
- 9) Hakemusaineiston on sisällettävä Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/18/EY ⁽⁷⁾. 2 artiklassa tarkoitettuja geneettisesti muunnettuja organismeja (GMO) sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden vapauttamiseen liittyvien ympäristöriskien arviointi. Tiedot on esitettävä direktiivin 2001/18/EY ja Euroopan parlamentin ja neuvoston asetuksen (EY) N:o 726/2004 ⁽⁸⁾. säännösten mukaisesti, ja kaikki komission julkaisemat ohjeet on otettava huomioon.

⁽¹⁾ EYVL L 228, 17.8.1991, s. 70.

⁽²⁾ EUVL L 50, 20.2.2004, s. 44.

⁽³⁾ EUVL L 50, 20.2.2004, s. 28.

⁽⁴⁾ EYVL L 358, 18.12.1986, s. 1.

⁽⁵⁾ EUVL L 159, 27.6.2003, s. 1.

⁽⁶⁾ EUVL L 159, 27.6.2003, s. 24.

⁽⁷⁾ EYVL L 106, 17.4.2001, s. 1.

⁽⁸⁾ EUVL L 136, 30.4.2004, s. 1.

- 10) Joustavampaa lähestymistapaa voidaan käyttää tapauksissa, joissa myyntilupahakemus koskee pientä markkinasektoria edustaville eläinlajeille ja käyttöaiheisiin tarkoitettua eläinlääkettä. Tällöin olisi otettava huomioon asiaankuuluvat tieteelliset ohjeet ja/tai tieteellinen neuvonta.

Tämä liite on jaettu neljään eri osastoon:

Liitteen I osasto sisältää vakiovaatimukset muita kuin immunologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille.

Liitteen II osasto sisältää vakiovaatimukset immunologisia eläinlääkkeitä koskeville hakemuksille.

Liitteen III osastossa kuvataan myyntilupahakemusten ja vaatimusten eri tyypit.

Liitteen IV osasto sisältää tietyn tyyppisten eläinlääkkeiden hakemusaineistoa koskevat vaatimukset.

I OSASTO

VAATIMUKSET MUILLE KUIN IMMUNOLOGISILLE ELÄINLÄÄKKEILLE

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan muihin eläinlääkkeisiin kuin immunologisiin eläinlääkkeisiin, ellei III osastossa muuta todeta.

1 OSA: HAKEMUSAINIESTON YHTEENVETO

A. HALLINNOLLISET TIEDOT

Hakemuksen kohteena olevasta lääkkeestä on annettava nimi, vaikuttavien aineiden nimet sekä vahvuus, lääkekuoto, antoreitti ja -tapa (katso direktiivin 12 artiklan 3 kohdan f alakohta), tuotteen myyntipakkauksen kuvaus, mukaan lukien päällyys, myyntipäällyysmerkinnät ja pakkauseloste (katso direktiivin 12 artiklan 3 kohdan l alakohta).

Hakijan on ilmoitettava nimensä ja osoitteensa, valmistajien sekä tuotannon, testauksen ja vapauttamisen eri vaiheisiin liittyvien paikkojen nimet ja osoitteet (mukaan lukien lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavien aineiden valmistaja) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

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

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

B. VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

Hakijan on esitettävä tämän direktiivin 14 artiklan mukainen valmisteyhteenvedo.

Pakkauksen ja ulomman päällyksen esitetyt merkinnät on toimitettava tämän direktiivin V osaston mukaisesti, samoin pakkauseloste, jos sellaista vaaditaan 61 artiklan nojalla. Hakijan on lisäksi toimitettava yksi tai useampi näyte tai vedos kyseisen eläinlääkkeen myyntipakkauksesta vähintään yhdellä Euroopan unionin virallisella kielellä. Vedos voidaan toimittaa sähköisesti mustavalkoisena, jos toimivaltaiselta viranomaiselta on saatu tähän ennakkosuostumus.

C. YKSITYISKOHTAISET JA KRIITTISET YHTEENVEDOT

Direktiivin 12 artiklan 3 kohdan mukaisesti on toimitettava yksityiskohtaiset ja kriittiset yhteenvedot farmaseuttisista (fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista) kokeista, turvallisuus- ja jäämätutkimuksista, prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista sekä testeistä, joilla arvioidaan eläinlääkkeen ympäristölle mahdollisesti aiheuttamia riskejä.

Yksityiskohtaiset ja kriittiset yhteenvedot on laadittava hakemuksen jättämishetken tieteellisen tietämyksen mukaan. Niiden on sisällettävä arvio myyntilupahakemuksen muodostavista erilaisista testeistä ja tutkimuksista, ja niissä on käsiteltävä kaikkia eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioinnin kannalta merkittäviä tekijöitä. Niissä on esitettävä yksityiskohtainen yhteenvedo suoritettujen kokeiden ja tutkimusten tuloksista sekä tarkat julkaisuviitteet.

Kaikista tärkeistä tiedoista on esitettävä yhteenvedo lisäyksessä, mahdollisuuksien mukaan taulukko- tai graafisessa muodossa. Yksityiskohtaisten ja kriittisten yhteenvedojen ja lisäyksen on sisällettävä tarkat ristiviittaukset pääasiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin.

Yksityiskohtaiset ja kriittiset yhteenvedot on allekirjoitettava ja päivättävä, ja niihin on liitettävä tiedot tutkimuksen tekijän koulutuksesta ja ammattikokemuksesta. Tutkimuksen tekijän ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

Jos vaikuttavaa ainetta on käytetty ihmisille tarkoitetussa lääkkeessä, jolle on myönnetty lupa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY⁽¹⁾ liitteessä I vahvistettujen vaatimusten mukaisesti, kyseisen liitteen moduulissa 2 olevassa 2.3 jaksossa tarkoitettu yleinen laatutiivistelmä voi tarvittaessa korvata vaikuttavaa ainetta tai tuotetta koskevien asiakirjojen yhteenvedon.

Jos toimivaltainen viranomainen on ilmoittanut julkisesti, että lopputuotteen kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tai mikrobiologiset tiedot voidaan sisällyttää hakemusaineistoon ainoastaan yhteisen teknisen asiakirjan (Common Technical Document) muodossa, farmaseuttisten kokeiden yksityiskohtainen ja kriittinen yhteenvedo voidaan esittää yleisen laatutiivistelmän muodossa.

Jos hakemus koskee pienen markkinasektorin eläinlajeja tai käyttöaiheita, yleisen laatutiivistelmän muotoa voidaan käyttää ilman toimivaltaisten viranomaisten ennakkosuostumusta.

2 OSA: FARMASEUTTISET (FYSIKAALIS-KEMIALLISET, BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET) TIEDOT (LAATU)

Peruseriaatteet ja -vaatimukset

Myyntilupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ensimmäisen luetelmakohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on esitettävä jäljempänä vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.

Farmaseuttisten (fysikaalis-kemiallisten, biologisten tai mikrobiologisten) tietojen on sisällettävä vaikuttavien aineiden ja valmiin eläinlääkkeen osalta tiedot valmistusprosessista, ominaisuuksista, laadunvalvonnan menettelyistä ja vaatimuksista sekä säilyvyydestä sekä kuvaus eläinlääkkeen koostumuksesta, kehityksestä ja myyntipakkauksesta.

Euroopan farmakopeassa, jos tämä on mahdollista, tai jonkin jäsenvaltion farmakopeassa olevia kaikkia monografioita, myös yleismonografioita ja yleisiä lukuja, sovelletaan.

Analyysimenetelmien on noudatettava lähtöaineiden ja lopputuotteen laadun analysointia ja valvontaa koskevia kriteerejä, ja niissä on otettava huomioon vahvistetut ohjeet ja vaatimukset. Validointitutkimusten tulokset on toimitettava.

Analyysimenettelyt on esitettävä riittävän tarkoin yksityiskohdin siten, että ne ovat toistettavissa toimivaltaisen viranomaisen pyynnöstä suoritettavissa tarkastuksissa. Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on kuvattava riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan liittää kaaviokuva. Laboratorioreagenssien kaavaa on tarvittaessa täydennettävä valmistusmenetelmällä. Euroopan farmakopeaan tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien analyysimenetelmien osalta kuvaus voidaan korvata tarkalla viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

Euroopan farmakopean kemiaan ja biologiaan liittyvää viiteaineistoa on käytettävä, jos aiheellista. Jos muita vertailuvalmisteita ja viitestandardeja käytetään, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

⁽¹⁾ EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.

Jos vaikuttavaa ainetta on käytetty ihmisille tarkoitettussa lääkkeessä, jolle on myönnetty lupa direktiivin 2001/83/EY liitteessä I vahvistettujen vaatimusten mukaisesti, kyseisen direktiivin moduulissa 3 olevat kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tai mikrobiologiset tiedot voivat korvata tapauksen mukaan vaikuttavaa ainetta tai lopputuotetta koskevat asiakirjat.

Vaikuttavaa ainetta tai lopputuotetta koskevat kemialliset, farmaseuttiset ja biologiset tai mikrobiologiset tiedot voidaan sisällyttää hakemusaineistoon yhteisen teknisen asiakirjan muodossa vain, jos toimivaltainen viranomainen on julkisesti ilmoittanut tästä mahdollisuudesta.

Jos hakemus koskee pienen markkinasektorin eläinlajeja tai käyttöaiheita, yhteisen teknisen asiakirjan muotoa voidaan käyttää ilman toimivaltaisten viranomaisten ennakosuostumusta.

A. AINEOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1. Laadullinen koostumus

Lääkkeen kaikkien aineosien 'laadullisella koostumuksella' tarkoitetaan seuraavien nimitystä tai kuvausta:

- vaikuttavat aineet,
- apuaineiden aineosat niiden luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien väriaineet, säilytysaineet, adjuvantit, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, mauste- ja aromiaineet,
- eläinlääkkeiden ulompien kuorien nieltäväksi tai muulla tavoin eläimille annettavaksi tarkoitettut aineosat, kuten kapselit ja gelatiinikapselit.

Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot pakkauksesta ja tapauksen mukaan ryhmäpakkauksesta sekä, jos aiheellista, sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla lääkettä käytetään tai annostellaan.

2. Tavanomaiset käsitteet

Eläinlääkkeen sisältämien aineosien kuvauksessa käytettävillä 'tavanomaisilla käsitteillä' tarkoitetaan, tämän rajoittamatta tämän direktiivin 12 artiklan 3 kohdan c alakohdan säännösten soveltamista:

- Euroopan farmakopeassa, jos tämä on mahdollista, tai jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineosien osalta asianomaisen monografian päänimitystä, jonka yhteydessä esitetään viittaus asianomaiseen farmakopeaan,
- muiden aineosien osalta Maailman terveysjärjestön suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä, johon voi liittyä toinen yleisnimi, tai näiden puuttuessa tarkka tieteellinen nimi; aineosat, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on kuvattava esittämällä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaankuuluvilla tiedoilla,
- väriaineiden osalta neuvoston direktiivissä 78/25/ETY⁽¹⁾ niille osoitettua E-tunnusta.

3. Määrällinen koostumus

3.1 Eläinlääkkeen sisältämien kaikkien vaikuttavien aineiden 'määrällisen koostumuksen' ilmoittamiseksi on, kyseisen lääkemuodon mukaan, määriteltävä jokaisen vaikuttavan aineen määrä tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos-, massa- tai tilavuusyksikköä kohden.

⁽¹⁾ EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18.

Biologisen aktiivisuuden yksiköitä on käytettävä aineille, joita ei voida määritellä kemiallisesti. Jos Maailman terveysjärjestö on määritellyt kansainvälisen biologisen aktiivisuuden yksikön, on sitä käytettävä. Jos kansainvälistä yksikköä ei ole määritely, on biologisen aktiivisuuden yksiköt ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteisen tiedon aineiden aktiivisuudesta, käyttämällä soveltuviissa tapauksissa Euroopan farmakopean yksikköjä.

Aina kun mahdollista, on ilmoitettava biologinen aktiivisuus massa- tai tilavuusyksikköä kohden. Tietoja on täydennettävä:

- kerta-annoksina käytettävien valmisteiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yksittäisessä säilytysastiassa, ottaen tarvittaessa huomioon tuotteen käytettävissä oleva määrä, myös käyttövalmiina,
- tippoina annosteltavien eläinlääkkeiden osalta jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä yhdessä tipassa tai valmisteiden yhtä millilitraa tai yhtä grammaa vastaavassa määrässä,
- siirappien, emulsioiden, raemuotoisten valmisteiden ja muiden mitattuina määrinä annosteltavien lääkemuotojen osalta jokaisen vaikuttavan aineen massalla tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrällä määrämittää kohden.

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

3.3 Eläinlääkkeestä, jonka sisältämälle vaikuttavalle aineelle haetaan myyntilupaa ensimmäistä kertaa missä tahansa jäsenvaltiossa, on järjestelmällisesti ilmoitettava sellaisen vaikuttavan aineen, joka on suola tai hydraatti, määrä molekyylin vaikuttavan osan tai vaikuttavien osien massana. Kaikkien muiden jäsenvaltioissa myöhemmin myyntiluvan saavien eläinlääkkeiden määrällinen koostumus on ilmoitettava saman vaikuttavan aineen osalta samalla tavoin.

4. Farmaseuttinen tuotekehitys

Koostumuksen, aineosien, pakkauksen, mahdollisten muiden päällysten ja tapauksen mukaan ulomman päällyksen valinta, apuaineille lopputuotteessa tarkoitettu toiminto ja lopputuotteen valmistusmenetelmä on selostettava. Tämä selostus on perusteltava farmaseuttiseen tuotekehitykseen liittyvillä tieteellisillä tiedoilla. Yliannostus perusteluineen on ilmoitettava. Mikrobiologiset ominaisuudet (mikrobiologinen puhtaus ja antimikrobinen vaikutus) ja käyttöohjeet on osoitettava soveltuviksi myyntilupahakemuksessa määriteltyyn eläinlääkkeen aiottuun käyttötarkoitukseen.

B. VALMISTUSMENETELMÄN KUVAUS

Valmistukseen ja testaukseen osallistuvan jokaisen valmistajan nimi, osoite ja vastuualue sekä jokainen esitetty tuotantopaikka tai -tila on ilmoitettava.

Myyntilupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistusmenetelmästä on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan suoritettujen toimien luonteesta.

Tätä varten kuvauksen on sisällettävä ainakin:

- valmistuksen eri vaiheet, jotta voidaan arvioida, ovatko lääkemuodon tuottamisessa käytetyt prosessit mahdollisesti aiheuttaneet haitallisia muutoksia aineosissa,
- keskeyttömän valmistuksen osalta kaikki tiedot toimenpiteistä lopputuotteen homogeenisuuden varmistamiseksi,

- valmistusohje ja kaikkien käytettyjen aineiden määrälliset tiedot, kuitenkin siten, että apuaineiden määrät voidaan antaa likimääräisinä arvoina, jos se on lääkemuodon vuoksi välttämätöntä; kaikki aineet, jotka saattavat hävitä valmistuksen aikana, on mainittava; yliannostus on ilmoitettava ja perusteltava,
- valmistusvaiheet, joissa otetaan näytteitä valmistuksen aikaisia tarkastuksia varten, ja sovelletut raja-arvot, jos muut esitetyt asiakirjat osoittavat tarkastukset lopputuotteen laadunvalvonnan kannalta tarpeelliseksi,
- valmistusprosessin validoivat kokeelliset tutkimukset ja tarvittaessa prosessin validointijärjestelmä tuotantoeriä varten,
- steriilien tuotteiden osalta, jos on käytetty muita kuin farmakopeassa mainittuja tavanomaisia sterilisointivaatimuksia, tiedot käytetyistä sterilointiprosesseista ja/tai aseptisistä menettelyistä.

C. LÄHTÖAINEIDEN TARKASTUS

1. Yleiset vaatimukset

Tässä kohdassa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia eläinlääkkeen ja tarvittaessa sen säilytysastian ja sulkemismekanismiin sisältämiä aineosia, joita edellä olevan A jakson 1 kohdassa tarkoitetaan.

Hakemusaineiston on sisällettävä lähtöaineiden kaikkien erien laadunvarmistusta varten suoritettuja kokeita koskevat eritelvät ja tiedot.

Myyntilupahakemuksessa on ilmoitettava jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat tavanomaiset kokeet. Muiden kuin farmakopeassa mainittujen kokeiden suorittaminen on perusteltava toimittamalla todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät kyseisen farmakopean laatuvaatimukset.

Jos European Directorate for the Quality of Medicines and HealthCare (EDQM) on myöntänyt sertifikaatin (Certificate of Suitability) lähtöaineelle, vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle, kyseinen sertifikaatti toimii viittauksena Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan.

Jos sertifikaattiin viitataan, valmistajan on annettava hakijalle kirjallinen vakuutus siitä, että valmistusprosessia ei ole muutettu sen jälkeen, kun EDQM on myöntänyt sertifikaatin.

Lähtöaineista esitetään analyysitodistus, jolla osoitetaan määrittelyn eritelmän noudattaminen.

1.1 Vaikuttavat aineet

Vaikuttavan aineen valmistukseen ja testaukseen osallistuvan jokaisen valmistajan nimi, osoite ja vastuualue sekä jokainen esitetty tuotantopaikka tai -tila on ilmoitettava.

Selkeästi määritellyn vaikuttavan aineen osalta vaikuttavan aineen valmistaja tai hakija voi järjestää niin, että vaikuttavan aineen valmistaja toimittaa seuraavat tiedot suoraan toimivaltaisille viranomaisille erillisinä vaikuttavan aineen päätiedot sisältävänä asiakirjana (Active Substance Master File):

- a) yksityiskohtainen kuvaus valmistusprosessista,
- b) kuvaus valmistuksen aikaisesta laadunvalvonnasta,
- c) kuvaus prosessin validoinnista.

Tällöin valmistajan on kuitenkin toimitettava hakijalle kaikki tiedot, joita hakija voi tarvita ottaakseen eläinlääkkeestä vastuun. Valmistajan on vahvistettava hakijalle kirjallisesti, että se varmistaa erien yhdenmukaisuuden ja ettei se muuta valmistusprosessia tai eritelmiä ilmoittamatta siitä hakijalle. Tällaista muutosta koskevaa hakemusta tukevat asiakirjat ja tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille ja myös hakijalle, jos ne liittyvät hakijan osuuteen vaikuttavan aineen päätiedot sisältävässä asiakirjassa.

