

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

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

Muutettu:

		virallinen lehti		
		N:o	sivu	päivämäärä
► <u>M1</u>	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2004/28/EY, annettu 31 päivänä maaliskuuta 2004	L 136	58	30.4.2004
► <u>M2</u>	Komission direktiivi 2009/9/EY, annettu 10 päivänä helmikuuta 2009	L 44	10	14.2.2009
► <u>M3</u>	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EY) N:o 470/2009, annettu 6 päivänä toukokuuta 2009	L 152	11	16.6.2009
► <u>M4</u>	Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivi 2009/53/EY, annettu 18 päivänä kesäkuuta 2009	L 168	33	30.6.2009
► <u>M5</u>	Euroopan parlamentin ja neuvoston asetukset (EY) N:o 596/2009, annettu 18 päivänä kesäkuuta 2009	L 188	14	18.7.2009



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

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

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

ottavat huomioon komission ehdotuksen,

ottavat huomioon talous- ja sosiaalikomitean lausunnon ⁽¹⁾,

noudattavat perustamissopimuksen 251 artiklassa tarkoitettua
menettelyä ⁽²⁾

sekä katsovat seuraavaa:

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

⁽¹⁾ EYVL C 75, 15.3.2000, s. 11.

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

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

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

⁽⁵⁾ EYVL L 373, 31.12.1990, s. 26.

⁽⁶⁾ EYVL L 297, 13.10.1992, s. 12.

▼B

misteiden ominaisuuksia koskevien hyväksytyjen yhteenvedojen muodossa.

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

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

▼B

mahdolliseksi turvallisten ja hyvänlaatuisten lääkkeiden liikkuminen kaikkialla yhteisössä.

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

▼B

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

OVAT ANTANEET TÄMÄN DIREKTIIVIN:

⁽¹⁾ EYVL L 184, 17.7.1999, s. 23.

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

▼BI OSASTO
MÄÄRITELMÄT*1 artikla*

Tässä direktiivissä tarkoitetaan:

▼M1

2. ”*Eläinlääkkeellä*”:

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

▼B

4. ”*Aineella*”:

kaikkia aineita, riippumatta alkuperästä, joka voi olla:

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

5. ”*Lääkereichua varten tarkoitettulla premiksillä*”:

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

6. ”*Lääkereichulla*”:

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

7. ”*Immunologisella eläinlääkkeellä*”:

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

▼M1

8. ”*Homeopaattisella eläinlääkkeellä*”:

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

▼ M1

9. ”Varoajalla”:

aikaa, joka täytyy olla sen ajankohdan, kun eläimelle on viimeksi annettu eläinlääkettä tavanomaisissa käyttöolosuhteissa ja tämän direktiivin säännösten mukaisesti, ja sen ajankohdan välillä, kun tällaisista eläimistä tuotetaan elintarvikkeita; varoajan tarkoituksena on suojella kansanterveyttä varmistamalla, etteivät kyseiset elintarvikkeet sisällä jäämiä asetuksen (ETY) N:o 2377/90 nojalla vaikuttavien aineiden jäämille vahvistettuja enimmäisrajoja ylittävänä määrinä.

10. ”Haittavaikutuksella”:

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

▼ B

11. ”Epätoivotulla vaikutuksella ihmiseen”:

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

12. ”Vakavalla epätoivotulla vaikutuksella”:

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

13. ”Odottamattomalla epätoivotulla vaikutuksella”:

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

14. ”Säännöllisillä turvallisuuskatsauksilla”:

säännöllisiä raportteja, jotka sisältävät 75 artiklassa tarkoitettut tiedot.