Jos vaikuttavan aineen sertifikaattia ei ole saatavilla, on lisäksi toimitettava tiedot valmistusmenetelmästä, laadunvalvonnasta ja epäpuhtauksista sekä osoitus molekyyliarakenteesta:

1. Valmistusprosessia koskevien tietojen on sisällettävä vaikuttavan aineen valmistusprosessin kuvaus, joka on osoitus hakijan sitoutumisesta vaikuttavan aineen valmistamiseen. Kaikki vaikuttavien aineiden valmistuksessa tarvittavat ainekset on lueteltava, ja on ilmoitettava missä kohtaa prosessia kutakin ainesta käytetään. Kyseisten aineiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot on toimitettava. On toimitettava osoitus siitä, että ainekset ovat niiden aiottua käyttöä koskevien standardien mukaisia.
2. Laadunvalvontaa koskevien tietojen on tarvittaessa sisällettävä jokaisessa kriittisessä vaiheessa suoritettut testit (myös hyväksymiskriteerit), välituotteiden laatua ja tarkastusta koskevat tiedot sekä prosessin validointi ja/tai arviointitutkimukset. Tietojen on myös tarvittaessa sisällettävä vaikuttavan aineen analyysimenetelmien validointitiedot.
3. Epäpuhtauksia koskevissa tiedoissa on ilmoitettava ennustettavissa olevat epäpuhtaudet sekä havaittujen epäpuhtauksien määrä ja tyyppi. Tietojen on myös tarvittaessa sisällettävä kyseisten epäpuhtauksien turvallisuutta koskevat tiedot.
4. Bioteknologisten lääkkeiden osalta osoituksen molekyyliarakenteesta on sisällettävä likimääräinen aminohappojärjestys ja suhteellinen molekyyliarvot.

1.1.1 Farmakopeassa luetellut vaikuttavat aineet

Euroopan farmakopean yleisiä ja yksittäisiä monografioita sovelletaan kaikkiin siinä esitettyihin vaikuttaviin aineisiin.

Aineosien, jotka täyttävät Euroopan farmakopean tai jonkin jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävällä tavalla 12 artiklan 3 kohdan i alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyttisten menetelmien ja meneteljen kuvaus voidaan kussakin asianomaisessa jaksossa korvata asianmukaisella viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

Tapauksissa, joissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean monografian sisältämä eritelmä on riittämätön tuotteen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia hakijalta soveltuvampia eritelmiä sekä raja-arvot tietyille epäpuhtauksille ja niiden validoidut analyysimenetelmät.

Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava asiasta kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille. Myyntiluvan haltijan on annettava kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille tiedot ilmoitetuista puutteista ja sovelletuista täydentävistä eritelmistä.

Jos vaikuttavasta aineesta ei ole Euroopan farmakopean monografiaa, mutta se on esitetty jonkin jäsenvaltion farmakopeassa, kyseistä monografiaa voi käyttää.

Jos vaikuttavaa ainetta ei ole esitetty Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, voidaan hyväksyä viittaus jonkin kolmannen maan farmakopeaan, jos sen soveltuvuus osoitetaan. Tällöin hakijan on toimitettava jäljennös kyseisestä monografiasta tarvittaessa käännöksineen. On esitettävä tiedot, jotka osoittavat, että monografialla pystytään riittävällä tavalla takaamaan vaikuttavan aineen laatu.

1.1.2 Vaikuttavat aineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa

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

- a) aineosan nimeä, joka täyttää A jakson 2 kohdan vaatimukset, on täydennettävä mahdollisilla kaupallisilla tai tieteellisillä synonyymeilla;
- b) aineen kuvaukseen, joka esitetään samanlaisessa muodossa kuin Euroopan farmakopeassa, on liitettävä kaikki tarvittavat perustelut, erityisesti molekyyliarakenteesta. Jos aineet voidaan kuvailla ainoastaan valmistustapansa mukaan, kuvauksen olisi oltava riittävän yksityiskohtainen luonnehtimaan ainetta, joka on pysyvä sekä koostumukseltaan että vaikutuksiltaan;
- c) tunnistamistavat voidaan esittää täydellisten tekniikoiden muodossa, sellaisina kuin niitä käytetään aineen tuotannossa, ja sellaisten kokeiden muodossa, jotka olisi suoritettava rutiinomaisesti;
- d) puhtauskokeet on kuvattava suhteessa jokaiseen yksittäiseen ennustettavissa olevaan epäpuhtauteen, erityisesti sellaisiin, joilla voi olla haitallinen vaikutus, ja tarvittaessa sellaisiin, jotka saattavat vaikuttaa epäsuotuisasti lääkkeen säilyvyyteen tai vääristää analyysin tuloksia, kun otetaan huomioon hakemuksen kohteena oleva aineyhdistelmä;
- e) testit ja raja-arvot lopputuotteen kannalta merkittävien parametrien, kuten hiukkaskoon ja steriilyden, tarkastamiseksi on kuvattava, ja menetelmät validoitava tarvittaessa;
- f) kun on kyse monimutkaisista kasvi- ja eläintuotteista, on erotettava toisistaan tapaukset, joissa pääasiallisten aineosien kemiallinen, fysikaalinen tai biologinen tarkastus on välttämätöntä moninkertaisten farmakologisten vaikutusten takia, ja tapaukset, joissa tuotteet sisältävät yhden tai useampia samanlaisen vaikutuksen aikaansaavia yhdisteryhmiä, joille voidaan hyväksyä yleinen määritysmenetelmä.

Kyseisten tietojen on osoitettava, että esitetyt analyysimenetelmät ovat riittävät määriteltyä alkuperää olevan vaikuttavan aineen laadun varmistamiseksi.

1.1.3 Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet

Jossakin farmakopeassa mainittuja tai muita vaikuttavia aineita koskevat seuraavat tiedot on toimitettava osana vaikuttavia aineita koskevaa yleistä kuvausta, jos eläinlääkkeen biologinen hyväksikäytettävyyden riippuu niistä:

- kidemuoto ja liukoisuuskertoimet,
- hiukkaskoko, tarvittaessa jauhamisen jälkeen,
- hydraatiotila,
- öljy-vesi-jakaantumiskerroin,
- pK- ja pH-arvot.

Kolmea ensimmäistä luetelmakohtaa ei sovelleta aineisiin, joita käytetään yksinomaan liuoksina.

1.2 Apuaineet

Euroopan farmakopean yleisiä ja yksittäisiä monografioita sovelletaan kaikkiin siinä esitettyihin aineisiin.

Apuaineiden on noudatettava Euroopan farmakopean asianomaisen monografian vaatimuksia. Jos Euroopan monografiaa ei ole olemassa, voidaan viitata jonkin jäsenvaltion farmakopeaan, ja jos jäsenvaltion monografiaa ei ole olemassa, voidaan viitata jonkin kolmannen maan farmakopeaan. Tällöin kyseisen monografian soveltuvuus on osoitettava. Tarvittaessa monografian vaatimuksia on täydennettävä lisätastein sellaisten parametrien kuten hiukkaskoon, steriilyden ja liuotinjäämien tarkastamiseksi. Jos farmakopean monografiaa ei ole olemassa, on esitettävä ja perusteltava eritelmä. Vaikuttavalle aineelle 1.1.2 jakson a–e kohdassa vahvistettuja eritelmiä koskevia vaatimuksia on noudatettava. Esitetyt menetelmät ja niitä tukevat validointitiedot on ilmoitettava.

Eläinlääkkeisiin lisättäväksi tarkoitettujen väriaineiden on oltava direktiivin 78/25/ETY vaatimusten mukaisia, lukuun ottamatta tiettyjä paikallisesti käytettäviksi tarkoitettuja eläinlääkkeitä, kuten hyönteispannat ja korvamerkit, joissa muiden väriaineiden käyttö on perusteltua.

Väriaineiden on täytettävä komission direktiivissä 95/45/EY⁽¹⁾ vahvistetut puhtauskriteerit.

Sellaisten uusien apuaineiden osalta, joita käytetään eläinlääkkeessä ensimmäistä kertaa tai uutta antoreittiä, on ilmoitettava valmistusta, ominaisuuksia ja tarkastuksia koskevat täydelliset tiedot sekä ristiviittaukset tueksi esitettyihin sekä kliinisiin että ei-kliinisiin turvallisuustietoihin.

1.3 Säilytysastian sulkemismekanismi

1.3.1 Vaikuttava aine

Vaikuttavan aineen säilytysastian sulkemismekanismia koskevat tiedot on annettava. Vaadittujen tietojen tason määrää vaikuttavan aineen fysikaalinen olomuoto (neste, kiinteä).

1.3.2 Lopputuote

Lopputuotteen säilytysastian sulkemismekanismia koskevat tiedot on annettava. Vaadittujen tietojen tason määrää eläinlääkkeen antoreitti ja annostelumuodon fysikaalinen olomuoto (neste, kiinteä).

Pakkausmateriaalien on noudatettava Euroopan farmakopean asianomaisen monografian vaatimuksia. Jos Euroopan monografiaa ei ole olemassa, voidaan viitata jonkin jäsenvaltion farmakopeaan, ja jos jäsenvaltion monografiaa ei ole olemassa, voidaan viitata jonkin kolmannen maan farmakopeaan. Tällöin kyseisen monografian soveltuvuus on osoitettava.

Jos farmakopean monografiaa ei ole olemassa, on esitettävä ja perusteltava pakkausmateriaalia koskeva eritelmä.

Pakkausmateriaalin valintaa ja soveltuvuutta koskevat tieteelliset tiedot on esitettävä.

Tuotteen kanssa kosketuksiin joutuvien uusien pakkausmateriaalien koostumusta, valmistusta ja turvallisuutta koskevat tiedot on esitettävä.

Eläinlääkkeen mukana toimitettavia annostelu- tai antovälineitä koskevat eritelmät ja tarvittaessa toimivuutta koskevat tiedot on esitettävä.

1.4 Biologista alkuperää olevat aineet

Jos eläinlääkkeen valmistuksessa käytetään sellaisia lähtöaineita kuten mikro-organismeja, kasvi- tai eläinperäisiä kudoksia, ihmis- tai eläinperäisiä soluja tai nesteitä (veri mukaan luettuna) tai bioteknologisia solurakenteita, on lähtöaineiden alkuperä ja tausta kuvattava ja osoitettava asiakirjalla.

Lähtöaineiden kuvaukseen kuuluvat tuotantosuunnitelma, puhdistus- tai inaktivaatiomenettelyt validointiineen ja kaikki valmistuksen aikaiset valvontamenettelyt, joilla on tarkoitus varmistaa lopputuotteen laatu, turvallisuus ja erien yhdenmukaisuus.

Solupankkeja käytettäessä on osoitettava, että solujen ominaisuudet pysyvät muuttumattomina tuotantoon käytetyllä siirrostustasolla ja sen jälkeen.

Viljelmäainekset, solupankit ja seerumiseokset sekä, jos mahdollista, lähtöaineet, josta ne on johdettu, on tutkittava vierasaineiden varalta.

⁽¹⁾ EYVL L 226, 22.9.1995, s. 1.

Käytettäessä eläin- tai ihmisperäisiä lähtöaineita on kuvattava toimenpiteet, joilla varmistetaan, ettei potentiaalisesti patogeenisiä tekijöitä esiinny.

Jos potentiaalisesti patogeenisten vierasaineiden esiintyminen on väistämätöntä, on ainesta käytettävä ainoastaan silloin, kun jatkokäsittelyllä varmistetaan vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio, ja tämä on validoitava.

Asiakirjoin on osoitettava, että viljelmäainekset, soluviljelmät, seerumierät ja muut ainekset, jotka ovat peräisin TSE:n siirtymisen kannalta merkityksellisistä eläinlajeista, ovat julkaisun 'Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi' ⁽¹⁾ ja Euroopan farmakopean vastaavan monografian mukaiset. EDQM:n myöntämää sertifiointia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

D. VALMISTUKSEN VÄLITUOTTEILLE SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

Hakemusaineiston on sisällettävä tiedot, jotka koskevat valmistusprosessin välivaiheissa suoritettavia tuotetarkastuksia, joiden tarkoituksena on teknisten ominaisuuksien ja tuotantoprosessin yhdenmukaisuuden varmistaminen.

Nämä kokeet ovat välttämättömiä sen tarkastamiseksi, onko eläinlääke valmistusohjeen mukainen silloin, kun hakija poikkeuksellisesti esittää sellaisen analysointimenettelyn käyttämistä lopputuotteen tarkastuksessa, johon ei sisälly kaikkien vaikuttavien aineiden pitoisuuden määrittäminen (tai apuaineiden aineosien, jos niihin sovelletaan samoja vaatimuksia kuin vaikuttaviin aineisiin).

Samoin toimitaan silloin, kun lopputuotteen laadunvalvonta riippuu valmistuksen aikaisista tarkastuksista, erityisesti niissä tapauksissa, joissa aine on olennaisesti määritelty valmistusmenetelmänsä perusteella.

Jos välituotteen saa varastoida ennen jatkokäsittelyä tai ennen yhdisteen syntetisoimista primaarisidoksilla, välituotteen kesto-aika on määritettävä säilyvyystutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

Lopputuotteen tarkastuksessa lopputuote-erä muodostuu kaikista samaan lääkevalmisteeseen kuuluvista yksiköistä, jotka on tehty samasta alkuperäisestä ainesmäärästä ja jotka ovat läpikäyneet samat valmistus- ja/tai sterilointitoimet, tai keskeytymättömässä tuotantoprosessissa kaikista tietyssä ajassa valmistetuista yksiköistä.

Myyntilupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan rutiininomaisesti jokaiselle lopputuote-erälle. Niiden kokeiden taajuus on ilmoitettava, joita ei suoriteta rutiininomaisesti. Vapauttamisrajat on osoitettava.

Hakemusaineiston on sisällettävä lopputuotteelle vapauttamishetkellä suoritettuihin tarkastuksiin liittyvät tiedot, jotka on esitettävä seuraavien vaatimusten mukaisesti.

Euroopan farmakopean, jos tämä on mahdollista, tai jonkin jäsenvaltion farmakopean asianomaisten monografioiden ja yleisten lukujen vaatimuksia sovelletaan kaikkiin siinä määriteltyihin tuotteisiin.

Muiden kuin Euroopan farmakopean tai jonkin jäsenvaltion farmakopean asiaa koskevissa monografioissa ja yleisissä luvuissa mainittujen analysointimenetelmien ja rajojen käyttäminen on perusteltava toimittamalla todisteet siitä, että jos lopputuote tarkastettaisiin kyseisten monografioiden mukaan, se täyttäisi kyseisen farmakopean laatuvaatimukset kyseisen lääkevalmiste osalta.

⁽¹⁾ EUVL C 24, 28.1.2004, s. 6.

1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet

Tuotteen yleisiä ominaisuuksia koskevien tiettyjen kokeiden on aina sisällyttävä lopputuotteella suoritettaviin kokeisiin. Näiden kokeiden on soveltuviissa tapauksissa liityttävä keskimääräisten massojen ja enimmäishajontojen tarkastamiseen, farmakoteknisiin, fysikaalisiin ja mikrobiologisiin kokeisiin sekä organoleptisiin ja fysikaalisiin ominaisuuksiin, joita ovat tiheys, pH ja taittumiskerroin. Hakijan on kussakin tapauksessa määriteltävä jokaiselle näistä ominaisuuksista vaatimukset ja toleranssirajat.

Koeolosuhteet ja tarvittaessa käytetyt laitteet tai välineet ja standardit on kuvattava yksityiskohtaisesti, jos sitä ei ole tehty Euroopan farmakopeassa tai jäsenvaltioiden farmakopeoissa. Tämä koskee myös tapauksia, joissa tällaisissa farmakopeoissa kuvattuja menetelmiä ei voida soveltaa.

Lisäksi suun kautta annosteltavista kiinteistä lääkeumuodoista on suoritettava vaikuttavien aineiden vapautumista ja liukenevuusnopeutta koskevat *in vitro* -tutkimukset, jollei muu ole perusteltua. Nämä tutkimukset on suoritettava myös silloin, kun antotapa on toinen, jos kyseisen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset katsovat sen tarpeelliseksi.

2. Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määrittäminen

Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määrittäminen on suoritettava joko tuotantoerää edustavasta näytteestä tai useasta yksittäisestä tutkitusta annosyksiköstä.

Suurin hyväksyttävä poikkeama vaikuttavan aineen määrässä lopputuotteessa ei saa valmistushetkellä ylittää ± 5 :tä prosenttia ilman aiheellisia perusteita.

Säilyvyyskokeiden perusteella valmistajan on esitettävä ja perusteltava lopputuotteen vaikuttavan aineen määrän hyväksytyt enimmäispoikkeamat, jotka ovat voimassa esitetyn kestoajan loppuun saakka.

Tietyissä tapauksissa, kun on kysymys erityisen monimutkaisista seoksista, joissa vaikuttavien aineiden määrä on suuri tai niiden osuus vähäinen ja niiden pitoisuuden määrittäminen edellyttäisi mutkikasta tutkimista, joka on vaikea suorittaa jokaisesta tuotantoerästä, voidaan yhden tai useamman vaikuttavan aineen pitoisuuden määrittäminen lopputuotteessa jättää suorittamatta sillä nimenomaisella edellytyksellä, että se tehdään tuotantoprosessin välivaiheissa. Tätä yksinkertaistettua menettelyä ei saa laajentaa kyseisten aineiden ominaisuuksien määrittämiseen. Sitä on täydennettävä määrällisen arvioinnin menetelmällä, joka antaa toimivaltaiselle viranomaiselle mahdollisuuden varmistaa markkinoille saattamisen jälkeen, että lääke on eritelmänsä mukainen sen jälkeen.

Biologinen *in vivo*- tai *in vitro* -määrittäminen on pakollinen silloin, kun fysikaalis-kemialliset menetelmät eivät pysty antamaan riittävästi tietoa tuotteen laadusta. Tällaiseen määrittämiseen on aina kun mahdollista sisällyttävä vertailuaineisto ja tilastollinen analyysi, jotka mahdollistavat luotettavuusrajojen laskemisen. Jos näitä kokeita ei voida suorittaa lopputuotteesta, voidaan ne tehdä valmistusprosessin niin myöhäisessä välivaiheessa kuin mahdollista.

Jos lopputuotteen valmistuksen aikana tapahtuu hajoamista, on ilmoitettava yksittäisten hajoamistuotteiden ja hajoamistuotteiden kokonaismäärän hyväksyttävät enimmäismäärät välittömästi valmistuksen jälkeen.

Jos B jaksossa annetut tiedot osoittavat, että lääkkeen valmistuksessa käytetään merkittävä yliannostus vaikuttavaa ainetta, tai jos säilyvyystiedot osoittavat, että vaikuttavan aineen pitoisuus laskee säilytyksen aikana, on lopputuotteen tarkastusmenetelmien kuvauksessa esitettävä kyseiselle aineelle tapahtuneita muutoksia koskevat, jos aiheellista, kemialliset ja tarvittaessa myös farmakologis-toksikologiset tutkimukset, sekä mahdollisesti hajoamistuotteiden ominaisuuksien ja/tai pitoisuuden määrittäminen.

3. Apuaineen aineosien tunnistaminen ja määrittäminen

Tunnistuskoe sekä ylä- ja alarajakoe ovat pakolliset kullekin yksittäiselle antimikrobiologiselle säilytysaineelle ja jokaiselle apuaineelle, joka voi vaikuttaa vaikuttavan aineen biologiseen hyväksikäytettävyyteen, jollei biologista hyväksikäytettävyyttä voida taata muunlaisin soveltuvien kokein. Tunnistuskoe ja ylärajakoe ovat pakolliset jokaiselle antioksidantille ja jokaiselle apuaineelle, joka voi vaikuttaa haitallisesti fysiologisiin toimintoihin, ja antioksidanteille on lisäksi tehtävä alarajakoe vapauttamishetkellä.