15. ”Markkinoille saattamisen jälkeisellä valvontatutkimuksella”:

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

16. ”Alkuperäistarkoituksesta poikkeavalla käytöllä”:

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

17. ”Eläinlääkkeiden tukkukaupalla”:

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

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

▼ M1

17a. ”Myyntiluvan haltijan edustajalla”:

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

▼ M1

18. *"Virastolla"*:
asetuksella (EY) N:o 726/2004 ⁽¹⁾ perustettua Euroopan lääkevirastoa.
19. *"Lääkkeen käyttöön liittyvillä riskeillä"*:
— eläinlääkkeen laatuun, turvallisuuteen ja tehoon liittyviä, eläinten tai ihmisten terveydelle aiheutuvia riskejä,
— ympäristölle aiheutuviin epäsuotaviin vaikutuksiin liittyviä riskejä.
20. *"Riski-hyötysuhteella"*:
eläinlääkkeen hyödyllisten terapeuttisten vaikutusten arviointia suhteessa edellä määritettyihin riskeihin.
21. *"Eläinlääkemääräyksellä"*:
eläinlääkettä koskevaa määräystä, jonka on antanut ammattihenkilö, joka sovellettavan kansallisen lainsäädännön mukaisesti on oikeutettu määräämään eläinlääkkeitä.
22. *"Eläinlääkkeen nimellä"*:
lääkkeelle annettua joko keksittyä nimeä, joka ei saa johtaa sekaannukseen yleisnimen kanssa, taikka yleisnimeä tai tieteellistä nimeä yhdessä tavaramerkin tai myyntiluvan haltijan nimen kanssa.
23. *"Yleisnimellä"*:
Maailman terveysjärjestön suosittelemaa kansainvälistä yleisnimeä, johon kenelläkään ei ole yksinomaista oikeutta, tai, jos tällaista ei ole, tavanomaista yleisnimeä.
24. *"Eläinlääkkeen vahvuudella"*:
vaikuttavien aineiden pitoisuutta, joka on ilmaistu määrällisesti annos-, tilavuus- tai painoyksikköä kohden annostustavan mukaan.
25. *"Sisäpakkauksella"*:
pakkausta tai muuta päällystä, joka on suorassa kosketuksessa lääkkeen kanssa.
26. *"Ulommalla päällyksellä"*:
pakkausta, johon sisäpakkaus sijoitetaan.
27. *"Merkinnöillä"*:
sisäpakkauksessa tai ulommassa päällyksessä annettuja tietoja.
28. *"Pakkausselosteella"*:
Lääkkeen mukana olevaa käyttäjälle tarkoitettua selostetta.

▼ B

II OSASTO

SOVELTAMISALA

▼ M1

2 artikla

- Tätä direktiiviä sovelletaan eläinlääkkeisiin, lääkerehujen esiseokset mukaan lukien, jotka on tarkoitettu saatettaviksi markkinoille jäsenvaltioissa ja jotka on valmistettu teollisesti tai joiden valmistuksessa käytetään teollista prosessia.
- Tätä direktiiviä sovelletaan epäselvissä tapauksissa, joissa tuote voi kaikki sen ominaisuudet huomioon ottaen vastata "eläinlääkkeen" määritelmää ja yhteisön muun lainsäädännön soveltamisalaan kuuluvan tuotteen määritelmää.

⁽¹⁾ EYVL L 136, 30.4.2004, s. 1.

▼M1

3. Sen estämättä mitä 1 kohdassa säädetään, tätä direktiiviä sovelletaan myös 50, 50a, 51 ja 80 artiklassa säädettyssä laajuudessa lähtöaineina käytettäviin vaikuttaviin aineisiin sekä lisäksi 68 artiklassa säädettyssä laajuudessa tiettyihin aineisiin, joita voidaan käyttää eläinlääkkeinä ja joilla on anabolisia, infektiota estäviä, loistartuntoja ehkäiseviä, tulehdusreaktioita estäviä (anti-inflammatorisia), hormonaalisia tai psykotrooppisia ominaisuuksia.

3 artikla

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

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

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

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

▼B*4 artikla*

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

▼M1

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

⁽¹⁾ EYVL L 92, 7.4.1990, s. 42.

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

▼B

III OSASTO
MARKKINOILLE SAATTAMINEN

1 LUKU

Markkinoille saattamista koskeva lupa

▼M1

5 artikla

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

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

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

6 artikla

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

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

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

▼B

7 artikla

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

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

⁽²⁾ EYVL L 23, 28.1.2000, s. 72.