4. Turvallisuuskokeet

Myyntilupahakemuksen mukana toimitettujen farmakologis-toksikologisten kokeiden lisäksi on turvallisuuskokeista, kuten steriiliyttä ja bakteeriendoksiineja koskevista kokeista saadut tiedot esitettävä analyttisissä asiakirjoissa aina, kun tällaiset kokeet on rutiinomaisesti suoritettava tuotteen laadun varmistamiseksi.

F. SÄILYVYYSKOKEET

1. Vaikuttavat aineet

Vaikuttavan aineen analysointitaajuus ja säilytysolosuhteet on täsmennettävä, paitsi silloin, kun vaikuttavalle aineelle on monografia Euroopan farmakopeassa ja lopputuotteen valmistaja testaa vaikuttavan aineen kokonaan uudelleen välittömästi ennen sen käyttämistä lopputuotteen valmistuksessa.

Säilyvyytiedot on esitettävä määritellyn analysointitaajuuden ja säilytysolosuhteiden perusteeksi. On esitettävä suoritettujen säilyvyyttutkimukset, käytetyt tutkimussuunnitelmat, analyysimenetelmät ja niiden validointi sekä yksityiskohtaiset tulokset. On toimitettava säilyvyyttä koskeva sitoumus ja tutkimussuunnitelman yhteenvedo.

Jos esitettyä alkuperää olevalle vaikuttavalle aineelle on saatavissa sertifikaatti, jossa täsmennetään uudelleenanalysointijakso ja säilytysolosuhteet, kyseisestä alkuperää olevalle vaikuttavalle aineelle ei vaadita säilyvyyttä koskevaa sitoumusta.

2. Lopputuotteet

Hakijan on esitettävä kuvaus tutkimuksista, joiden avulla hakijan esittämät kestoajat, suositellut säilytysolosuhteet ja eritelmät kestoajan lopussa on määritetty.

On esitettävä suoritettujen säilyvyyttutkimukset, käytetyt tutkimussuunnitelmat, analyysimenetelmät ja niiden validointi sekä yksityiskohtaiset tulokset.

Jos lopputuote on valmistettava käyttövalmiiksi tai laimennettava ennen sen antoa, on ilmoitettava käyttövalmiiksi valmistetun tai laimennetun tuotteen esitettyä kestoajaa ja eritelmää koskevat yksityiskohtaiset tiedot asiaankuuluvilla säilyvyytiedoilla perusteltuina.

Tarvittaessa on esitettävä moniannospakkauksen säilyvyytiedot, joilla perustellaan tuotteen kestoajaa ensimmäisen käytön jälkeen, ja käytön aikainen eritelmä on määritettävä.

Jos lopputuote voi tuottaa hajoamistuotteita, on hakijan ilmoitettava niistä sekä niiden tunnistamis- ja analyysimenetelmät.

Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan esitetty kestoajaa ja, jos aiheellista, käytön aikainen kestoajaa suositelluissa säilytysolosuhteissa, lopputuotteen eritelmät kestoajan lopussa ja, jos aiheellista, lopputuotteen käytön aikainen kestoajaa näissä suositelluissa säilytysolosuhteissa.

Yksittäisten hajoamistuotteiden ja niiden kokonaismäärän hyväksyttävä enimmäismäärä kestoajan lopussa on ilmoitettava.

Tutkimus tuotteen ja säilytysastian välisestä vuorovaikutuksesta on toimitettava aina, kun tällaisen vuorovaikutuksen riski katsotaan mahdolliseksi, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat ruiskeena käytettävät valmisteet.

On toimitettava säilyvyyttä koskeva sitoumus ja tutkimussuunnitelman yhteenvedo.

G. MUUT TIEDOT

Eläinlääkkeen laatua koskevat tiedot, jotka eivät sisälly edellisiin jaksoihin, voidaan sisällyttää hakemusaineistoon.

Esisekoitteista (lääkerehuihin lisättäväksi tarkoitetut tuotteet) on annettava tiedot lisättävistä määristä, lisäämisohjeista, homogeenisuudesta rehussa, yhteensopivuudesta tai soveltuvista rehuista, säilyvyydestä rehussa ja esitetystä kestoajasta rehussa. Näitä esisekoitteita käyttämällä käyttöohjeiden mukaisesti valmistetuista lääkerehuista on toimitettava eritelmä.

3 OSA: TURVALLISUUS- JA JÄÄMÄTUTKIMUKSET

Myyntilupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan toisen ja neljännen luetelmakohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on esitettävä jäljempänä vahvistettujen vaatimusten mukaisesti.

A. Turvallisuustutkimukset

I LUKU: KOKEIDEN SUORITTAMINEN

Turvallisuutta koskevilla asiakirjoilla on ilmoitettava:

- a) eläinlääkkeen mahdollinen toksisuus ja mahdolliset vaaralliset tai epäsuotuisat vaikutukset, joita voi esiintyä eläimissä esitetyissä käyttöolosuhteissa; ne on arvioitava suhteessa asianomaisen patologisen tilan vakavuuteen;
- b) lääkityistä eläimistä saaduissa elintarvikkeissa olevien eläinlääke- tai ainejäämien mahdolliset haittavaikutukset ihmiselle ja vaikeudet, joita jäämät aiheuttavat elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa;
- c) mahdolliset riskit, jotka voivat seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle;
- d) eläinlääkkeen käytöstä ympäristölle mahdollisesti aiheutuvat riskit.

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

Joissakin tapauksissa voi olla tarpeellista tutkia, onko emoyhdisteen metaboliiteissa huolestuttavia jäämiä.

Ensimmäistä kertaa lääkealalla käytettävää apuainetta on käsiteltävä kuten vaikuttavaa ainetta.

1. Tuotteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistetiedot

- kansainvälinen yleisnimi (INN),
- International Union of Pure and Applied Chemistry (IUPAC) -nimi,
- Chemical Abstracts Service (CAS) -numero,
- terapeuttinen, farmakologinen ja kemiallinen luokittelu,

- synonyymit ja lyhenteet,
- rakennekaava,
- molekyylikaava,
- molekyylimassa,
- epäpuhtausaste,
- epäpuhtauksien laadullinen ja määrällinen koostumus,
- fysikaalisten ominaisuuksien kuvaus,
- sulamispiste,
- kiehumispiste,
- höyrynpaine,
- liukenevuus veteen ja orgaanisiin liuottimiin ilmoitettuna g/l ja maininta lämpötilasta,
- tiheys,
- refraktio-, rotaatio- ym. spektrit,
- tuotteen formulaatio.

2. Farmakologia

Farmakologiset tutkimukset ovat olennaisen tärkeitä selvitettäessä mekanismeja, joilla eläinlääke aikaansaa terapeuttiset vaikutuksensa, ja siksi koe- ja kohde-eläinlajeilla suoritettavat farmakologiset tutkimukset on sisällytettävä 4 osaan.

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

Tämän vuoksi ennen turvallisuutta koskevia asiakirjoja on aina ensin esitettävä koe-eläimillä suoritettujen farmakologisten tutkimusten yksityiskohtaiset tiedot ja kaikki merkitykselliset havainnot, jotka on tehty kohde-eläimellä suoritettujen kliinisten tutkimusten aikana.

2.1 Farmakodynamiikka

Vaikuttavien aineiden vaikutusmekanismeja koskevat tiedot on toimitettava, samoin kuin tiedot primaarisista ja sekundaarisista farmakodynaamisista vaikutuksista. Nämä tiedot voivat auttaa ymmärtämään eläinkokeissa esiintyviä haittavaikutuksia.

2.2 Farmakokinetiikka

Vaikuttavan aineen ja sen metaboliittien vaiheista toksikologisissa tutkimuksissa käytetyissä lajeissa on toimitettava tiedot, jotka kattavat imeytymisen, jakautumisen, metabolisoitumisen ja erittymisen. Sopivan altistuksen määrittämiseksi tietojen on liityttävä farmakologisissa ja toksikologisissa tutkimuksissa havaittuihin annosvaikutussuhteisiin. Kohdelajeja koskevilla tutkimuksissa saatujen farmakokineettisten tietojen vertailu (4 osa, I luku, A.2 jakso) on sisällytettävä 4 osaan, jotta voidaan määrittää toksisuutta kohdelajeille koskevilla toksikologisissa tutkimuksissa saatujen tulosten merkityksellisyys.

3. Toksikologia

Toksikologiaa koskevien asiakirjojen on oltava yleistä lähestymistapaa testaukseen koskevien viraston julkaisemien ohjeiden ja erityistutkimuksista annettujen ohjeiden mukaiset. Ohjeisiin sisältyvät:

- 1) peruskokeet, jotka vaaditaan kaikilta uusilta eläinlääkkeiltä, joita on tarkoitus antaa elintarvikkeiden tuotantoon käytettäville eläimille, jotta voidaan arvioida ihmisten kulutukseen tarkoitettujen elintarvikkeiden sisältämien jäämien turvallisuutta;
- 2) lisäkokeet, joita voidaan vaatia erityisten toksikologisten, esimerkiksi vaikuttavien aineiden rakenteeseen, luokkaan ja vaikutustapaan liittyvien huolenaiheiden perusteella;
- 3) erityiskokeet, jotka voivat auttaa perus- tai lisäkokeista saatujen tietojen tulkinassa.

Tutkimukset on suoritettava aktiivisilla aineilla, ei formuloidulla tuotteella. Jos vaaditaan formuloidulla tuotteella tehtyjä tutkimuksia, tämä täsmennetään jäljempänä.

3.1 Kerta-annon toksisuus

Kerta-annon toksisuutta voidaan käyttää ennakoimaan:

- akuutin yliannostuksen mahdollisia vaikutuksia kohdelajeissa,
- ihmisille vahingossa tapahtuneen annon mahdollisia vaikutuksia,
- annoksia, joita voidaan käyttää toistetun annon toksisuustutkimuksissa.

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

Suoritettavat tutkimukset valitaan tarkoituksena saada tietoja käyttäjien turvallisuudesta, esimerkiksi jos voidaan olettaa, että käyttäjä altistuu merkittävästi eläinlääkkeelle sisäänhengityksen tai ihokontaktin kautta, on nämä altistumisreitit tutkittava.

3.2 Toistetun annon toksisuus

Toistetun annon toksisuuskokeen tarkoitus on osoittaa mahdolliset fysiologiset ja/tai anatomis-patologiset muutokset, jotka tutkittavana olevien vaikuttavien aineiden yhdistelmän toistettu anto aiheuttaa, ja määrittää, miten nämä muutokset liittyvät annokseen.

Kun kyseessä ovat farmakologisesti vaikuttavat aineet tai eläinlääkkeet, jotka on tarkoitettu ainoastaan eläimille, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen, on yhdellä koe-eläinlajilla suoritettu toistetun annon toksisuustutkimus yleensä riittävä. Tämä tutkimus voidaan korvata kohde-eläimellä suoritettavalla tutkimuksella. Annosväli ja antoreitti sekä tutkimuksen kesto on valittava siten, että esitetyt kliinisen käytön olosuhteet otetaan huomioon. Tutkijan on perusteltava tutkimusten laajuus ja kesto sekä valitut annokset.

Kun kyseessä ovat aineet tai eläinlääkkeet, jotka on tarkoitettu elintarvikkeiden tuottamiseen käytettäville eläimille, toistetun annon (90 päivää) toksisuuskoe on suoritettava yhdellä jyrjäjalajilla ja yhdellä muulla lajilla, jotta voidaan tunnistaa kohde-elimet ja toksikologiset tutkittavat ominaisuudet sekä tunnistaa soveltuvat lajit ja annostasot, joita voidaan tarvittaessa käyttää kroonisen toksisuuden kokeissa.

Tutkijan on perusteltava lajivalintansa ottaen huomioon käytävissä olevat tiedot tuotteen metaboliisitoimisesta eläinten ja ihmisten elimistössä. Tutkittava aine on annettava suun kautta. Tutkijan on ilmoitettava ja perusteltava selkeästi antotapa, annosväli sekä kokeiden kesto.

Enimmäisannos on tavallisesti valittava siten, että haitalliset vaikutukset tulevat esiin. Alin annostaso ei saa aiheuttaa mitään merkkejä toksisuudesta.

Toksisten vaikutusten arvioinnin on perustuttava havaintoihin käyttäytymisestä, kasvusta, hematologiasta ja erityisesti erityselimiin liittyvistä fysiologisista kokeista sekä ruumiinavauskertomuksiin ja niihin liittyviin histologisiin tutkimuksiin. Jokaisen tutkimussarjan tyyppin ja laajuuden valinta riippuu käytetyistä eläinlajeista ja sen hetkisestä tieteellisestä tietämyksestä.

Tämän direktiivin säännösten mukaisesti tutkittujen tunnettujen aineiden uusien yhdistelmien osalta tutkija voi sopivasti muuttaa toistetun annon tutkimuksia toimittamalla perustelunsa tällaisille muutoksille, paitsi jos akuutit ja subakuutit toksisuustutkimukset ovat osoittaneet toksisten vaikutusten voimistumista tai uusia toksisia vaikutuksia.

3.3 Kohde-eläinten sietokyky

On esitettävä tiivistelmä mahdollisista huonon siedettävyyden merkeistä, jotka on havaittu kohdelajeissa yleensä lopullisella formulaatiolla 4 osan I luvun B jakson vaatimusten mukaisesti suoritettujen tutkimusten aikana. Suoritetut tutkimukset, annokset, joilla huono siedettävyyttä esiintyi, ja asianomaiset lajit ja rodut on ilmoitettava. Yksityiskohtaiset tiedot kaikista odottamattomista fysiologisista muutoksista on myös toimitettava. Täydelliset raportit näistä tutkimuksista on sisällytettävä 4 osaan.

3.4 Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

3.4.1 Tutkimukset vaikutuksista lisääntymiseen

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

Kun kysymyksessä ovat vaikuttavat aineet tai eläinlääkkeet, jotka on tarkoitettu elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävälle eläimille, on tutkimus vaikutuksista lisääntymiseen suoritettava usealle sukupolvelle, ja se on oltava suunniteltu siten, että kaikki vaikutukset nisäkkäiden lisääntymiseen havaitaan. Niitä ovat vaikutukset urosten ja naaraiden hedelmällisyyteen, paritteluun, hedelmöitykseen, alkion kiinnittymiseen, kykyyn pitää tiineys yllä laskettuun aikaan asti, poikimiseen, maidoneritykseen, henkiinjäämiseen, jälkeläisten kasvuun ja kehitykseen syntymästä vieroitukseen, sukukypsyyteen ja jälkeläisten omaan lisääntymiskykyyn täyskasvaisina. Ainakin kolme annostasoa on käytettävä. Enimmäisannos on valittava siten, että se tuo esiin haitalliset vaikutukset. Alin annostaso ei saa aiheuttaa mitään merkkejä toksisuudesta.

3.4.2 Kehitystoksisuustutkimus

Kun kysymyksessä ovat vaikuttavat aineet tai eläinlääkkeet, jotka on tarkoitettu elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävälle eläimille, on suoritettava kehitystoksisuutta koskevat kokeet. Kokeet on suunniteltava siten, että niissä havaitaan kaikki haittavaikutukset kantavaan naaraseen ja alkion ja sikiön kehitykseen, jotka johtuvat siitä, että naaras on altistunut alkion kiinnittymisen, kantoajan ja ennustettua poikimispäivää edeltävän päivän välisenä aikana. Tällaisia haittavaikutuksia ovat lisääntynyt toksisuus verrattuna muissa kuin tiineissä naaraissa havaittuun toksisuuteen, alkio- ja sikiökuolemat, sikiön muuttunut kasvu ja sikiön rakennemuutokset. Kehitystoksisuuskoetta rotilla on tehtävä. Kokeen tulosten mukaan voi olla tarpeen suorittaa tutkimus toisella lajilla annettujen ohjeiden mukaisesti.

Kun kyseessä ovat farmakologisesti vaikuttavat aineet tai eläinlääkkeet, joita ei ole tarkoitettu käytettäväksi elintarvikkeita tuottavilla eläimillä, on suoritettava kehitystoksisuustutkimus vähintään yhdellä lajilla, joka voi olla kohdelaji, jos tuote on tarkoitettu käytettäväksi naarailla, joita saatetaan käyttää siitoseläiminä. Jos eläinlääkkeen käyttö saattaa johtaa käyttäjien merkittävään altistumiseen, tavanomaiset kehitystoksisuuskoeket on kuitenkin suoritettava.

3.5 Genotoksisuus

Genotoksisen potentiaalnin tutkimisen tarkoituksena on osoittaa ne muutokset, jotka aine voi aiheuttaa solujen perintöaineiksessa. Kaikki aineet, jotka on tarkoitettu käytettäväksi ensimmäistä kertaa eläinlääkkeissä, on arvioitava mahdollisten genotoksisien ominaisuuksien osalta.

Vaikuttavilla aineilla on yleensä suoritettava tavanomaiset *in vitro*- ja *in vivo*-genotoksisuuskoeket annettujen ohjeiden mukaisesti. Joissakin tapauksissa voi myös olla tarpeen tutkia yksi tai useampia metaboliitteja, jotka esiintyvät jääminä elintarvikkeissa.

3.6 Karsinogeenisuus

Päätös karsinogeenisuuden tutkimisen tarpeellisuudesta tehdään genotoksisuuskokeiden tulosten, rakenne-aktiivisuussuhteen ja systeemisten toksisuuskokeiden löydösten perusteella, jotka saattavat olla merkittäviä neoplastisten leesiodien kannalta pitkän aikavälin tutkimuksissa.

Toksisuuden mekanismin tunnettu lajikohtaisuus on otettava huomioon samoin kuin erot koe-eläinlajien, kohde-eläinlajien ja ihmisten aineenvaihdunnan välillä.

Jos karsinogeenisuuden tutkiminen on tarpeen, yleensä vaaditaan kahden vuoden rottatutkimus ja 18 kuukauden hiiritutkimus. Asianmukaisin tieteellisin perustein karsinogeenisuustutkimukset voidaan suorittaa yhdellä jyrsijälajilla, mieluiten rotalla.

3.7 Poikkeukset

Jos eläinlääke on tarkoitettu paikallisesti käytettäväksi, on systeeminen imeytyminen tutkittava kohde-eläinlajilla. Jos systeeminen imeytyminen on merkityksetöntä, voidaan toistetun annon toksisuutta, lisääntymistoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevat kokeet jättää suorittamatta, paitsi jos

- vahvistetuissa aiotuissa käyttöolosuhteissa on odotettavissa, että eläinlääke annostellaan suun kautta, tai
- vahvistetuissa aiotuissa käyttöolosuhteissa on odotettavissa, että käyttäjä altistuu eläinlääkkeelle muulla tavalla kuin ihon kautta, tai
- vaikuttava aine tai metaboliitit voivat joutua lääkitystä eläimistä saatuihin elintarvikkeisiin.