▼ M1*8 artikla*

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

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

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

▼ B*9 artikla*

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

▼ M1*10 artikla*

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

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

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

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

▼M5

3. Poiketen siitä, mitä 11 artiklassa säädetään, komissio laatii luettelon aineista, jotka ovat välttämättömiä hevoseläinten hoidossa ja joiden varoaika on vähintään kuusi kuukautta päätöksissä 93/623/ETY ja 2000/68/EY säädetyn valvontamekanismin mukaan.

Tämä toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia täydentämällä sitä, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼M1*11 artikla*

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

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

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

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

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

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

▼M5

Komissio voi kuitenkin muuttaa mainittuja varoaikoja. Nämä toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼M1

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

4. Soveltaessaan 1 ja 2 kohdan säännöksiä eläinlääkäri on pidettävä kirjaa eläinten tutkimispäivämäärästä, omistajaa koskevista tiedoista,

▼ M1

hoidettujen eläinten lukumäärästä, diagnoosista, määrätystä lääkkeistä, annetuista annoksista, hoidon kestosta ja suositelluista varoajoista. Hänen on pidettävä tämä kirjanpito toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään viiden vuoden ajan.

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

12 artikla

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

Jos eläinlääke on tarkoitettu yhdelle tai useammalle tuotantoeläinlajille mutta sen farmakologisesti vaikuttavia aineita ei ole vielä lisätty asianomaisen lajin tai asianomaisten lajien osalta asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen I, II tai III, myyntilupahakemus voidaan jättää vasta sen jälkeen, kun asianmukainen hakemus jäämien enimmäismäärien vahvistamiseksi kyseisen asetuksen säännösten mukaisesti on jätetty. Jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan asianmukaisesti laaditun hakemuksen jättämisen ja myyntilupahakemuksen jättämisen välisen ajan on oltava vähintään kuusi kuukautta.

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

2. Myyntilupa voidaan myöntää vain yhteisöön sijoittautuneelle hakijalle.

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

- a) lääkkeen markkinoille saattamisesta vastaavan henkilön ja tarvittaessa valmistajan tai valmistajien nimi tai toiminimi, kotipaikka ja päätoimipaikka sekä valmistuspaikka;
- b) eläinlääkkeen nimi;
- c) kaikkien eläinlääkkeen valmistusaineiden laatu ja määrä, mukaan lukien Maailman terveysjärjestön suosittelema kansainvälinen yleisnimi (INN-nimi), jos sellainen on olemassa, tai kemiallinen nimi;
- d) kuvaus valmistusmenetelmästä;
- e) käyttöaiheet, vasta-aiheet ja haittavaikutukset;
- f) annostus eri eläinlajeille, joille eläinlääke on tarkoitettu, lääkekuoto, antotapa ja -reitti sekä ehdotettu kelpoisuusaika;
- g) syyt, joiden perusteella on toteutettava varotoimia eläinlääkkeen varastoinnin aikana, annosteltaessa sitä eläimille ja hävitettäessä jätteitä, sekä tiedot mahdollisista riskeistä, joita lääkkeestä voi aiheutua ympäristölle sekä ihmisten, eläinten tai kasvien terveydelle;
- h) tuotantoeläinlajeille tarkoitettujen lääkkeiden varoaika;
- i) selostus valmistajan käyttämistä tutkimusmenetelmistä;
- j) tulokset:

— farmaseuttisista (fysikaalis-kemiallisista, biologisista tai mikrobiologisista) tutkimuksista,

▼ **M1**

- turvallisuus- ja jäämätutkimuksista,
 - prekliinisistä ja kliinisistä tutkimuksista.
 - testeistä, joilla arvioidaan lääkkeen ympäristölle mahdollisesti aiheuttamaa riskiä; nämä vaikutukset on arvioitava ja niiden rajoittamiseksi on harkittava tapauskohtaisesti erityissäännöksiä,
- k) yksityiskohtainen kuvaus lääketurvajärjestelmästä ja tarvittaessa riskinhallintajärjestelmästä, jonka hakija ottaa käyttöön;
- l) 14 artiklan mukainen valmisteyhteenveto, vedokset eläinlääkkeen sisäpakkauksesta ja ulommasta päällyksestä sekä pakkausseloste 58-61 artiklan mukaisesti;
- m) asiakirja, joka osoittaa, että valmistajalla on kotimaassaan lupa valmistaa eläinlääkkeitä;
- n) jäljennökset toisessa jäsenvaltiossa tai kolmannessa maassa mahdollisesti saaduista asianomaisen eläinlääkkeen myyntiluvista sekä luetelo jäsenvaltioista, joissa tämän direktiivin vaatimusten mukainen myyntilupahakemus on tutkittavana; hakijan 14 artiklan mukaisesti ehdottaman tai jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen 25 artiklan mukaisesti hyväksymän valmisteyhteenvedon jäljennös sekä ehdotetun pakkausselosteen jäljennös, yksityiskohdat kaikista luvan hylkäyspäätöksistä sekä yhteisössä että kolmansissa maissa ja näiden päätösten perustelut. Nämä tiedot on saatettava ajan tasalle säännöllisesti;
- o) näyttö siitä, että hakijalla on pätevä lääketurvatoiminnasta vastaava henkilö palveluksessaan ja tarvittavat keinot ilmoittaa mahdollisista haittavaikutuksista, joita epäillään aiheutuvan joko yhteisössä tai kolmannessa maassa;
- p) jos eläinlääke on tarkoitettu yhdelle tai useammalle tuotantoeläinlajille ja jos eläinlääkkeen farmakologisesti vaikuttavia aineita ei ole vielä lisätty asetuksen (ETY) N:o 2377/90 liitteeseen I, II tai III kyseisen lajin osalta, todistus jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan asianmukaisen hakemuksen jättämisestä virastolle kyseisen asetuksen säännösten mukaisesti.

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

13 artikla

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

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

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

▼M5

Toisessa alakohdassa säädetty kymmenen vuoden ajanjakso pidennetään kuitenkin 13 vuoteen, kun on kyse eläinlääkkeistä, jotka on tarkoitettu kaloille, mehiläisille tai muille komission nimeämille lajeille.

Tämä toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia täydentämällä sitä, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼M1

2. Tässä artiklassa tarkoitetaan:

- a) ”vertailulääkkeellä” 5 artiklassa tarkoitettua, 12 artiklan säännösten mukaisesti luvan saanutta lääketta;
- b) ”geneerisellä lääkkeellä” lääketta, joka on vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta koostumukseltaan samanlainen, jolla on sama lääkemuo-to ja jonka biologinen samanarvoisuus vertailulääkkeen kanssa on osoitettu biologista hyväksikäytettävyyttä koskevissa asianmukaisissa tutkimuksissa. Vaikuttavan aineen eri suoloja, estereitä, eettereitä, isomeerejä, isomeerien sekoituksia tai johdannaisia pidetään samana vaikuttavana aineena, elleivät ne ole merkittävällä tavalla erilaisia turvallisuutta ja/tai tehoa koskevilta ominaisuuksiltaan. Tällaisissa tapauksissa hakijan on toimitettava lisätietoja osoitukseen hyväksyty-n vaikuttavan aineen erilaisten suolojen, estereiden tai johdannaisten turvallisuuden ja/tai tehon. Erilaisia lääkeainetta välittömästi vapauttavia suun kautta annosteltavia lääkemuo-toja on pidettävä samana lääkemuo-tona. Hakija voidaan vapauttaa biologista hyväksikäytettävyyttä koskevista tutkimuksista, jos hän voi osoittaa, että geneerinen lääke täyttää asianomaisissa yksityiskohtaisissa ohjeissa määritellyt asiaan kuuluvat perusteet.