4. Muut vaatimukset

4.1 Eriytystutkimukset

Tiettyjen aineryhmien osalta tai jos eläimillä tehdyissä toistetun annon tutkimuksissa havaittuihin vaikutuksiin kuuluu muutoksia, jotka viittaavat esimerkiksi immunotoksisuuteen, neurotoksisuuteen tai hormonaalisiin häiriöihin, edellytetään lisäkokeita, esimerkiksi herkistymistutkimuksia tai viivästyneen neurotoksisuuden tutkimuksia. Tuotteen luonteen mukaan voi olla tarpeen suorittaa lisätutkimuksia toksisen vaikutuksen tai ärsytysvaaran taustalla olevan mekanismin arvioimiseksi. Tällaiset tutkimukset suoritetaan tavallisesti lopullisella formulaatiolla.

Tieteellinen tietämys ja annetut ohjeet on otettava huomioon suunniteltaessa tällaisia tutkimuksia ja arvioitaessa niiden tuloksia.

4.2 Jäämien mikrobiologiset ominaisuudet

4.2.1 Mahdolliset vaikutukset ihmisen suolistoflooraan

Antimikrobisten yhdisteiden jäämien ihmisten suolistoflooralle aiheuttama mahdollinen mikrobiologinen riski on tutkittava annettujen ohjeiden mukaisesti.

4.2.2 Mahdolliset vaikutukset elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin

Tietyissä tapauksissa voi olla tarpeen suorittaa tutkimuksia sen määrittämiseksi, häiritsevätkö aktiiviset mikrobiologiset jäämät elintarvikkeiden teollisen jalostuksen teknologisia prosesseja.

4.3 Havainnot ihmisissä

On toimitettava tiedot, joista käy ilmi, käytetäänkö eläinlääkkeen farmakologisesti vaikuttavia aineita lääkkeinä ihmisten hoidossa. Jos näin on, on ilmoitettava kaikki ihmisissä havaitut vaikutukset (myös haittavaikutukset) ja niiden syyt siinä määrin kuin ne voivat olla tärkeitä eläinlääkkeen turvallisuuden arvioinnille, ja tarvittaessa on toimitettava julkaistujen tutkimusten tulokset. Jos eläinlääkkeen sisältämiä aineosia ei käytetä tai ei enää käytetä lääkkeinä ihmisten hoidossa, on syyt tähän ilmoitettava.

4.4 Resistenssin kehittyminen

Tiedot ihmisen terveyden kannalta merkittävien resistenttien bakteerien mahdollisesta syntyisestä on toimitettava eläinlääkkeistä. Tällaisen resistenssin kehittymismekanismi on erityisen tärkeä. Tarvittaessa on esitettävä toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiotuun käyttöön liittyvän resistenssin kehittymistä.

Tuotteen kliinisen käytön kannalta merkittävä resistenssi on käsiteltävä 4 osan mukaisesti. Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus 4 osassa esitettyihin tietoihin.

5. Käyttäjien turvallisuus

Tässä osassa on käsiteltävä edellisissä jaksoissa havaittuja vaikutuksia, jotka liittyvät siihen, millä tavalla ja missä määrin ihmiset altistuvat tuotteelle. Tavoitteena on suunnitella tarkoituksenmukaiset käyttäjille tarkoitetut varoitukset ja muita riskinhallintatoimenpiteitä.

6. Ympäristöriskien arviointi

6.1 Sellaisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi, jotka eivät sisällä geneettisesti muunnettuja organismeja tai koostu niistä

Ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on arvioida mahdolliset epäsuotuisat vaikutukset, joita eläinlääkkeen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja tunnistaa tällaisten vaikutusten riski. Arvioinnilla pyritään myös määrittämään varotoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeen tämän riskin pienentämiseksi.

Arviointi on tavallisesti kaksivaiheinen. Ensimmäinen vaihe on aina toteutettava. Arviointia koskevat yksityiskohtaiset tiedot on toimitettava hyväksytyjen ohjeiden mukaisesti. Tiedoissa on ilmoitettava, miten ympäristö mahdollisesti altistuu tuotteelle, ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat seikat:

- kohde-eläinlajit ja esitetty käyttötapa,
- antotapa ja erityisesti se, kuinka paljon tuotetta todennäköisesti pääsee suoraan ekosysteemeihin,
- mahdollisuus, että lääkityt eläimet erittävät ympäristöön tuotetta, sen vaikuttavia aineita tai niiden metaboliitteja; niiden pysyvyys eritteissä,
- käyttämättömien eläinlääkkeiden tai jätteiden hävittäminen.

Toisessa vaiheessa suoritetaan annettujen ohjeiden mukaisesti lisätutkimuksia tuotteen käyttäytymisestä ja vaikutuksista tietyissä ekosysteemeissä. On otettava huomioon missä määrin ympäristö altistuu tuotteelle sekä tiedot, jotka koskevat asianomaisten aineiden fysikaalisia tai kemiallisia, farmakologisia ja/tai toksikologisia ominaisuuksia, mukaan luettuina metaboliitteja tunnistetun riskin tapauksessa, ja jotka on saatu tässä direktiivissä vaadittujen muiden kokeiden ja tutkimusten aikana.

6.2 Geneettisesti muunnettuja organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi

Geneettisesti muunnettuja organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden tapauksessa hakemukseen on liitettävä direktiivin 2001/82/EY 2 artiklassa ja C osassa vaaditut asiakirjat.

II LUKU: TIETOJEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN

Turvallisuuskokeita koskevan hakemusaineiston sisällettävä seuraavat tiedot:

- kaikkien hakemusaineiston sisältämien tutkimusten hakemisto,

- lausunto, jossa vahvistetaan, että hakemusaineisto sisältää kaikki hakemuksen jättämishetkellä hakijan tiedossa olleet sekä myönteiset että kielteiset tiedot,
- perustelut jonkin tutkimuksen poisjättämiselle,
- selitys vaihtoehtoisen tutkimuksen mukaan ottamiselle,
- sen tarkastelu, mitä merkitystä yleiselle riskinarvioinnille voi olla tutkimuksilla, jotka on suoritettu aikaisemmin kuin direktiivin 2004/10/EY mukaisen hyvän laboratorioskäytännön mukaisesti suoritettut tutkimukset.

Jokaisen tutkimusraportin on sisällettävä:

- jäljennös tutkimussuunnitelmasta,
- tarvittaessa lausunto siitä, että on noudatettu hyvää laboratorioskäytäntöä,
- kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja aineksista,
- testausjärjestelmän kuvaus ja perustelut,
- riittävän yksityiskohtainen kuvaus saaduista tuloksista, jotta tulosten kriittinen arviointi on mahdollista tutkimuksen tekijän tulkinnasta riippumatta,
- tarvittaessa tulosten tilastollinen analyysi,
- tulosten tarkastelu ja kommentit vaikutuksia aiheuttavan ja aiheuttamattoman annoksen suuruudesta sekä kaikki epätavalliset havainnot,
- yksityiskohtainen kuvaus ja perusteellinen arviointi vaikuttavan aineen turvallisuutta koskevan tutkimuksen tuloksista ja niiden merkityksestä jäämien ihmisille mahdollisesti aiheuttamien vaarojen arvioinnille.

B. *Jäämien määrittäminen*

I LUKU: KOKEIDEN SUORITTAMINEN

1. Johdanto

Tässä liitteessä sovelletaan neuvoston asetuksen (EY) N:o 2377/90⁽¹⁾ määritelmiä.

Lääkityistä eläimistä peräisin olevissa syötävissä kudoksissa tai munissa, maidossa ja hunajassa olevien jäämien poistumista tutkimalla on tarkoitus määrittää, missä olosuhteissa ja missä määrin jäämät pysyvät kyseisistä eläimistä tuotetuissa elintarvikkeissa. Tutkimusten avulla pystytään myös määrittämään varoaika.

Kun kyseessä ovat elintarvikkeiden tuotantoon käytettäville eläimille tarkoitetut eläinlääkkeet, on jäämiä koskevista asioista käytävä ilmi:

1. missä määrin ja kuinka pitkään eläinlääkkeen jäämät tai sen metaboliitit pysyvät lääkittyjen eläinten syötävissä kudoksissa tai lääkityistä eläimistä saadussa maidossa, munissa ja/tai hunajassa;
2. että sen estämiseksi, että lääkityistä eläimistä saatavat elintarvikkeet aiheuttavat riskin kuluttajien terveydelle tai vaikeuksia elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa, on mahdollista vahvistaa toteuttamiskelpoiset varoajat, joita voidaan noudattaa käytännön kasvatusoloissa;
3. että jäämien poistumista koskevassa tutkimuksessa käytetyt analyttiset menetelmät ovat riittävän validoidut, jotta ne antavat tarvittavan takuun siitä, että toimitetut jäämätiedot soveltuvat varoajan asettamisen perusteeksi.

⁽¹⁾ EYVL L 224, 18.8.1990, s. 1.

2. Aineenvaihdunta ja jäämäkinetiikka

2.1 Farmakokinetiikka (imeytyminen, jakaantuminen, metabolisoituminen, erittyminen)

Farmakokineettisten tietojen tiivistelmä on toimitettava ristiviittauksin 4 osan mukaisesti toimitettuihin kohde-eläinlajeilla suoritettuihin farmakokineettisiin tutkimuksiin. Täydellistä tutkimusraporttia ei tarvitse toimittaa.

Eläinlääkejäämien farmakokineettisten tutkimusten tarkoituksena on arvioida tuotteen imeytyminen, jakaantuminen, metabolisoituminen ja erittyminen kohde-eläinlajissa.

Lopullista tuotetta tai formulaatiota, jolla on biologisen hyväksikäytettävyyden osalta vastaavat ominaisuudet kuin lopputuotteella, on annettava kohde-eläinlajille suurimpana suositeltuna annoksena.

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

Eläinlääkkeen jakaantuminen kohde-eläimessä on esitettävä. Plasmaproteiineihin sitoutumisen taikka maitoon tai muniin kulkeutumisen sekä lipofiilisten yhdisteiden kertymisen mahdollisuutta on tarkasteltava.

Tuotteen erittymisreitit kohde-eläimestä on esitettävä. Pääasialliset metaboliitit on nimettävä ja luonnehdittava.

2.2 Jäämien poistuminen

Näiden tutkimusten tarkoituksena, jotka mittaavat jäämien poistumisnopeutta kohde-eläimestä lääkkeen viimeisen annon jälkeen, on mahdollistaa varoaikojen määrittäminen.

Jäämien määrät on määritettävä validoiduin analyttisin menetelmin riittävän useita kertoja sen jälkeen, kun koe-eläin on saanut viimeisen eläinlääkeannoksen. Tekniset menettelyt sekä käytettyjen menetelmien luotettavuus ja herkkyys on ilmoitettava.

3. Jäämien analyttinen tutkiminen

Jäämien poistumista koskevissa tutkimuksissa käytetyt analyttiset menetelmät ja niiden validointi on esitettävä yksityiskohtaisesti.

Seuraavat ominaisuudet on kuvattava:

- spesifisyys,
- tarkkuus,
- täsmällisyys,
- toteamisraja,
- määrittämisraja,
- käyttökelpoisuus ja sovellettavuus tavanomaisissa laboratorio-olosuhteissa,
- interferenssiherkkyys,
- esiintyvien jäämien säilyvyys.

Esitetyn analyyttisen menetelmän sopivuus on arvioitava hakemusaineiston jättämishetkellä vallitsevan tieteellisen ja teknisen tietämyksen perusteella.

Analyttinen menetelmä on esitettävä kansainvälisesti hyväksytyssä muodossa.

II LUKU: TIETOJEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN

1. Tuotteen tunnistetiedot

On toimitettava testauksessa käytettävien eläinlääkkeiden tunnistetiedot, joihin sisältyvät:

- koostumus,
- asianomaisilla erillä tehtyjen fysikaalisten ja kemiallisten (voimakkuus ja puhtaus) kokeiden tulokset,
- erän tunniste,
- suhde lopputuotteeseen,
- spesifinen aktiivisuus ja radioleimattujen aineiden isotooppinen puhtaus,
- leimattujen atomien asema molekyylissä.

Jäämiä koskevan hakemusaineiston on sisällettävä:

- kaikkien hakemusaineiston sisältämien tutkimusten hakemisto,
- lausunto, jossa vahvistetaan, että hakemusaineisto sisältää kaikki hakemuksen jättämishetkellä hakijan tiedossa olleet sekä myönteiset että kielteiset tiedot,
- perustelut jonkin tutkimuksen poisjättämiselle,
- selitys vaihtoehtoisen tutkimuksen mukaan ottamiselle,
- sen tarkastelu, mitä merkitystä yleiselle riskinarvioinnille voi olla tutkimuksilla, jotka on suoritettu aikaisemmin kuin hyvän laboratoriokäytännön mukaisesti suoritettut tutkimukset,
- ehdotettu varoaika.

Jokaisen tutkimusraportin on sisällettävä:

- jäljennös tutkimussuunnitelmasta,
- tarvittaessa lausunto siitä, että on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä,
- kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja aineksista,
- riittävän yksityiskohtainen kuvaus saaduista tuloksista, jotta tulosten kriittinen arviointi on mahdollista tutkimuksen tekijän tulkinnasta riippumatta,
- tarvittaessa tulosten tilastollinen analyysi,
- tulosten tarkastelu,
- saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu ja ehdotukset tarpeelliseksi varoajoiksi, joilla varmistetaan, että lääkitystä eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ei ole kuluttajille mahdollisesti vaarallisia jäämiä.

4 OSA: PREKLIINISET JA KLIINISET TUTKIMUKSET

Myyntilupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan kolmannen luetelmakohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on esitettävä jäljempänä olevien vaatimusten mukaisesti.

I LUKU: PREKLIINISET VAATIMUKSET

Prekliinisiä tutkimuksia edellytetään tuotteen farmakologisen vaikutuksen ja siedettävyyden osoittamiseksi.

A. Farmakologia

A.1 Farmakodynamiikka

Eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden farmakodynaamiset vaikutukset on kuvattava.

Ensinnäkin on kuvattava riittävällä tavalla vaikutusmekanismi ja farmakologiset vaikutukset, joihin eläinlääkkeen suositeltu käyttö käytännössä perustuu. Tulokset on esitettävä määrällisinä (käyttämällä esimerkiksi annosvaikutus- ja aikavaikutuskuvaajia) ja, aina kun mahdollista, vaikutukseltaan tunnettuun aineeseen vertaamalla. Jos vaikuttavalla aineella ilmoitetaan olevan suurempi terapeuttinen teho, on ero osoitettava, ja sen on oltava tilastollisesti merkittävä.

Toiseksi on toimitettava vaikuttavan aineen yleinen farmakologinen arviointi, jossa on erityisesti mainittava sekundaaristen farmakologisten vaikutusten mahdollisuus. Yleisesti ottaen on tutkittava vaikutukset tärkeimpiin elintoimintoihin.

Tuotteen muiden ominaisuuksien (kuten antoreitti tai formulaatio) kaikki vaikutukset vaikuttavan aineen farmakologisiin vaikutuksiin on tutkittava.

Tutkimusten perusteellisuutta on lisättävä sitä mukaa, kun suositeltu annos lähestyy annosta, jolla todennäköisesti on haittavaikutuksia.

Kokeelliset tekniikat, jolleivät ne ole tavanomaisia, on esitettävä niin yksityiskohtaisesti, että niiden toistaminen on mahdollista, ja tutkijan on osoitettava niiden validiteetti. Kokeelliset tulokset on ilmaistava selkeästi, ja tietyyntyyppisten kokeiden osalta niiden tilastollinen merkitsevyys on mainittava.

Jollei muulle menettelylle ole hyviä perusteita, aineen toistuvasta annosta johtuvat vasteiden määrälliset muutokset on tutkittava.

Kiinteiden yhdistelmä lääkkeiden tutkimiseen voivat antaa aihetta joko farmakologiset perusteet tai kliiniset käyttöaiheet. Ensimmäisessä tapauksessa farmakodynaamisen ja/tai farmakokineettisen tutkimuksen on osoitettava ne yhteisvaikutukset, jotka saattaisivat tehdä yhdistelmä lääkkeen käytön kliinisessä käytössä suositeltavaksi. Jälkimmäisessä tapauksessa, jos yhdistelmä lääkkeelle etsitään tieteellistä perustelua kliinisten kokeiden kautta, tutkimuksessa on määritettävä, voidaanko yhdistelmä lääkkeen odotetut vaikutukset osoittaa eläimissä, ja ainakin on arvioitava mahdollisten haittavaikutusten merkitys. Jos yhdistelmään sisältyy uusi vaikuttava aine, on sen oltava perusteellisesti tutkittu jo aiemmin.

A.2 Resistenssin kehittyminen

Tarvittaessa eläinlääkkeistä on toimitettava tiedot kliinisesti merkittävien resistenttien organismien mahdollisesta syntymisestä. Tällaisen resistenssin kehittymismekanismi on erityisen tärkeä. Hakijan on esitettävä toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun käyttöön liittyvän resistenssin kehittymistä.

Tarvittaessa on tehtävä ristiviittaus 3 osassa esitettyihin tietoihin.

A.3 Farmakokinetiikka

Uutta vaikuttavaa ainetta koskevat farmakokineettiset perustiedot vaaditaan eläinlääkkeen kliinisen turvallisuuden ja tehon arviointia varten.

Farmakokineettisten tutkimusten tavoitteet kohde-eläinlajeilla voidaan jakaa kolmeen pääalueeseen:

- i) kuvaileva farmakokinetiikka, jonka perusteella arvioidaan perusparametrit;
- ii) näiden parametrien käyttö anto-ohjelman, plasmaan ja kudoksiin kertymisen sekä farmakologisten, terapeuttisten tai toksisten vaikutusten välisten suhteiden tutkimisessa;
- iii) tarvittaessa eri kohde-eläinlajien kinetiikan vertailu ja mahdollisten lajien välisten sellaisten erojen tutkiminen, joilla on vaikutusta eläinlääkkeen turvallisuuteen ja tehoon kohde-eläimillä.

Farmakokineettisiä tutkimuksia kohde-eläinlajeilla tarvitaan yleensä täydentämään farmakodynaamisia tutkimuksia toimivan anto-ohjelman (antoreitti ja -paikka, annos, annosväli, antokerrat jne.) laatimisen tueksi. Farmakokineettisiä lisätutkimuksia voidaan tarvita anto-ohjelman laatimisessa tiettyjen populaatiomuuttujien mukaisesti.

Jos farmakokineettisiä tutkimuksia on toimitettu 3 osan mukaisesti, niihin voidaan tehdä ristiviittaus.

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

Tarkoituksenmukaiset biologista hyväksikäytettävyyttä koskevat tutkimukset on suoritettava biologisen samanarvoisuuden osoittamiseksi, kun

— uudelleen formuloitua eläinlääkettä verrataan olemassa olevaan,

— uutta antotapaa tai -reittiä verrataan jo vakiintuneeseen.