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

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

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

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

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

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

▼ M1*13 a artikla*

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

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

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

13 b artikla

Jos eläinlääke sisältää myyntiluvan saaneiden eläinlääkkeiden koostumukseen kuuluvia vaikuttavia aineita, joita ei ole toistaiseksi käytetty yhdistelmänä hoitotarkoituksiin, on turvallisuus- ja jäämätutkimusten, jos se on tarpeen, sekä yhdistelmää koskevien uusien prekliinisten tai kliinisten tutkimusten tulokset esitettävä 12 artiklan 3 kohdan ensimmäisen alakohdan j alakohdan mukaisesti, mutta jokaisesta yksittäisestä vaikuttavasta aineesta ei tarvitse esittää tieteellisiä viitteitä.

13 c artikla

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

13 d artikla

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

14 artikla

Valmisteyhteenvedon tulee sisältää alla esitettyssä järjestyksessä seuraavat tiedot:

- 1) eläinlääkkeen nimi, vahvuus ja lääkekuoto;
- 2) vaikuttavat aineet ja apuaineen ainesosat sekä niiden määrät siinä laajuudessa kuin nämä tiedot ovat tarpeen lääkkeen annostelemiseksi oikein. Yhteenvedossa on käytettävä tavanomaista yleisnimeä tai kemiallista kuvausta;
- 3) lääkekuoto;

▼ M1

- 4) kliiniset tiedot:
 - 4.1 kohde-eläinlajit,
 - 4.2 käyttöaiheet kohde-eläinlajeittain,
 - 4.3 vasta-aiheet,
 - 4.4 erityiset varoitukset kunkin kohde-eläinlajin osalta,
 - 4.5 käyttöön liittyvät erityiset varotoimenpiteet, myös sellaiset, joihin lääkettä eläimille antavan henkilön on ryhdyttävä,
 - 4.6 haittavaikutukset (esiintymistiheys ja vakavuus),
 - 4.7 käyttö tiineyden, laktaation tai muninnan aikana,
 - 4.8 yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa ja muunlaiset yhteisvaikutukset,
 - 4.9 annostus ja antoreitti,
 - 4.10 yliannostus (oireet, toimenpiteet hätätilanteessa, vasta-aineet, jos tarpeen),
 - 4.11 varoajat eri elintarvikkeille, myös silloin, jos varoaika on nolla,
- 5) farmakologiset ominaisuudet:
 - 5.1 farmakodynaamiset ominaisuudet
 - 5.2 farmakokineettiset tiedot
- 6) farmaseuttiset tiedot:
 - 6.1 apuaineiden luettelo,
 - 6.2 merkittävät yhteensopimattomuudet,
 - 6.3 kelpoisuus aika, tarvittaessa lääkkeen käyttökuntoon saattamisen jälkeen tai kun pakkaus avataan ensimmäisen kerran,
 - 6.4 erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet,
 - 6.5 sisäpakkauksen laatu ja koostumus,
 - 6.6 tarvittaessa erityiset varotoimet käyttämättömien eläinlääkkeiden tai näiden lääkkeiden käytöstä peräisin olevien jätteiden hävittämisen osalta,
- 7) myyntiluvan haltija,
- 8) myyntiluvan numero tai numerot,
- 9) myyntiluvan ensimmäisen myöntämisen tai myyntiluvan uusimisen päivämäärä,
- 10) tekstin tarkistamisen päivämäärä.

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

15 artikla

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

2. Henkilöiden, joilla on 1 kohdassa tarkoitettu tekninen ja ammatillinen pätevyys, on perusteltava mahdollinen viittaaminen 13 a artiklan 1

▼ M1

kohdassa tarkoitettuun tieteelliseen kirjallisuuteen liitteessä I säädetyin edellytyksin.

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

▼ B

2 LUKU

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

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

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

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

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

▼ B*17 artikla***▼ M1**

1. Rajoittamatta tuotantoeläimille tarkoitettujen farmakologisesti vaikuttavien aineiden jäämien enimmäismäärien vahvistamista koskevan asetuksen (ETY) N:o 2377/90 säännösten soveltamista, ainoastaan sellaisiin homeopaattisiin eläinlääkkeisiin, jotka täyttävät kaikki seuraavat edellytykset, voidaan soveltaa erityistä, yksinkertaistettua rekisteröintimenettelyä:

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

▼ M5

Komissio voi mukauttaa ensimmäisen alakohdan b ja c alakohdan säännöksiä, jos se uuden tieteellisen näytön vuoksi vaikuttaa perustellulta. Nämä toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼ M1

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

▼B

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

▼M1**▼B***18 artikla*

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

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

▼M1

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

▼B

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

▼M1

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

▼B

- lääkkeen säilyvyyttä koskevat tiedot;

▼M1

- ehdotettu varoaika tarvittavine perusteluineen.

19 artikla

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

2. Jäsenvaltio voi säätää tai pitää voimassa alueellaan erityisiä, muita kuin 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja säännöksiä lemmikkieläimille ja eksoottisille lajeille, joita ei käytetä elintarvikkeiden tuottamiseen, homeopaattisten eläinlääkkeiden turvallisuustutkimuksia sekä prekliinisiä ja kliinisiä tutkimuksia varten siinä jäsenvaltiossa harjoitettavan homeopatian periaatteiden mukaisesti. Tässä tapauksessa jäsenvaltion on ilmoitettava komissiolle voimassa olevista erityissäännöksistä.

▼B*20 artikla*

Tätä lukua ei sovelleta immunologisiin eläinlääkkeisiin.

Mitä VI ja VII osastossa säädetään, sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

▼B

3 LUKU

Markkinoille saattamista koskeva lupamenettely**▼M1***21 artikla*

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

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

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

22 artikla

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

23 artikla

Käsitellessään 12-13 d artiklan mukaisesti esitettyä hakemusta jäsenvaltion:

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

▼B*24 artikla*

Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että:

- a) toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat, kykenevätkö valmistajat ja kolmansista maista eläinlääkkeitä maahantuovat valmistamaan ne 12 artiklan 3 kohdan d alakohdassa tarkoitettulla tavalla esitettyjen ilmoitusten mukaisesti tai suorittamaan tarkastukset 12 artiklan 3 kohdan i alakohdassa mainituissa hakemusasiakirjoissa esitettyjen menetelmien mukaisesti;

▼B

- b) toimivaltaiset viranomaiset voivat valtuuttaa valmistajat ja kolmansista maista eläinlääkkeitä maahantuovat, perustelluissa tapauksissa, suorituttamaan valmistuksen tiettyjä vaiheita tai tiettyjä a alakohdassa tarkoitettuja tarkastustutkimuksia ulkopuolisilla; tällaisissa tapauksissa toimivaltaiset viranomaiset tarkastavat nämä laitokset.

▼M1*25 artikla*

1. Myöntäessään myyntiluvan toimivaltaisen viranomaisen on ilmoitettava luvan haltijalle hyväksymästään valmisteyhteenvedosta.
2. Toimivaltaisen viranomaisen on toteutettava myyntiluvan myöntämisen yhteydessä tai myöhemmin kaikki tarvittavat toimenpiteet sen varmistamiseksi, että eläinlääkettä koskevat tiedot, erityisesti merkinnät ja pakkausseloste, ovat hyväksytyt valmisteyhteenvedon mukaisia.
3. Toimivaltaisen viranomaisen on asetettava julkisesti saataville myyntilupa ja siihen liittyvä valmisteyhteenvedo viipymättä kustakin eläinlääkkeestä, jolle se on myöntänyt myyntiluvan.
4. Toimivaltaisen viranomaisen on laadittava arviointilausunto ja huomioita asianomaista eläinlääkettä koskevien farmaseuttisten, turvallisuus- ja jäämätutkimusten sekä prekliinisten ja kliinisten tutkimusten tuloksista. Arviointilausunto on saatettava ajan tasalle, kun eläinlääkkeen laadun, turvallisuuden ja tehon arvioimisen kannalta tärkeiksi osoittautuvia uusia tietoja tulee saataville.