B. Kohde-eläinlajien sietokyky

Eläinlääkkeen paikallinen ja systeeminen siedettävyyttä tutkitaan kohde-eläinlajeilla. Tutkimusten tarkoitus on kuvata huonon siedettävyyden merkit ja vahvistaa riittävä turvamarginaali suositeltuja antotapoja käyttämällä. Tämä voidaan saavuttaa nostamalla terapeuttista annosta ja/tai pidentämällä hoidon kestoa. Tutkimusraportin on sisällettävä yksityiskohtaiset tiedot kaikista odotetuista farmakologisista vaikutuksista ja haittavaikutuksista.

II LUKU: KLIINISET VAATIMUKSET

1. Yleiset periaatteet

Kliinisten tutkimusten tarkoituksena on osoittaa tai varmentaa eläinlääkkeen terapeuttinen vaikutus, kun se on annettu esitetyn anto-ohjelman mukaisesti ja esitettyä antoreittiä, määritellä sen käyttöaiheet ja vasta-aiheet lajin, iän, rodun ja sukupuolen mukaan, sen käyttöohjeet sekä sen mahdolliset haittavaikutukset.

Kokeelliset tiedot on vahvistettava tavanomaisissa kenttäolosuhteissa hankituilla tiedoilla.

Jollei muu ole perusteltua, on kliiniset kokeet suoritettava vertailueläimillä (vertailevat kliiniset kokeet). Saatua tehoa koskevia tuloksia olisi verrattava sellaisella kohde-eläinlajilla saatuihin tuloksiin, joka on saanut jotakin toista eläinlääkettä, jolle on yhteisössä myönnetty lupa samaan käyttöaiheeseen samalle kohde-eläinlajille, tai joka on saanut lumetta, tai joka ei ole saanut lääkitystä. Sekä myönteiset että kielteiset tulokset on raportoitava.

Jollei muu ole perusteltua, tutkimussuunnitelman laatimisessa ja kliinisten tutkimusten analysoinnissa ja arvioinnissa on käytettävä vakiintuneita tilastollisia periaatteita.

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

- 1) eläintuotteiden määrään;
- 2) eläintuotteiden laatuun (aistinvarainen, ravitsemuksellinen, hygieeninen ja teknologinen laatu);
- 3) ravitsemukselliseen arvoon ja kohde-eläinlajin kasvuun;
- 4) kohde-eläinlajin yleiseen terveydentilaan.

2. Kliinisten tutkimusten suorittaminen

Kaikki eläinlääketieteelliset kliiniset kokeet on suoritettava yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti.

Kliiniset kenttätutkimukset on suoritettava hyvän kliinisen käytännön vakiintuneiden periaatteiden mukaisesti, jollei muu ole perusteltua.

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

Jollei kenttätutkimusta suoriteta sokkokokeena, sovelletaan eläinlääkkeiden merkitsemistä koskevia 55, 56 ja 57 artiklan säännöksiä myös eläinlääketieteellisissä kliinisissä kenttätutkimuksissa käytettäväksi tarkoitettujen formulaatioiden merkitsemiseen. Kaikissa tapauksissa on maininnan 'Ainoastaan eläinlääketieteellisessä kliinisessä kenttätutkimuksessa käytettäväksi' oltava merkinnöissä selvästi ja pysyvästi.

III LUKU: TIEDOT JA ASIAKIRJAT

Tehoa koskeviin asiakirjoihin on sisällyttävä kaikki, eläinlääkkeen kannalta sekä myönteiset että kielteiset prekliinisiin ja kliinisiin tutkimuksiin liittyvät asiakirjat ja/tai tutkimusten tulokset, jotta tuotteen riskien ja hyötyjen suhde voidaan arvioida kokonaisvaltaisesti ja objektiivisesti.

1. Prekliinisten tutkimusten tulokset

Aina kun mahdollista, tiedoissa on esitettävä tulokset

- a) kokeista, jotka osoittavat farmakologiset vaikutukset;
- b) kokeista, jotka osoittavat terapeuttisen vaikutuksen perustana olevat farmakodynaamiset mekanismit;
- c) kokeista, jotka osoittavat pääasiallisen farmakokineettisen profiilin;
- d) kokeista, jotka osoittavat kohde-eläimen turvallisuuden;
- e) kokeista, joilla tutkitaan resistenssiä.

Kaikista kokeen aikana ilmaantuvista odottamattomista tuloksista on annettava yksityiskohtainen kuvaus.

Lisäksi kaikista prekliinisistä tutkimuksista on ilmoitettava seuraavat tiedot:

- a) yhteenveto;
- b) yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa selostetaan käytetyt menetelmät, laitteet ja ainekset, eläinten laji, ikä, paino, sukupuoli, rotu tai kanta ja tunnisteet sekä annostelu, antoreitti ja -ohjelma;

- c) tarvittaessa tulosten tilastollinen analyysi;
- d) saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät eläinlääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

Jos joku näistä tiedoista jätetään kokonaan tai osittain pois, tämä on perusteltava.

2. Kliinisten tutkimusten tulokset

Jokaisen tutkijan on toimitettava kaikki tiedot yksilökohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on yksilökohtainen lääkintä, ja ryhmäkohtaisilla seurantalomakkeilla, jos kyseessä on ryhmäkohtainen lääkintä.

Toimitettavien tietojen on oltava seuraavassa muodossa:

- a) vastuullisen tutkijan nimi, osoite, tehtävä ja pätevyys;
- b) hoidon tapahtumapaikka ja -aika; eläinten omistajan nimi ja osoite;
- c) yksityiskohtainen kliinisen tutkimuksen raportti, jossa selostetaan käytetyt menetelmät, mukaan lukien satunnaistamis- ja sokkokeet, antoreitti, anto-ohjelma, annos, koe-eläinten tunnisteen, laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli ja fysiologinen tila;
- d) eläinten kasvatus- ja ruokintatapa, rehun koostumus ja mahdollisten rehun lisäaineiden tyypit ja määrät;
- e) sairauskertomus (mahdollisimman täydellisenä), myös mahdollisten kokeen keskeyttävien sairauksien esiintyminen ja kulku;
- f) diagnoosi ja sen tekotapa;
- g) kliiniset oireet, jos mahdollista tavanomaisten arviointiperusteiden mukaisesti;
- h) kliinisessä tutkimuksessa käytetyn eläinlääkkeen formulaation täsmälliset tunnistetiedot sekä asianomaisilla erillä tehtyjen fysikaalisten ja kemiallisten kokeiden tulokset;
- i) eläinlääkkeen annostus, antotapa ja -reitti, annosväli, ja tarvittaessa annon aikana huomioitavat varotoimenpiteet (esimerkiksi ruiskeen antamisen kesto);
- j) hoidon ja sitä seuraavan havaintojakson kesto;
- k) yksityiskohtaiset tiedot muista eläinlääkkeistä, joita on annettu tutkimusjakson kuluessa, joko ennen tutkittavaa lääkettä tai yhtäaikaan sen kanssa, ja jälkimmäisessä tapauksessa yksityiskohtaiset tiedot kaikista todetuista yhteisvaikutuksista;
- l) kliinisten tutkimusten kaikki tulokset, joissa kuvataan yksityiskohtaisesti tulokset tehon kriteerin ja tutkimussuunnitelmassa täsmennettyjen tutkittavien ominaisuuksien perusteella, sekä tarvittaessa tilastollisten analyysien tulokset;
- m) kaikki tiedot havaituista odottamattomista haitallisista ja muista tapahtumista ja niiden johdosta toteutetuista toimenpiteistä; syy-seuraus-suhde on tutkittava mahdollisuuksien mukaan;
- n) tarvittaessa vaikutus eläinten suorituskykyyn;

- o) vaikutukset lääkitystä eläimistä saatujen elintarvikkeiden laatuun, erityisesti silloin, kun kyseessä ovat suorituskyvyn lisäämiseen tarkoitetut eläinlääkkeet;
- p) turvallisuutta ja tehoa koskevat päätelmät kussakin yksilökohtaisessa tapauksessa tai yhteenvetona antovälin tai muun soveltuvan muuttujan mukaan, jos kyseessä on ryhmäkohtainen lääkintä.

Yhden tai useamman a–p alakohdassa mainitun tiedon antamatta jättäminen on perusteltava.

Myyntiluvan haltijan on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että alkuperäiset asiakirjat, jotka muodostivat toimitettujen tietojen perustan, säilytetään vähintään viisi vuotta sen jälkeen, kun eläinlääkkeen myyntilupa on mennyt umpeen.

Kunkin kliinisen tutkimuksen osalta kliiniset havainnot on esitettävä tutkimusten ja niiden tulosten yleiskatsauksena, jossa on erityisesti mainittava:

- a) yksilö- tai ryhmäkohtaisesti lääkittyjen vertailu- ja koe-eläinten lukumäärä sekä jakauma lajin, rodun tai kannan, iän ja sukupuolen mukaan;
- b) niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet on keskeytetty ennenaikaisesti, ja keskeyttämisten syyt;
- c) vertailueläinten osalta tieto siitä,
- onko ne jätetty lääkitsemättä, vai
 - ovatko ne saaneet lumetta, vai
 - ovatko ne saaneet jotakin toista eläinlääkettä, jolle on yhteisössä myönnetty lupa samaan käyttöaiheeseen samalle kohde-eläinlajille, vai
 - ovatko ne saaneet tutkittavana olevaa samaa vaikuttavaa ainetta eri formulaationa tai eri reittiä;
- d) havaittujen haittavaikutusten esiintymistiheys;
- e) havainnot vaikutuksista eläinten suorituskykyyn, jos aiheellista;
- f) yksityiskohtaiset tiedot koe-eläimistä, joilla riski voi olla erityisen suuri niiden iän, kasvatus- tai ruokintatavan tai käyttötarkoituksen vuoksi, tai eläimistä, joiden fysiologinen tai patologinen tila edellyttää erityisharkintaa;
- g) tulosten tilastollinen arviointi.

Lopuksi tutkijan on tehtävä yleiset päätelmät eläinlääkkeen tehosta ja turvallisuudesta esitetyissä käyttöolosuhteissa ja ilmoitettava muut tiedot, jotka koskevat käyttöaiheita, vasta-aiheita, annostelua, hoidon keskimääräistä kestoja, sekä tarvittaessa muiden eläinlääkkeiden tai rehun lisäaineiden yhteydessä havaitut mahdolliset yhteisvaikutukset sekä muut erityiset varotoimenpiteet, joihin hoidon aikana on ryhdyttävä, sekä havaitut yliannostuksen kliiniset oireet.

Kiinteiden yhdistelmä lääkkeiden tapauksessa tutkijan on tehtävä päätelmät myös tuotteen turvallisuudesta ja tehosta verrattuna asianomaisten vaikuttavien aineiden antamiseen erikseen.

II OSASTO

IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

Seuraavia vaatimuksia sovelletaan immunologisiin eläinlääkkeisiin, lukuun ottamatta tietyillä lajeilla tai tiettyihin käyttöaiheisiin käytettäviksi tarkoitettuja lääkkeitä, kuten III osastossa ja asiaa koskevissa ohjeissa määritellään, sanotun kuitenkin rajoittamatta erityissäännöksiä, joita yhteisön lainsäädännössä on eläinsairauksien valvonnasta ja hävittämisestä.

1 OSA: YHTEENVETO ASIAKIRJOISTA

A. HALLINNOLLISET TIEDOT

Hakemuksen kohteena olevasta immunologisesta eläinlääkkeestä on ilmoitettava nimi, vaikuttavien aineiden nimet, biologinen aktiivisuus, voimakkuus tai tiitteri, lääkemuofo, tarvittaessa antoreitti ja -tapa sekä kuvaus lääkkeen myyntipakkauksesta, mukaan luettuina päällys, myyntipäällysmarkinnat ja pakkausseoste. Liuottimet voidaan pakata erikseen tai yhteen rokoteputlojen kanssa.

Hakemusaineistoon on sisällytettävä tiedot lopullisen rokotevalmisteen valmistamisessa tarvittavista liuottimista. Immunologista eläinlääkettä pidetään yhtenä tuotteena, vaikka vaadittaisiin enemmän kuin yksi liuotin, jotta voidaan valmistaa lopputuotteen eri valmistee, jotka voivat olla tarkoitettuja eri antoreittejä tai -tapoja varten.

On ilmoitettava hakijan nimi ja osoite sekä valmistajan, valmistuksen ja valvonnan eri vaiheisiin liittyvien paikkojen nimet ja osoitteet (mukaan lukien lopputuotteen valmistaja ja vaikuttavien aineiden valmistajat) sekä tarvittaessa maahantuojan nimi ja osoite.

Hakijan on ilmoitettava hakemuksensa tueksi toimittamiensa asiakirjaniteiden määrä ja nimet sekä mahdollisesti toimitettavat näytteet.

Hallinnollisiin tietoihin on liitettävä jäljennökset asiakirjasta, joka osoittaa, että valmistajalla on lupa valmistaa immunologista eläinlääkkeitä 44 artiklan mukaisesti. Lisäksi on toimitettava luettelo tuotantopaikalla käsitellyistä organismeista.

Hakijan on toimitettava luettelo maista, joissa lupa on myönnetty, ja luettelo maista, joissa hakemus on jätetty tai hylätty.

B. VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMARKINNAT JA PAKKAUSSEOSTE

Hakijan on esitettävä 14 artiklan mukainen valmisteyhteenveto.

Pakkauksen ja ulomman päällyksen ehdotettavat markinnat on toimitettava tämän direktiivin V osaston mukaisesti, samoin pakkausseoste, jos sellaista vaaditaan 61 artiklan nojalla. Hakijan on lisäksi toimitettava yksi tai useampi näyte tai vedos eläinlääkkeen myyntipakkauksesta vähintään yhdellä Euroopan unionin virallisella kielellä, Vedos voidaan toimittaa sähköisesti mustavalkoisena, jos toimivaltaiselta viranomaiselta on saatu tähän ennakkosuostumus.

C. YKSITYISKOHTAISET JA KRIITTISET YHTEENVEDOT

Jokainen 12 artiklan 3 kohdassa tarkoitettu yksityiskohtainen ja kriittinen yhteenveto on laadittava hakemuksen jättämishetken tieteellisen tietämyksen mukaan. Niiden on sisällettävä arvio myyntilupahakemuksen muodostavista erilaisista testeistä ja tutkimuksista, ja niissä on käsiteltävä kaikkia immunologisen eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioinnin kannalta merkittäviä tekijöitä. Niissä on esitettävä suoritettujen kokeiden ja tutkimusten yksityiskohtaiset tulokset sekä tarkat julkaisuviitteet.

Kaikista tärkeistä tiedoista on esitettävä yhteenveto yksityiskohtaisten ja kriittisten yhteenvetojen lisäyksessä, jos mahdollista taulukko- tai graafisessa muodossa. Yksityiskohtaisten ja kriittisten yhteenvetojen on sisällettävä tarkat ristiviittaukset pääasiakirja-aineiston sisältämiin tietoihin.

Yksityiskohtaiset ja kriittiset yhteenvedot on allekirjoitettava ja päivättävä, ja niihin on liitettävä tiedot tutkimuksen tekijän koulutuksesta ja ammatillisesta kokemuksesta. Tutkimuksen tekijän ammatillinen suhde hakijaan on ilmoitettava.

2 OSA: KEMIALLISET, FARMASEUTTISET JA BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET TIEDOT (LAATU)

Kaikkien analyysimenetelmien on noudatettava lähtöaineiden ja lopputuotteen laadun analysointia ja valvontaa koskevia kriteerejä, ja niiden on oltava validoituja. Validointitutkimusten tulokset on toimitettava. Kaikki erityislaitteet ja -välineet, joita saatetaan käyttää, on kuvattava riittävän tarkasti, ja mukaan voidaan liittää kaaviokuva. Laboratorioreagenssien kaavoja on tarvittaessa täydennettävä valmistusmenetelmällä.

Euroopan farmakopeaan tai jäsenvaltion farmakopeaan sisältyvien analyysimenetelmien osalta kuvaus voidaan korvata täsmällisellä viittauksella kyseiseen farmakopeaan.

Euroopan farmakopean mukaista kemiaan ja biologiaan liittyvää referenssiaineistoa on käytettävä, jos saatavilla. Jos muita vertailuvalmisteita ja viitestandardeja käytetään, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

A. AINEOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1. Laadullinen koostumus

Immunologisten eläinlääkkeiden kaikkien aineosien 'laadullisella koostumuksella' tarkoitetaan seuraavien nimitystä tai kuvausta:

- vaikuttavat aineet,
- adjuvanttien aineosat,
- apuaineiden aineosat, luonteesta tai käytetystä määrästä riippumatta, mukaan lukien säilytysaineet, stabilisaattorit, sakeutusaineet, emulgaattorit, väriaineet, mauste- ja aromiaineet ja merkintäaineet,
- eläimille annettavaksi tarkoitettujen lääkemuotojen sisältämät aineosat.

Näihin tietoihin on liitettävä kaikki tarvittavat tiedot säilytysastista, tarvittaessa sen sulkemistavasta ja lääkkeen mukana toimitettavista välineistä, joilla immunologista eläinlääkettä käytetään tai annostellaan. Jos välinettä ei toimiteta immunologisen eläinlääkkeen mukana, on toimitettava tarvittavat tiedot välineestä, jos se on tarpeen lääkkeen arviointia varten.

2. 'Tavanomaiset käsitteet'

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

- Euroopan farmakopeassa, jos tämä on mahdollista, tai jonkin jäsenvaltion kansallisessa farmakopeassa olevien aineosien osalta asianomaisen monografian päänimitystä, joka on pakollinen kaikille tällaisille aineille ja jonka yhteydessä esitetään viittaus asianomaiseen farmakopeaan,
- muiden tuotteiden osalta Maailman terveysjärjestön (WHO) suosittelemaa yleistä kansainvälistä nimeä, johon voi liittyä toinen yleisnimi, tai näiden puuttuessa tarkkaa tieteellistä nimeä; aineista, joilla ei ole yleistä kansainvälistä nimeä tai tarkkaa tieteellistä nimeä, on esitettävä selvitys niiden alkuperästä ja valmistustavasta täydennettynä tarvittaessa muilla asiaankuuluvilla yksityiskohdilla,
- väriaineiden osalta direktiivissä 78/25/ETY niille osoitettua E-tunnusta.

3. Määrällinen koostumus

Immunologisen eläinlääkkeen sisältämien vaikuttavien aineiden 'määrällisen koostumuksen' ilmoittamiseksi on aina mahdollisuuksien mukaan täsmennettävä organismien määrä, erityisen valkuaisaineen määrä, massa, kansainvälisten yksiköiden (IU) määrä tai biologisen aktiivisuuden yksiköiden määrä joko annos- tai tilavuusyksikköä kohden sekä adjuvantin ja apuaineiden kunkin aineosan massa tai tilavuus ottaen asianmukaisesti huomioon B jaksossa esitetyt tiedot.

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

Biologisen aktiivisuuden yksiköt, joista ei ole julkaistua tietoa, on ilmaistava siten, että ne antavat yksiselitteistä tietoa aineiden aktiivisuudesta, esimerkiksi mainitsemalla immunologinen vaikutus, johon annoksen määrittelymenetelmä perustuu.