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

▼B*26 artikla***▼M1**

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

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

▼B*27 artikla*

1. Sen jälkeen kun markkinoille saattamista koskeva lupa on annettu, luvanhaltijan on 12 artiklan 3 kohdan d ja i alakohdassa tarkoitettujen valmistus- ja tarkastusmenetelmien osalta otettava huomioon tekniikan ja tieteen kehitys ja esitettävä mahdollisesti tarvittavat muutokset, jotta eläinlääkkeiden valmistus ja tarkastus tapahtuisi yleisesti hyväksytyin tieteellisin menetelmin.

Asianomaisen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen on hyväksyttävä nämä muutokset.

▼ **M1**

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

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

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

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

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

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

27 a artikla

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

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

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

▼ **M4***27 b artikla*

Komissio vahvistaa asianmukaiset järjestelyt tämän direktiivin mukaisesti myönnettyjen myyntilupien ehtoihin tehtävien muutosten tutkimiseksi.

Komissio vahvistaa kyseiset järjestelyt täytäntöönpanoasetuksella. Kyseinen toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia sitä täydentämällä, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

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

▼ **M1***28 artikla*

1. Myyntilupa on voimassa viisi vuotta, sanotun kuitenkin rajoittamatta 4 ja 5 kohdan soveltamista.
2. Myyntilupa voidaan uusia viiden vuoden kuluttua luvan myöntäneen jäsenvaltion toimivaltaisen viranomaisen tekemän riski-hyötysuhteen uudelleenarvioinnin perusteella.

Myyntiluvan haltijan on tätä varten toimitettava ajantasaistettu luettelo kaikista toimitetuista laatu-, turvallisuutta ja tehoa koskevista asiakirjoista, mukaan lukien tiedot kaikista myyntiluvan myöntämisen jälkeen tehdyistä muutoksista, vähintään kuusi kuukautta ennen myyntiluvan voimassaolon päättymistä 1 kohdan mukaisesti. Toimivaltainen viranomainen voi koska tahansa vaatia hakijaa toimittamaan luetellut asiakirjat.
3. Kerran uusittu myyntilupa on voimassa rajoittamattoman ajan, ellei toimivaltainen viranomainen päättä lääketurvatoimintaan liittyvistä perustelluista syistä uusia myyntilupaa toisen kerran viideksi vuodeksi 2 kohdan mukaisesti.
4. Myyntilupa lakkaa olemasta voimassa, jollei myyntiluvan saanutta eläinlääkettä ole tosiasiallisesti saatettu markkinoille luvan myöntäneessä jäsenvaltiossa kolmen vuoden kuluessa luvan myöntämisestä.
5. Siinä tapauksessa, että aiemmin jäsenvaltiossa markkinoille saatettu myyntiluvan saanut eläinlääke ei enää tosiasiallisesti ole saatavilla markkinoilla tässä jäsenvaltiossa kolmena peräkkäisenä vuotena, kyseiselle eläinlääkkeelle myönnetty lupa lakkaa olemasta voimassa.
6. Poikkeuksellisissa olosuhteissa ja ihmisten tai eläinten terveyteen liittyvistä syistä toimivaltainen viranomainen voi myöntää poikkeuksia 4 ja 5 kohdasta. Poikkeusten on oltava asianmukaisesti perusteltuja.

▼ **B***29 artikla*

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

▼ **M1***30 artikla*

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

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

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

▼ **M1**

f) eläinlääkettä tarjotaan myyntiin käytettäväksi sellaiseen tarkoitukseen, joka kielletään yhteisön muissa säännöksissä.

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

Myyntiluvan hakija tai haltija vastaa toimitettujen asiakirjojen ja tietojen oikeellisuudesta.

4 LUKU

Keskinäisen tunnustamisen menettely ja hajautettu menettely*31 artikla*

1. Perustetaan koordinoitiryhmä, joka tarkastelee kaikkia eläinlääkkeen myyntilupaan kahdessa tai useammassa jäsenvaltiossa liittyviä kysymyksiä tässä luvussa säädettyjen menettelyjen mukaisesti. Virasto vastaa koordinoitiryhmän sihteeristön tehtävistä.