4. Lääkekehitys

Koostumuksen, aineosien ja säilytysastian valinta on selostettava ja perusteltava tuotekehitystä koskevilla tieteellisellä tiedolla. Tuotteen yliannostus valmistuksessa on ilmoitettava perusteluineen.

B. VALMISTUSMENETELMÄN KUVAUS

Myyntilupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan d alakohdan mukaisesti liitettävä kuvaus valmistusmenetelmästä on laadittava siten, että se antaa riittävän kuvan suoritettujen toimien luonteesta.

Tätä varten kuvauksen on sisällettävä ainakin:

- valmistuksen eri vaiheet (myös antigeenin tuotanto ja puhdistusmenettelyt) niin, että voidaan arvioida valmistusmenetelmän toistettavuus ja lopputuotteeseen liittyvien haittavaikutusten, kuten mikrobiologisen kontaminaation, riski; tuotantoprosessin tärkeimpien vaiheiden validointi on osoitettava ja koko tuotantoprosessin validointi on osoitettava toimittamalla tulokset kuvattua menetelmää käyttämällä tuotetusta kolmesta peräkkäisestä erästä,
- keskeytymättömän valmistuksen osalta kaikki tiedot varotoimista lopputuote-erien homogeenisuuden ja yhdenmukaisuuden varmistamiseksi,
- luettelo kaikista aineista niissä tuotantovaiheissa, joissa niitä käytetään, myös aineista, joita ei voida saada talteen valmistuksen aikana,
- yksityiskohtainen kuvaus seoksen valmistamisesta ja maininta siihen käytettyjen aineiden määristä,
- maininta valmistusvaiheista, joissa otetaan näytteet valmistuksen aikaisia kokeita varten.

C. LÄHTÖAINEIDEN TUOTANTO JA TARKASTUS

Tässä jaksossa 'lähtöaineilla' tarkoitetaan kaikkia immunologisen eläinlääkkeen tuotannossa käytettyjä aineosia. Viljelyalustaa, joka koostuu useista vaikuttavien aineiden tuotantoon käytettävistä aineosista, pidetään yhtenä lähtöaineena. Kaikkien viljelyalustojen laadullinen ja määrällinen koostumus on kuitenkin esitettävä siinä määrin, kuin viranomaiset pitävät tätä tietoa merkittävänä lopputuotteen laadun ja mahdollisten riskien kannalta. Jos eläinperäisiä aineksia käytetään kyseisten viljelyalustojen valmistamisessa, eläinlajit ja kudokset on ilmoitettava.

Hakemusaineiston on sisällettävä eritelmät, lähtöaineiden kaikkien erien laadun varmistamiseksi suoritettavia kokeita koskevat tiedot ja kaikkien käytettyjen aineosien erä koskevat tulokset. Nämä asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

1. Farmakopeoissa luetellut lähtöaineet

Euroopan farmakopean monografioita sovelletaan kaikkiin siinä mainittuihin lähtöaineisiin.

Muiden aineiden osalta jokainen jäsenvaltio voi vaatia omalla alueellaan valmistetuilta lääkkeiltä oman kansallisen farmakopeansa noudattamista.

Aineosien, jotka täyttävät Euroopan farmakopean tai jonkin jäsenvaltion farmakopean vaatimukset, katsotaan täyttävän riittävällä tavalla 12 artiklan 3 kohdan i alakohdan vaatimukset. Tässä tapauksessa analyttisten menetelmien kuvaus voidaan korvata yksityiskohtaisella viittauksella asianomaiseen farmakopeaan.

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

Myyntilupahakemuksessa on ilmoitettava jokaiselle lähtöaine-erälle suoritettavat tavanomaiset kokeet. Jos muita kuin farmakopeassa mainittuja kokeita tehdään, on toimitettava todisteet siitä, että lähtöaineet täyttävät kyseisen farmakopean laatuvaatimukset.

Tapauksissa, joissa Euroopan farmakopean tai jäsenvaltion farmakopean monografian sisältämä eritelmä saattaisi olla riittämätön tuotteen laadun varmistamiseksi, toimivaltaiset viranomaiset voivat vaatia myyntiluvan hakijalta soveltuvampia eritelmiä. Toimivaltaisten viranomaisten on ilmoitettava kyseisestä farmakopeasta vastaaville viranomaisille tästä riittämättömyydestä.

Jos lähtöainetta ei ole Euroopan farmakopeassa eikä jäsenvaltion farmakopeassa, viittaus kolmansien maiden farmakopeaan voidaan sallia. Tällöin hakijan on toimitettava jäljennös monografiasta ja tarvittaessa myös monografian sisältämien analyysimenetelmien validointitiedoista tarvittaessa käännöksineen.

Jos käytetään eläinperäisiä lähtöaineita, niiden on oltava Euroopan farmakopean asianomaisten monografioiden, myös yleisten monografioiden ja yleisten lukujen, mukaisia. Suoritettujen kokeiden ja tarkastusten on oltava lähtöaineelle soveltuvat.

Hakijan on osoitettava, että eläinlääkkeen lähtöaineet ja valmistus noudattavat julkaisua 'Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi' ja Euroopan farmakopean asianomaisten monografian vaatimuksia. EDQM:n myöntämää sertifiikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

2. Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa

2.1 *Biologista alkuperää olevat lähtöaineet*

Kuvaus on annettava monografian muodossa.

Aina kun mahdollista, raketuotannon on perustuttava viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin soluviljelmiin. Tuotettaessa seerumeja sisältäviä immunologisia eläinlääkkeitä on tuotantoeläinten alkuperä, yleinen terveydentila ja immunologinen tila ilmoitettava ja määriteltävä lähtöaineseoksia käytettävä.

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

Viljelmäaineiksille, mukaan lukien soluviljelmät ja antiseerumin tuotantoon käytetty raakaseerumi, on tehtävä tunnistuskokeet, ja aineet on tutkittava vierasaineiden varalta.

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

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

Jos vierasaineita havaitaan tai epäillään, on kyseinen aines hylättävä, tai sitä voidaan käyttää vain erittäin poikkeuksellisissa olosuhteissa vasta, kun tuotteen jatkokäsittelyllä varmistetaan vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio. Vierasaineiden tuhoutuminen ja/tai inaktivaatio on osoitettava.

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

Elävien heikennettyjen rokotteiden osalta on viljelmän heikennettyjen ominaisuuksien pysyvyys osoitettava.

Asiakirjoin on osoitettava, että viljelmäainekset, soluviljelmät, seerumierät ja muut ainekset, jotka ovat peräisin TSE:n siirtymisen kannalta merkittäviä eläinlajeista, ovat asiakirjan 'Ohjeet ihmisille ja eläimille tarkoitettujen lääkkeiden välityksellä tapahtuvan eläinten spongiformisen enkefalopatian aiheuttajien siirtymisriskin minimoimiseksi' sekä Euroopan farmakopean vastaavan monografian mukaiset. EDQM:n myöntämää sertifiointia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

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

2.2 Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet

Kuvaus on annettava monografian muodossa käyttämällä seuraavia otsikoita:

- lähtöaineen nimi, joka täyttää A jakson 2 kohdan vaatimukset, ja mahdolliset kaupalliset tai tieteelliset synonyymit,
- lähtöaineen kuvaus, kirjoitettuna samanlaiseen muotoon kuin Euroopan farmakopean kuvauskohdassa,
- lähtöaineen tehtävä,
- tunnistusmenetelmät,
- kaikki erityiset varotoimet, jotka voivat olla tarpeellisia lähtöaineen säilytyksen aikana, ja tarvittaessa sen kesto aika on ilmoitettava.

D. VALMISTUSPROSESSIN AIKANA SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

1. Hakemusaineiston on sisällettävä tiedot välituotteille suoritetuista tarkastuksista, joiden tarkoituksena on valmistusprosessin ja lopputuotteen yhdenmukaisuuden varmistaminen.
2. Inaktivoituista tai detoksifioituista rokotteista on tutkittava inaktivaatio tai detoksifikaatio jokaisen tuotantotahon aikana heti inaktivaatio- tai detoksifikaatioprosessin jälkeen ja mahdollisen neutraloinnin jälkeen, mutta ennen seuraavaa tuotantovaihetta.

E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

Kaikissa tapauksissa on lopputuotteen analysointimenetelmät kuvattava laadunarviointia varten riittävän yksityiskohtaisesti.

Hakemusaineiston on sisällettävä lopputuotetta koskeviin tarkastuksiin liittyvät tiedot. Jos sopivat monografiat ovat olemassa ja käytetään muita kuin Euroopan farmakopean monografiassa tai sen puuttuessa jonkin jäsenvaltion farmakopean monografiassa esitettyjä analyysimenetelmiä tai rajoja, on pystyttävä todistamaan, että lopputuote täyttäisi farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääke muodolle, jos tutkiminen suoritettaisiin kyseisten monografioiden mukaan. Myyntilupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan lopputuotteen jokaisen erän edustaville näytteille. Niiden kokeiden taajuus on ilmoitettava, joita ei suoriteta jokaiselle erälle. Vapauttamisrajat on osoitettava.

Euroopan farmakopean mukaista kemiaan ja biologiaan liittyvää viiteaineistoa on käytettävä, jos saatavilla. Jos muita vertailuvalmisteita ja viitestandardeja käytetään, ne on nimettävä ja kuvattava yksityiskohtaisesti.

1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet

Yleisiä ominaisuuksia koskevien tutkimusten on soveltuvissa tapauksissa liityttävä keskimääräisten massojen ja enimmäishajontojen tarkastukseen, mekaanisiin, fysikaalisiin tai kemiallisiin kokeisiin ja fysikaalisiin ominaisuuksiin, kuten tiheyteen, pH-arvoon ja viskositeettiin. Hakijan on määriteltävä jokaiselle ominaisuudelle eritelmät ja asianmukainen luotettavuusväli kussakin eri tapauksessa.

2. Vaikuttavien aineiden tunnistus

Tarvittaessa on suoritettava erityinen tunnistuskoe.

3. Erän tiitteri tai voimakkuus

Vaikuttavan aineen kvantifiointi on suoritettava kustakin erästä sen osoittamiseksi, että kukin erä sisältää asianmukaisen voimakkuuden tai tiitterin sen turvallisuuden ja tehon takaamiseksi.

4. Adjuvanttien tunnistaminen ja määrittäminen

Jos analysointimenetelmiä on käytettävissä, on adjuvantin ja sen aineosien määrä ja luonne lopputuotteessa tarkistettava.

5. Apuaineen aineosien tunnistaminen ja määrittäminen

Tarpeen mukaan apuaineelle tai apuaineille on suoritettava vähintään tunnistuskokeet.

Ylä- ja alarajakoe ovat pakolliset säilytysaineille; yläarajakoe on suoritettava myös kaikille muille apuaineen aineosille, jotka voivat aiheuttaa haittavaikutuksia.

6. Turvallisuuskokeet

Tämän osaston 3 osan (Turvallisuuskokeet) mukaisesti tehtyjen kokeiden lisäksi on toimitettava yksityiskohtaiset tiedot erä koskevista turvallisuuskokeista. Kokeiden on mieluiten oltava yliannostustutkimuksia, jotka suoritetaan ainakin yhdellä herkimmistä kohdelajeista käyttäen suurimman riskin aiheuttavaa suositeltua antoreittiä. Erän turvallisuutta koskevan kokeen rutiininomaisesta suorittamisesta voidaan luopua eläinten hyvinvoinnin vuoksi, jos riittävän monta peräkkäistä tuotantoerää on läpäissyt kokeen.

7. Steriiliys- ja puhtauskokeet

Immunologisen eläinlääkkeen luonteen, valmistusmenetelmän ja -olosuhteiden mukaisesti on suoritettava tarpeelliset kokeet sen osoittamiseksi, että vierasaineiden tai muiden aineiden aiheuttamaa kontaminaatiota ei esiinny. Jos kullekin erälle suoritetaan vähemmän kokeita kuin mitä asianomaisessa Euroopan farmakopeassa edellytetään, suoritettavat kokeet ovat kriittiset monografian noudattamisen kannalta. On toimitettava todisteet siitä, että immunologinen eläinlääke täyttäisi vaatimukset, jos se testattaisiin kokonaisuudessaan monografian mukaisesti.

8. Jäännöskosteus

Jokaisen kylmäkuivatun tuote-erän jäännöskosteus on tutkittava.

9. Inaktivaatio

Inaktivoitujen rokotteiden osalta on suoritettava inaktivaation varmistava koe lopullisessa säilytysastiasissa olevalla tuotteella, jollei sitä ole tehty myöhäisessä vaiheessa prosessin aikana.

F. ERIEN YHDENMUKAISUUS

Jotta voidaan varmistaa tuotteen laadun yhdenmukaisuus jokaisessa erässä ja osoittaa, että tuote on eritelmien mukainen, on toimitettava kolmen peräkkäisen erän täydellinen tutkimussuunnitelma, josta käyvät ilmi kaikkien tuotannon aikana ja lopputuotteelle tehtyjen kokeiden tulokset.

G. VAKAUSTESTIT

Myyntilupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan f ja i alakohdan mukaisesti liitettävät tiedot ja asiakirjat on toimitettava seuraavien vaatimusten mukaisesti.

On annettava kuvaus suoritetuista tutkimuksista, joilla hakija perustelee esittämänsä kestoajaa. Kyseisten tutkimusten on aina oltava reaaliaikatuksia, ja ne on suoritettava riittävästä määrästä eriä, jotka on tuotettu kuvattun prosessin mukaisesti ja tuotteista, jotka on säilytetty lopullisissa säilytysastioissa. Näihin tutkimuksiin sisältyvät biologiset ja fyysikaalis-kemialliset säilyvyyskokeet.

Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan esitetty kestoajakaikissa esitetyissä säilytysolosuhteissa.

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

Jos lopputuote on valmistettava käyttövalmiiksi ennen sen antamista tai se annetaan juomavedessä, on käyttöohjeiden mukaisesti käyttövalmiiksi valmistetun tuotteen esitettyä kestoajaa koskevat tiedot ilmoitettava. Käyttövalmiiksi valmistetun tuotteen esitettyä kestoajaa tukevat tiedot on toimitettava.

Yhdistelmä lääkkeistä saatuja säilyvyystietoja voidaan käyttää alustavina tietoina yhtä tai useampaa samaa aineosaa sisältäville johdannaistuotteille.

Esitetty käytön aikainen kestoajakaik on perusteltava.

Mahdollisen säilytysjärjestelmän teho on osoitettava.

Saman valmistajan muissa samankaltaisissa immunologisissa eläinlääkkeissä olevien säilytysaineiden tehokkuutta koskevat tiedot saattavat riittää.

H. MUUT TIEDOT

Immunologisen eläinlääkkeen laatua koskevat tiedot, jotka eivät sisälly edellisiin jaksoihin, voidaan sisällyttää hakemusaineistoon.

3 OSA: TURVALLISUUSKOKEET

A. JOHDANTO JA YLEISET VAATIMUKSET

Turvallisuuskokeiden on tuotava esiin immunologisen eläinlääkkeen aiheuttamat mahdolliset riskit, jotka voivat ilmetä esitetyissä käyttöolosuhteissa eläimillä. Riskit on arvioitava suhteessa lääkkeen mahdollisiin hyötyihin.

Jos immunologiset eläinlääkkeet sisältävät eläviä organismeja, erityisesti sellaisia, joita rokotetut eläimet voisivat levittää, on arvioitava mahdollinen riski, joka kohdistuu saman tai minkä tahansa muun mahdollisesti altistuvan lajin rokotamattomiin eläimiin.

Turvallisuuskokeet on suoritettava kohdelajilla. Käytettävän annoksen on oltava käytettäväksi suositeltu määrä tuotetta, ja turvallisuustutkimuksessa käytettävä näyte on otettava erästä tai eristä, jotka on tuotettu hakemuksen 2 osassa kuvatun valmistusprosessin mukaisesti.

Jos immunologiset eläinlääkkeet sisältävät eläviä organismeja, B.1 ja B.2 jaksoissa kuvatuissa laboratoriokokeissa käytettävän annoksen on oltava enimmäistiitterin sisältävän tuotteen määrä. Antigeenin konsentraatio voidaan tarvittaessa mukauttaa vaaditun annoksen aikaansaamiseksi. Inaktivoitujen rokotteiden osalta käytettävän annoksen on oltava käytettäväksi suositeltu määrä, joka sisältää suurimman mahdollisen antigeenimäärän, jollei muu ole perusteltua.

Turvallisuutta koskevia asiakirjoja on käytettävä niiden mahdollisten vaarojen arvioimiseksi, jotka voivat seurata ihmisten altistumisesta eläinlääkkeelle, esimerkiksi annettaessa sitä eläimelle.

B. LABORATORIOKOKKEET

1. Kerta-annon turvallisuus

Immunologinen eläinlääke on annettava suositeltuna annoksena ja jokaista suositeltua antoreittiä käyttäen jokaiselle eläinlajille ja -ryhmälle, jolle se on tarkoitettu käytettäväksi, mukaan luettuina nuorimmat eläimet, joille lääkettä jo saa antaa. Eläimiä on seurattava, ja niistä on tutkittava paikallisten ja systeemisten reaktioiden merkkejä. Tarvittaessa tutkimusten on sisällettävä injektiokohdan yksityiskohtaiset makroskooppiset ja mikroskooppiset kuolemanjälkeiset tutkimukset. Muut objektiiviset arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskyvyn mittaukset, on kirjattava.

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

Tämä tutkimus voi olla osa 3 kohdan mukaisesti vaadittua toistetun annon tutkimusta tai se voidaan jättää pois, jos 2 kohdan mukaisesti vaaditussa yliannostutkimuksessa ei ole ilmennyt merkkejä systeemisistä tai paikallisista reaktioista.

2. Kertayliannoksen turvallisuus

Ainoastaan eläville immunologisille eläinlääkkeille on tehtävä yliannostutkimus.

Kohdelajin herkimpiä ryhmiä edustaville eläimille on annettava yliannos immunologista eläinlääkettä jokaista suositeltua antoreittiä, jollei herkistävimmän antoreitin valinta useista samankaltaisista reiteistä ole perusteltua. Jos immunologinen eläinlääke annetaan injektiona, annokset ja antoreitit on valittava sen enimmäismäärän mukaan, joka voidaan antaa yhteen injektiokohtaan. Eläimiä on seurattava ja niistä on tutkittava paikallisten ja systeemisten reaktioiden merkkejä vähintään 14 päivän ajan viimeisen annon jälkeen. Muut arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskykymittaukset, on kirjattava.

Tarvittaessa näiden tutkimusten on sisällettävä injektiokohdan yksityiskohtaiset makroskooppiset ja mikroskooppiset kuolemanjälkeiset tutkimukset, jos niitä ei ole tehty 1 kohdan mukaisesti.

3. Toistetun annon turvallisuus

Jos immunologista eläinlääkettä annetaan useammin kuin kerran osana perusrokotusohjelmaa, on suoritettava toistetun annon tutkimus tällaisen annon aiheuttamien mahdollisten haittavaikutusten paljastamiseksi. Nämä kokeet on suoritettava kohdelajin herkimmillä ryhmillä (kuten tietyt rodut tai ikäryhmät) käyttäen jokaista suositeltua antoreittiä.

Eläimiä on seurattava ja niistä on tutkittava paikallisten ja systeemisten reaktioiden merkkejä vähintään 14 päivän ajan viimeisen annon jälkeen. Muut objektiiviset arviointiperusteet, kuten peräsuolesta mitattu lämpö ja suorituskykymittaukset, on kirjattava.

4. Lisääntymistoimintojen tutkiminen

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

Nämä tutkimukset voivat olla osa 1, 2 ja 3 kohdassa kuvattuja turvallisuustutkimuksia tai C jaksossa mainittuja kenttä-tutkimuksia.

5. Immunologisten toimintojen tutkiminen

Jos immunologinen eläinlääke saattaa vaikuttaa haitallisesti rokotetun eläimen tai sen jälkeläisen immuunivasteeseen, on suoritettava immunologisia toimintoja koskevat soveltuvat kokeet.

6. Erityisvaatimukset eläville rokotteille

6.1 Rokotekannan leviäminen

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

6.2 Jakaantuminen rokotetussa eläimessä

Ulosteista, virtsasta, maidosta, nenä- ja muista eritteistä on tarvittaessa tutkittava organismin esiintyminen. Lisäksi tutki-muksia saatetaan tarvita rokotekannan jakaantumisesta ruumiissa kiinnittäen erityistä huomiota paikkoihin, joissa orga-nismin replikaatio on taipuvainen tapahtumaan. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2003/99/EY⁽¹⁾ tarkoi-tettujen elintarvikkeiden tuotantoon käytettävälle eläimille annettavien zoonooseja vastaan tarkoitettujen elävien rokottei-den tapauksessa näissä tutkimuksissa on eritoten otettava huomioon organismin pysyvyys injektio kohdassa.

6.3 Heikennettyjen rokotteiden muuntuminen virulenteiksi

Virulentiksi muuntuminen on tutkittava käyttäen lähtöviljelmäainesta. Jos lähtöviljelmäainesta ei ole saatavissa riittävää määrää, tutkitaan matalin tuotannossa käytetty siirrostustaso. Muun siirrostusvaihtoehdon käyttäminen on perusteltava. Alkuperäinen rokottaminen on suoritettava käyttämällä sitä antoreittiä, joka todennäköisimmin johtaa virulentiksi muun-tumiseen. Perättäisiä siirrostuksia on tehtävä viiden kohde-eläinryhmän kautta, ellei ole perusteltua tehdä useampia siirrostuksia tai jos organismi häviää koe-eläimistä aikaisemmin. Jos organismi on kyvytön replikoimaan riittävästi, kohdelajilla on suoritettava niin monta siirrostusta kuin mahdollista.

6.4 Rokotekannan biologiset ominaisuudet

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

6.5 Kantojen rekombinaatio tai genomien uudelleenjärjestely

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

7. Käyttäjien turvallisuus

Tässä osassa on käsiteltävä edellisissä jaksoissa havaittuja vaikutuksia, jotka liittyvät siihen, millä tavalla ja missä määrit ihmiset altistuvat tuotteelle. Tavoitteena on suunnitella tarkoituksenmukaiset käyttäjille tarkoitettut varoitukset ja muita riskinhallintatoimenpiteitä.

⁽¹⁾ EUVL L 325, 12.12.2003, s. 31.

8. Jäämien tutkiminen

Immunologisista eläinlääkkeistä ei yleensä ole tarpeen suorittaa jäämätutkimuksia. Jos immunologisten eläinlääkkeiden valmistuksessa käytetään adjuvantteja ja/tai säilytysaineita, elintarvikkeisiin mahdollisesti jäävän jäämän mahdollisuutta on kuitenkin tarkasteltava. Tällaisten jäämien vaikutukset on tarvittaessa tutkittava.

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

9. Vuorovaikutukset

Jos valmisteyhteenvedossa on maininta yhteensopivuudesta toisten immunologisten eläinlääkkeiden kanssa, yhdistelmän turvallisuus on tutkittava. Kaikki muut tunnetut yhteisvaikutukset muiden eläinlääkkeiden kanssa on kuvattava.

C. KENTTÄTUTKIMUKSET

Jollei muu ole perusteltua, laboratoriotutkimusten tuloksia on täydennettävä kenttätutkimuksista saaduilla tiedoilla käytämällä erää myyntilupahakemuksessa kuvatun valmistusprosessin mukaisesti. Sekä turvallisuus että tehokkuus voidaan tutkia samoissa kenttätutkimuksissa.

D. YMPÄRISTÖRISKIEN ARVIOINTI

Eläinlääkkeen ympäristöriskien arvioinnin tarkoituksena on arvioida mahdolliset epäsuotuisat vaikutukset, joita tuotteen käyttö voi aiheuttaa ympäristölle, ja määrittää varoimenpiteet, jotka voivat olla tarpeen tällaisten riskien vähentämiseksi.

Arviointi on tavallisesti kaksivaiheinen. Ensimmäinen vaihe on toteutettava kaikissa tapauksissa. Arviointia koskevat yksityiskohtaiset tiedot on toimitettava annettujen ohjeiden mukaisesti. Niissä on ilmoitettava, miten ympäristö mahdollisesti altistuu tuotteelle, ja altistumiseen liittyvän riskin vakavuus ottaen huomioon erityisesti seuraavat seikat:

- kohde-eläinlajit ja esitetty käyttötapa,
- antotapa ja erityisesti se, kuinka paljon tuotetta todennäköisesti pääsee suoraan ekosysteemeihin,
- mahdollisuus, että lääkityt eläimet erittävät ympäristöön tuotetta ja sen vaikuttavia aineita, ja niiden pysyvyys eritteissä,
- käyttämättömien tuotteiden tai tuotejätteiden hävittäminen.

Jos elävät rokotekannat saattavat olla zoonoosin aiheuttajia, ihmisille aiheutuva riski on arvioitava.

Jos ensimmäisen vaiheen johtopäätöksistä ilmenee, että tuotteella saattaa olla ympäristöä altistava vaikutus, on hakijan edettävä toiseen vaiheeseen ja arvioitava eläinlääkkeen mahdolliset ympäristöriskit. Tarvittaessa tuotteen vaikutuksista on tehtävä lisätutkimuksia (maa, vesi, ilma, vesistöt, muut kuin kohdeorganismit).

E. GENEETTISESTI MUUNNETTUJA ORGANISMEJA SISÄLTÄVIIN TAI NIISTÄ KOOSTUVIIN ELÄINLÄÄKKEISIIN LIITTYVÄT ARVIOINTIVAATIMUKSET

Geneettisesti muunnettuja organismeja sisältäviä tai niistä koostuvia eläinlääkkeitä koskevaan hakemukseen on liitettävä direktiivin 2001/18/EY 2 artiklassa ja C osassa vaaditut asiakirjat.

4 OSA: TEHON OSOITTAMISTA KOSKEVAT KOKEET

I LUKU

1. Yleiset periaatteet

Tässä osassa kuvattujen kokeiden tarkoituksena on osoittaa ja vahvistaa immunologisen eläinlääkkeen teho. Myyntilupa-hakemuksen sisältämien erityisten kokeiden tulosten on tuettava täydellisesti niitä lääkkeen ominaisuuksia, vaikutuksia ja käyttöä, jotka hakija on ilmoittanut.

2. Kokeiden suorittaminen

Kaikki tehon osoittamista koskevat kokeet on suoritettava perusteellisesti harkitun ja yksityiskohtaisen tutkimussuunnitelman mukaisesti, joka on tallennettava kirjallisesti ennen kokeiden aloittamista. Koe-eläinten hyvinvoinnin on oltava eläinlääketieteellisen valvonnan alaista, ja se on otettava täysimääräisesti huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeiden suorittamisen aikana.

Tehon osoittamista koskevien kokeiden järjestelyä, suorittamista, tietojen keruuta, asiakirjoja ja varmentamista koskevat ennakkolta vahvistetut järjestelmälliset kirjalliset menettelyt vaaditaan.

Kenttätutkimukset on suoritettava hyvän kliinisen käytännön vakiintuneiden periaatteiden mukaisesti, jollei muu ole perusteltua.

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

Jollei kenttäkoetta suoriteta sokkokokeena, sovelletaan eläinlääkkeiden merkitsemistä koskevia 55, 56 ja 57 artiklan säännöksiä myös eläinlääketieteellisissä kenttäkokeissa käytettäviksi tarkoitettujen formulaatioiden merkitsemisessä. Kaikissa tapauksissa merkinnöissä on oltava selvästi ja pysyvästi maininta 'Ainoastaan eläinlääketieteellisessä kenttäkokeessa käytettäväksi'.

II LUKU

A. Yleiset vaatimukset

1. Antigeenien tai rokotekantojen valinta on perusteltava epizootologisten tietojen pohjalta.

2. Laboratoriossa suoritettujen tehoa koskevien kokeiden on oltava vertailevia tutkimuksia, joissa on mukana vertailueläimiä, jotka eivät ole saaneet lääkitystä, paitsi jos se ei ole perusteltua eläinten hyvinvointiin liittyvistä syistä ja jollei tehoa voida osoittaa muulla tavoin.

Yleensä laboratoriokokeita tukevat kenttäoloissa suoritettavat kokeet, joissa on mukana vertailueläimiä, jotka eivät ole saaneet lääkitystä.

Kaikki kokeet on kuvattava riittävän yksityiskohtaisesti, jotta ne ovat toistettavissa toimivaltaisten viranomaisten pyynnöstä suoritettavissa vertailevissa tutkimuksissa. Tutkijan on osoitettava kaikkien asiaan liittyvien menetelmien validiteetti.

Kaikki saadut tulokset, sekä myönteiset että kielteiset, on ilmoitettava.

3. Immunologisen eläinlääkkeen teho on osoitettava jokaisen rokotettavaksi suositellun kohde-eläinlajin jokaista ryhmää varten, käyttäen jokaista suositeltua antoreittiä ja esitettyä anto-ohjelmaa. Luonnollisten ja emästä saatujen vasta-aineiden vaikutus rokotteen tehoon on tarvittaessa arvioitava asianmukaisesti. Jollei muu ole perusteltua, suojauksen alkaminen ja kesto on määritettävä kokeista saatujen tietojen perusteella.
4. Multivalenttien ja yhdistelmämuotoisten immunologisten eläinlääkkeiden jokaisen aineosan teho on osoitettava. Jos tuote suositellaan annettavaksi toisen eläinlääkkeen kanssa yhdistelmänä tai yhtäaikaisesti, on niiden yhteensopivuus osoitettava.
5. Aina kun tuote on osa hakijan suosittelemaa rokotosohjelmaa, immunologisen eläinlääkkeen käynnistys- tai tehoste-vaikutus tai tuotteen osuus koko ohjelman toimivuuteen on osoitettava.
6. Käytettävän annoksen on oltava se määrä tuotetta, jota suositellaan käytettäväksi, ja tehon osoittamista koskevassa kokeessa käytettävä näyte on otettava erästä tai eristä, jotka on tuotettu hakemuksen 2 osassa kuvatun valmistusprosessin mukaisesti.
7. Jos valmisteyhteenvedossa on maininta yhteensopivuudesta toisten immunologisten eläinlääkkeiden kanssa, yhdistelmän turvallisuus on tutkittava. Kaikki muut tunnetut yhteisvaikutukset muiden eläinlääkkeiden kanssa on kuvattava. Rinnakkainen tai samanaikainen käyttö voidaan sallia, jos sen tueksi esitetään asianmukaisia tutkimuksia.
8. Hakijan on ilmoitettava, kuinka eläimille diagnostisista syistä annettavien immunologisten eläinlääkkeiden aiheuttamat reaktiot on tarkoitus tulkita.
9. Niiden rokotteiden osalta, jotka on tarkoitettu mahdollistamaan rokotettujen ja tartunnan saaneiden eläinten erottaminen toisistaan (merkityt rokotteet), jos tehoa koskeva väite perustuu *in vitro* -diagnostisiin testeihin, on toimitettava riittävät tiedot, jotta merkittyihin ominaisuuksiin liittyvät väitteet voidaan arvioida asianmukaisesti.

B. Laboratoriokokeet

1. Periaatteessa teho on osoitettava tarkasti määritellyissä laboratorio-olosuhteissa suorittamalla altistus sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimelle suositelluissa käyttöolosuhteissa. Altistusolosuhteiden on jäljiteltävä mahdollisimman tarkoin taudin luonnollisia olosuhteita. Altistuskantaa koskevat yksityiskohtaiset tiedot ja sen merkityksellisyys on ilmoitettava.

Elävien rokotteiden osalta on käytettävä vähimmäistiitterin tai -voimakkuuden sisältäviä eriä, jollei muu ole perusteltua. Muiden tuotteiden osalta on käytettävä vähimmäismäärän aktiivisuutta sisältäviä eriä, jollei muu ole perusteltua.

2. Jos mahdollista, immuunimekanismi (soluvälitteinen tai humoraalinen, immunoglobuliinin paikalliset tai yleiset luokat), joka käynnistyy sen jälkeen, kun immunologista eläinlääkettä on annettu kohde-eläimelle suositeltua antoreittiä käyttäen, on määritettävä ja osoitettava asiakirjalla.

C. Kenttätutkimukset

1. Jollei muu ole perusteltua, laboratoriokokeiden tuloksia on täydennettävä kenttätutkimuksista saaduilla tiedoilla käytämällä eriä, jotka edustavat myyntilupahakemuksessa kuvattua valmistusprosessia. Sekä turvallisuus että tehokkuus voidaan tutkia samassa kenttätutkimuksessa.
2. Jos laboratoriokokeilla ei saada tuotteen tehoa osoitetuksi, voi pelkkien kenttäkokeiden suorittaminen olla hyväksyttävää.

5 OSA: TIEDOT JA ASIAKIRJAT

A. JOHDANTO

Turvallisuutta ja tehoa koskevien tutkimusten on sisällettävä johdanto, jossa määritellään aihe ja ilmoitetaan ne kokeet, jotka on suoritettu 3 ja 4 osaa noudattaen, tiivistelmä ja yksityiskohtaiset julkaisuviitteet. Tiivistelmän on sisällettävä kaikkien saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu ja johdettava päätelmään immunologisen eläinlääkkeen turvallisuudesta ja tehosta. Jonkin mainitun tutkimuksen tai kokeen poisjättäminen on ilmoitettava ja perusteltava.

B. LABORATORIOKOKKEET

Seuraavat tiedot on toimitettava kaikista kokeista:

1. tiivistelmä;
2. tutkimukset suorittaneen laitoksen nimi;
3. yksityiskohtainen tutkimussuunnitelma, jossa kuvataan käytetyt menetelmät, laitteet ja ainekset, tiedot kuten eläinten laji tai rotu, luokka, alkuperä, tunnisteen ja määrä, niiden majoitus- ja ruokintaolosuhteet (muun muassa toteamus siitä, olivatko ne vapaita tietyistä taudinaiheuttajista ja/tai vasta-aineista, rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden määrä ja luonne), annos, antoreitti, -ohjelma ja -päivämäärät, kuvaus käytetyistä tilastollisista menetelmistä ja niiden käyttämisen perustelut;
4. saivatko vertailueläimet lumetta vai jätettiin ne lääkitsemättä;
5. tarvittaessa tieto siitä, onko lääkitystä saaneille eläimille annettu testattavaa tuotetta vai muuta yhteisössä luvan saanutta tuotetta;
6. kaikki yleiset ja yksilökohtaiset havainnot ja tulokset, sekä myönteiset että kielteiset (myös keskiarvot ja keskihajonta). Tiedot on esitettävä riittävän yksityiskohtaisesti, jotta tulokset voidaan arvioida kriittisesti riippumatta kirjoittajan niistä esittämistä tulkinnoista. Käsittelemättömät tiedot on esitettävä taulukkomuodossa. Selityksenä ja valaisevana esimerkkinä voidaan tuloksiin liittää jäljennöksiä kirjauksista, mikrovalokuvia jne.;
7. havaittujen haittavaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
8. niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja syyt keskeyttämisille;
9. tulosten tilastollinen analyysi silloin, kun tutkimusohjelma sitä edellyttää, ja tulosten varianssi;
10. mahdollisen keskeyttävän sairauden esiintyminen ja kulku;
11. yksityiskohtaiset tiedot kaikista eläinlääkkeistä (muista kuin tutkittavasta tuotteesta), joita annettiin kokeen aikana;
12. saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

C. KENTTÄTUTKIMUKSET

Kenttätutkimuksia koskevien asiakirjojen on oltava riittävän yksityiskohtaisia, jotta voidaan tehdä objektiivinen päätelmä. Niiden on sisällettävä seuraavat tiedot:

1. tiivistelmä;
2. vastuullisen tutkijan nimi, osoite, tehtävä ja pätevyys;
3. annon tapahtumapaikka ja -aika, eläimen tai eläinten omistajan nimeen ja osoitteeseen liitettävissä oleva tunnistekoodi;
4. yksityiskohtaiset tiedot tutkimussuunnitelmasta, kuvaus käytetyistä menetelmistä, laitteista ja materiaaleista, antoreitti, anto-ohjelma, annos, eläinryhmät, havainnoinnin kesto, serologinen vaste ja muut annon jälkeen eläimillä suoritettut tutkimukset;
5. saivatko vertailueläimet lumetta vai jätettiin ne lääkitsemättä;
6. lääkittyjen ja vertailueläinten tunnisteen (ryhmäkohtaiset tai yksilökohtaiset, tapauksen mukaan), kuten laji, rotu tai kanta, ikä, paino, sukupuoli, fysiologinen tila;
7. lyhyt kuvaus kasvatus- ja ruokintatavasta ja rehun mahdollisesti sisältämien lisäaineiden tyypit ja määrät;
8. kaikki tiedot havainnoista, suorituksista ja tuloksista (myös keskiarvot ja keskihajonta); yksilökohtaiset tiedot on ilmoitettava, jos kokeet ja mittaukset on suoritettu yksilöllä;
9. tutkimusten kaikki havainnot ja tulokset, sekä myönteiset että kielteiset, täydellinen lausunto tuotteen arvioimiseksi tarvittavista havainnoista ja objektiivisten aktiivisuuskokeiden tulokset; käytetyt menetelmät on täsmennettävä ja tulosten vaihtelujen merkitys selitettävä;
10. vaikutukset eläinten suorituskykyyn;
11. niiden eläinten lukumäärä, joiden osalta kokeet keskeytettiin, ja syyt keskeyttämisille;
12. havaittujen haittavaikutusten luonne, esiintymistiheys ja kesto;
13. mahdollisen keskeyttävän sairauden esiintyminen ja kulku;
14. kaikki tiedot muista kuin tutkittavista eläinlääkkeistä, joita on annettu joko ennen tai yhtäaikaaisesti tutkittavan tuotteen kanssa tai havainnointijakson aikana; yksityiskohtaiset tiedot mahdollisesti havaituista yhteisvaikutuksista;
15. saatujen tulosten objektiivinen tarkastelu, jonka perusteella tehdään päätelmät lääkkeen turvallisuudesta ja tehosta.

6 OSA: JULKAISUVIITTEET

Viitteet julkaisuihin, jotka on mainittu 1 kohdassa mainitussa yhteenvedossa, on lueteltava yksityiskohtaisesti, ja niistä on toimitettava jäljennökset.

III OSASTO

TIETTYJÄ MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET

1. Geneeriset eläinlääkkeet

Hakemusten, jotka perustuvat 13 artiklaan (geneeriset eläinlääkkeet), on sisällettävä tämän liitteen I osaston 1 ja 2 osan mukaiset tiedot sekä ympäristöriskien arviointi ja tiedot, jotka osoittavat, että tuotteella on vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta sama koostumus ja sama lääkemuoto kuin vertailulääkkeellä, sekä tiedot, jotka osoittavat biologisen samanarvoisuuden vertailulääkkeen kanssa. Jos vertailueläinlääke on biologinen lääke, 2 jakson samankaltaisia biologisia eläinlääkkeitä koskevat asiakirjavaatimukset on täytettävä.

Geneeristen eläinlääkkeiden osalta turvallisuutta ja tehoa koskevissa yksityiskohtaisissa ja kriittisissä yhteenvedoissa on keskityttävä erityisesti seuraaviin tekijöihin:

- perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaisiksi lääkkeeksi,
- yhteenveto vaikuttavien aineiden erien ja lopullisen lääkevalmisteen sisältämistä epäpuhtauksista (ja tarvittaessa säilytyksen aikana syntyvistä hajoamistuotteista), joita esitetään käytettäväksi markkinoille saatettavassa tuotteessa, sekä kyseisten epäpuhtauksien arviointi,
- biologista samanarvoisuutta koskevien tutkimusten arviointi tai perustelut sille, miksi tutkimuksia ei ole tehty annettujen ohjeiden mukaisesti,
- hakijan on annettava tarvittaessa lisätiedot, joilla osoitetaan luvan saaneen vaikuttavan aineen eri suolojen, estereiden tai johdannaisien turvallisuus- ja teho-ominaisuuksien samanarvoisuus; tietojen on todistettava, että terapeuttisen osan farmakokinetiikka tai farmakodynaamiset ominaisuudet ja/tai toksisuus eivät muutu turvallisuuteen tai tehoon vaikuttavalla tavalla.

Valmisteyhteenvedon kaikki väitteet, jotka eivät käy ilmi tai joihin ei viitata lääkkeen ominaisuuksien ja/tai sen terapeuttisen luokan kohdalla, on käsiteltävä ei-kliinisissä tai kliinisissä katsauksissa tai tiivistelmissä ja osoitettava julkaisujen ja/tai lisätutkimusten avulla.

Lihakseen, ihon alle tai ihon läpi annettavaksi tarkoitettujen geneeristen eläinlääkkeiden osalta on toimitettava seuraavat lisätiedot:

- antokohdan jäämien vastaavan tai poikkeavan poistumisen osoittava näyttö, joka voidaan korvata asianmukaisilla jäämien poistumista koskevilla tutkimuksilla,
- kohde-eläinten sietokykyä antokohdassa osoittava näyttö, joka voidaan korvata asianmukaisilla kohde-eläimen sietokykyä koskevilla tutkimuksilla.

2. Samankaltaiset biologiset eläinlääkkeet

Jos biologinen eläinlääke, joka on samankaltainen kuin biologinen vertailueläinlääke, ei vastaa geneerisen lääkkeen määritelmän vaatimuksia, on direktiivin 13 artiklan 4 kohdan mukaisesti toimitettava muita tietoja biologista samanarvoisuutta ja biologista hyväksikäytettävyyttä koskevilla tiedoilla täydennettyjen 1 ja 2 osan tietojen lisäksi (farmaseuttiset, kemialliset ja biologiset tiedot). Tällöin on toimitettava erityisesti tuotteen turvallisuutta ja tehoa koskevia lisätietoja.

- Lisätietojen (toksikologisista ja muista turvallisuustutkimuksista ja asianmukaisista kliinisistä tutkimuksista saatujen) tyyppistä ja määrästä päätetään tapauskohtaisesti asiaa koskevien tieteellisten ohjeiden mukaisesti.
- Biologisten eläinlääkevalmisteiden moninaisuuden vuoksi toimivaltainen viranomainen päättää, mitkä 3 ja 4 osassa mainitut tutkimukset ovat tarpeen, ottaen huomioon kunkin yksittäisen biologisen eläinlääkkeen erityispiirteet.

Noudatettavat yleiset periaatteet selostetaan viraston antamissa ohjeissa, joissa otetaan huomioon asianomaisen biologisen eläinlääkkeen ominaisuudet. Jos biologisella vertailueläinlääkkeellä on useampi kuin yksi käyttöaihe, samankaltaiseksi ilmoitetun biologisen eläinlääkkeen teho ja turvallisuus on perusteltava tai tarvittaessa osoitettava erikseen kunkin ilmoitetun käyttöaiheen osalta.

3. Vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö

Seuraavat erityissäännöt koskevat lääkkeitä, joiden vaikuttavilla aineilla on 13 a artiklassa tarkoitettu 'vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö', tunnustettu teho ja hyväksyttävä turvallisuustaso.

Hakijan on toimitettava tämän liitteen I osaston 1 ja 2 osan mukaiset tiedot.

Liitteen 3 ja 4 osan tiedoista on esitettävä yksityiskohtainen tieteellinen julkaisuluettelo, joka kattaa kaikki turvallisuuteen ja tehoon liittyvät tekijät.

Vakiintuneen eläinlääkinnällisen käytön osoittamiseen sovelletaan seuraavia erityissääntöjä:

3.1 Seuraavat tekijät on otettava huomioon ratkaistaessa, onko kyseessä eläinlääkkeen aineosan vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö:

- a) vaikuttavan aineen käytössäoloaika;
- b) vaikuttavan aineen käytetyt määrät;
- c) vaikuttavaa ainetta kohtaan osoitettu tieteellinen kiinnostus (mikä heijastuu tieteellisten julkaisujen määrässä);
- d) tieteellisten arvioiden yhdenmukaisuus.

Eri aineiden kohdalla voidaan tarvita eri pituinen aika vakiintuneen käytön määrittämiseksi. Lääkkeen aineosan vakiintuneen eläinlääkinnällisen käytön määrittämiseksi tarvittava aika ei saa kuitenkaan olla lyhyempi kuin kymmenen vuotta alkaen aineen ensimmäisestä järjestelmällisestä ja dokumentoidusta käytöstä eläinlääkevalmisteena yhteisössä.

3.2 Hakijan toimittamien asiakirjojen on katettava kaikki turvallisuuden ja/tai tehon arviointiin liittyvät näkökohdat, kun tuotetta käytetään esitettyyn käyttöaiheeseen kohdelajilla esitettyä antoreittiä ja anto-ohjelmaa noudattaen. Asiakirjoissa on oltava katsaus aiheeseen liittyvään kirjallisuuteen tai viittaus tällaiseen katsaukseen, jossa otetaan huomioon myyntilupaa edeltävät ja sen jälkeiset tutkimukset sekä epidemiologisista tutkimuksista, erityisesti vertailevista epidemiologisista tutkimuksista laaditut tieteelliset julkaisut. Sekä hakemusta tukeva että sen vastainen aineisto on toimitettava. Vakiintunutta eläinlääkinnällistä käyttöä koskevien sääntöjen osalta on erityisesti korostettava, että testeihin ja tutkimuksiin viittaavien tietojen lisäksi myös kirjallisuusviittaukset muihin lähteisiin (myyntiluvan myöntämisen jälkeisiin tutkimuksiin, epidemiologisiin tutkimuksiin jne.) voivat toimia hyväksyttävänä osoituksena valmisteen turvallisuudesta ja tehosta, jos hakemuksessa annetaan asianmukaisesti selvitys ja perusteet näiden tietolähteiden käytölle.

- 3.3 Puuttuviin tietoihin on kiinnitettävä erityistä huomiota, ja on perusteltava, miksi turvallisuus- ja/tai tehotason osoitusta voidaan pitää riittävänä, vaikka kaikkia tutkimuksia ei ole tehty.
- 3.4 Turvallisuutta ja tehoa koskevilla yksityiskohtaisissa ja kriittisissä yhteenvedoissa on selitettävä, miksi tietoja, jotka koskevat eri valmistetta kuin markkinoille saatettavaa valmistetta, voidaan pitää merkityksellisinä. On arvioitava, voidaanko tutkittavaa valmistetta pitää samankaltaisena kuin valmistetta, jolle on haettu myyntilupaa valmisteen eroista huolimatta.
- 3.5 Myyntiluvan myöntämisen jälkeiset kokemukset, jotka on saatu muilla samoja aineosia sisältävillä tuotteilla, ovat erityisen tärkeitä, ja hakijoiden on erityisesti korostettava tätä seikkaa.

4. Yhdistelmäeläinlääkkeet

Direktiivin 13 b artiklan perustuvien hakemusten osalta yhdistelmäeläinlääkkeistä on toimitettava 1, 2, 3 ja 4 osan sisältävä hakemusaineisto. Turvallisuutta ja tehoa koskevia tutkimuksia ei ole tarpeen toimittaa jokaisen vaikuttavan aineen osalta. On kuitenkin mahdollista sisällyttää yksittäisten aineiden tiedot kiinteää yhdistelmä lääkettä koskevaan hakemukseen. Tietojen toimittamista kustakin yksittäisestä aktiivisesta aineesta yhdessä vaadittujen käyttäjien turvallisuutta ja jäämien poistumista koskevien tutkimusten ja kiinteän yhdistelmä lääkkeen kliinisten tutkimusten kanssa voidaan pitää riittävänä perusteena yhdistelmä lääkettä koskevien tietojen pois jättämiselle eläinten hyvinvoinnin perusteella ja tarpeettoman testaamisen välttämiseksi, jollei ole aihetta epäillä lisääntyneeseen toksisuuteen johtavaa vuorovaikutusta. Tarvitessa on toimitettava tiedot valmistuspaikoista ja satunnaisten vierasaineiden turvallisuuden arvioinnista.

5. Tietoon perustuvan suostumuksen sisältävät hakemukset

Direktiivin 13 c artiklan perustuvien hakemusten on sisällettävä tämän liitteen I osaston 1 osan mukaiset tiedot, edellyttäen, että alkuperäisen eläinlääkkeen myyntiluvan haltija on antanut hakijalle suostumuksensa viitata kyseisen tuotteen asiakirja-aineiston 2, 3 ja 4 osan sisältämiin tietoihin. Tällöin ei ole tarvetta toimittaa laatua, turvallisuutta ja tehoa koskevia yksityiskohtaisia ja kriittisiä yhteenvedoja.

6. Hakemusaineisto poikkeuksellisissa olosuhteissa

Myyntilupa voidaan myöntää tiettyjen erityisvaatimusten perusteella, jotka edellyttävät hakijan ottavan käyttöön varsinkin eläinlääkkeen turvallisuutta ja tehoa koskevia erityismenettelyjä, jos, kuten tämän direktiivin 26 artiklan 3 kohdassa säädetään, hakija voi osoittaa, ettei se kykene toimittamaan tehoa ja turvallisuutta tavanomaisissa käyttöolosuhteissa koskevia kattavia tietoja.

Kaikkia tässä jaksossa mainittuja hakemuksia koskevat olennaiset vaatimukset olisi vahvistettava viraston antamien ohjeiden mukaisesti.

7. Sekamuotoiset myyntilupahakemukset

Sekamuotoisilla myyntilupahakemuksilla tarkoitetaan hakemuksia, joissa hakemusaineiston 3 ja/tai 4 osa käsittää sekä hakijan suorittamia turvallisuutta ja tehoa koskevia tutkimuksia että julkaisuviitteitä. Kaikki muut osat ovat tämän liitteen I osaston 1 osassa kuvatun rakenteen mukaiset. Toimivaltainen viranomainen hyväksyy hakijan esittämän muodon tapauskohtaisesti.

IV OSASTO

TIETTYJEN ELÄINLÄÄKKEIDEN MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET

Tässä osassa vahvistetaan sisältämiensä vaikuttavien aineiden luonteen mukaan tunnistettuja eläinlääkkeitä koskevat erityisvaatimukset.

1. IMMUNOLOGISET ELÄINLÄÄKKEET

A. ROKOTEANTIGEENIN PÄÄTIEDOT SISÄLTÄVÄ ASIAKIRJA

Tiettyjen immunologisten eläinlääkkeiden osalta ja poiketen II osaston 2 osan C jakson vaikuttavia aineita koskevista säännöksistä, otetaan käyttöön rokoteantigeenin päätiedot sisältävä asiakirja.

Tässä liitteessä rokoteantigeenin päätiedot sisältävällä asiakirjalla tarkoitetaan rokotteen myyntilupahakemuksesta erillistä osaa, joka sisältää kaikki olennaiset laatu koskevat tiedot jokaisesta kyseisen eläinlääkkeen sisältämästä vaikuttavasta aineesta. Erillinen osa voi olla yhteinen saman hakijan tai myyntiluvan haltijan esittämälle yhdelle tai useammalle monovalentille ja/tai yhdistelmärokotteelle.

Virasto antaa rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan jättämistä ja arviointia koskevat tieteelliset ohjeet. Rokoteantigeenin päätiedot sisältävän asiakirjan jättämis- ja arviointimenettely on noudatettava seuraavassa asiakirjassa julkaistuja komission ohjeita: The rules governing medicinal products in the European Union (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä), Volume 6 B, Notice to applicants.

B. USEITA KANTOJA KOSKEVA HAKEMUSAINEISTO

Tiettyjen immunologisten eläinlääkkeiden osalta (suu- ja sorkkatauti, lintuinfluenssa ja bluetongue-tauti) ja poiketen II osaston 2 osan C jakson vaikuttavia aineita koskevista säännöksistä, otetaan käyttöön useita kantoja koskevan hakemusaineiston käsite.

Useita kantoja koskevalla hakemusaineistolla tarkoitetaan yhtä aineistoa, joka sisältää tarvittavat tiedot erilaisten kantavaihtoehtojen tai -yhdistelmien ainutkertaista ja yhtä, perusteellista tieteellistä arviointia varten, jotta voidaan myöntää lupa antigeenirakenteeltaan muuntuvia viruksia vastaan annettaville rokotteille.

Virasto antaa useita kantoja koskevan hakemusaineiston jättämistä ja arviointia koskevat tieteelliset ohjeet. Useita kantoja koskevan hakemusaineiston jättämis- ja arviointimenettely on noudatettava seuraavia komission julkaisemia ohjeita: The rules governing medicinal products in the European Union (Lääkkeisiin sovellettavat säännöt Euroopan yhteisössä), Volume 6 B, Notice to applicants.

2. HOMEOPAATTISET ELÄINLÄÄKKEET

Tässä jaksossa vahvistetaan I osaston 2 ja 3 osan soveltamista koskevat erityissäännökset 1 artiklan 8 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden osalta.

2 osa

Liitteen I osaston 2 osan säännöksiä sovelletaan asiakirjoihin, jotka toimitetaan 18 artiklan mukaisessa, 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden yksinkertaistetussa rekisteröintimenettelyssä, ja 19 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja muita homeopaattisia eläinlääkkeitä koskevia lupia varten toimitettaviin asiakirjoihin seuraavin muutoksin.

a) Terminologia

Myyntilupahakemuksessa kuvatun homeopaattisen kannan latinankielisen nimen on oltava yhdenmukainen Euroopan farmakopeassa mainitun latinankielisen nimen kanssa, tai jos nimi ei sisälly Euroopan farmakopeaan, jäsenvaltion virallisessa farmakopeassa mainitun nimen kanssa. Myös jäsenvaltioissa käytössä olevat tavanomaiset nimet on tarvittaessa ilmoitettava.

b) Lähtöaineiden tarkastus

Hakemuksen ohessa olevia tietoja ja asiakirjoja lähtöaineista eli kaikista aineksista, myös raaka-aineista ja välituotteista, joita on käytetty lopulliseen homeopaattiseen eläinlääkkeeseen lisättävään laimennukseen, täydennetään lisätiedoilla homeopaattisesta kannasta.

Yleisiä laatuvaatimuksia sovelletaan kaikkiin lähtö- ja raaka-aineisiin sekä valmistusprosessin välivaiheisiin lopulliseen homeopaattiseen lääkkeeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti. Jos toksisia aineosia esiintyy, tämä olisi mahdollisuuksien mukaan tarkastettava lopullisessa laimennuksessa. Jos tämä ei kuitenkaan ole mahdollista korkean laimennusasteen vuoksi, toksiset aineosat on tarkastettava aikaisemmassa vaiheessa. Valmistusprosessin jokainen vaihe lähtöaineista lopulliseen tuotteeseen lisättävään lopulliseen laimennukseen asti on kuvattava kokonaisuudessaan.

Mahdollisten laimennusten eri vaiheet on suoritettava Euroopan farmakopean asianomaisessa monografiassa tai sen puuttuessa jäsenvaltiossa virallisesti voimassa olevassa farmakopeassa vahvistettujen homeopaattisten valmistusmenetelmien mukaisesti.

c) *Lopullisen lääkkeen tarkastukset*

Valmiisiin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin sovelletaan yleisiä laatuvaatimuksia. Hakijan on perusteltava kaikki poikkeukset asianmukaisesti.

Kaikki toksikologisesti merkittävät aineosat on tunnistettava ja niiden pitoisuus on määritettävä. Jos voidaan perustella, että kaikkien toksikologisesti merkittävien aineosien tunnistaminen ja/tai pitoisuuden määrittäminen ei ole mahdollista esimerkiksi sen vuoksi, että ne ovat laimennettuina lopulliseen lääkkeeseen, laatu on osoitettava koko valmistus- ja laimennusprosessiin validoinnin avulla.

d) *Säilyvyyskokeet*

Lopullisen lääkevalmisteen säilyvyys on osoitettava. Homeopaattisten kantojen säilyvyyttä koskevat tiedot ovat yleensä siirrettävissä kannoista tehtyihin laimennuksiin tai potentointiin. Jos vaikuttavan aineen tunnistaminen tai pitoisuuden määrittäminen ei ole mahdollista laimennusasteen vuoksi, voidaan antaa selvitys lääkemuotoa koskevista säilyvyystiedoista.

3 osa

Liitteen I osaston 3 osan säännöksiä sovelletaan tämän direktiivin 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen homeopaattisten eläinlääkkeiden yksinkertaistettuun rekisteröintimenettelyyn seuraavan eritelmän mukaisesti, sanotun rajoittamatta asetuksen (ETY) N:o 2377/90 säännösten soveltamista elintarvikkeiden tuotantoon käytettäville eläinlajeille annettavaksi tarkoitettuihin homeopaattisiin kantoihin sisältyvien aineiden osalta.

Kaikki puuttuvat tiedot on perusteltava, eli on annettava perustelut sille, miksi turvallisuustason osoittamista voidaan pitää hyväksyttävänä, vaikka kaikkia tutkimuksia ei ole tehty.”