2. Koordinoitiryhmässä on jokaisesta jäsenvaltiosta yksi edustaja, joka nimetään kolmeksi vuodeksi ja joka voidaan valita myös uudeksi toimikaudeksi. Koordinoitiryhmän jäsenillä voi olla apunaan asiantuntijoita.

3. Koordinoitiryhmä vahvistaa työjärjestyksensä, joka tulee voimaan komission annettua asiasta myönteisen lausunnon. Työjärjestys julkistetaan.

32 artikla

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

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

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

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

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

4. Asianomaisten jäsenvaltioiden on hyväksyttävä 90 päivän kuluessa 2 ja 3 kohdassa tarkoitettujen asiakirjojen vastaanottamisesta arviointilausunto, valmisteyhteenveto, merkinnät ja pakkausseloste sekä ilmoitettava hyväksynnästä viitejäsenvaltiolle. Viitejäsenvaltion on todettava

▼ M1

kaikkien osapuolten kesken vallitseva yhteisymmärrys, saatettava menettely päätökseen ja ilmoitettava asiasta hakijalle.

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

33 artikla

1. Jos jäsenvaltio ei voi hyväksyä arviointilausuntoa, valmisteyhteenvedoa, merkintöjä ja pakkausselostetta 32 artiklan 4 kohdassa tarkoitetussa määräajassa ihmisten tai eläinten terveydelle tai ympäristölle koituvan mahdollisen vakavan riskin vuoksi, sen on perusteltava näkemyksensä yksityiskohtaisesti viitejäsenvaltiolle, muille asianomaisille jäsenvaltioille ja hakijalle. Erimielisyyden syyt on toimitettava välittömästi koordinoitiryhmän käsiteltäväksi.

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

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

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

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

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

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

34 artikla

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

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

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

▼ M1

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

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

35 artikla

1. Yhteisön etua koskevissa erityistapauksissa jäsenvaltiot, komissio tai myyntiluvan hakija tai haltija panevat asian vireille komiteassa 36, 37 ja 38 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti ennen kuin myyntilupahakemusta tai luvan keskeyttämistä, peruuttamista tai myyntiluvan ehtojen tarpeellisiksi katsottavia muita muutoksia koskeva päätös tehdään, erityisesti VII osaston mukaisesti kerättyjen tietojen ottamiseksi huomioon.

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

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

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

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

36 artikla

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

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

Kiireellisessä tapauksessa komitea voi puheenjohtajansa ehdotuksesta päättää lyhyemmästä määräajasta.

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

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

Komitean lausuntoon on liitettävä luonnokset valmisteyhteenvedoksi, merkinnöiksi ja pakkausselosteeksi.

Komitea voi tarvittaessa kutsua muita henkilöitä antamaan tietoja käsiteltävästä asiasta.

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

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

- hakemus ei täytä luvan myöntämisperusteita,
- myyntiluvan hakijan tai haltijan 14 artiklan mukaisesti ehdottamaa valmisteyhteenvetoa olisi muutettava,

▼ M1

- lupa tulisi myöntää ehdollisena, ottaen huomioon olosuhteet, joiden katsotaan olevan olennaisen tärkeitä eläinlääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta, lääketurvatoiminta mukaan luettuna, tai
- myyntilupa olisi keskeytettävä, sitä olisi muutettava tai se olisi peruutettava.

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

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

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

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

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

37 artikla

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

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

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

Päätösluonnos toimitetaan jäsenvaltioille ja myyntiluvan hakijalle tai haltijalle.

▼ B*38 artikla***▼ M1**

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

▼ B

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

Näillä mukautuksilla säädetään, että:

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

▼M1

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

▼B

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

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

▼M1

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

▼B*39 artikla*

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

▼M4**▼M5**

Komissio hyväksyy järjestelyt täytäntöönpanoasetuksella. Tämä toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia täydentämällä sitä, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼B

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

40 artikla

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

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

▼B*41 artikla*

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

42 artikla

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

▼M1

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

43 artikla

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

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

▼B

IV OSASTO

VALMISTUS JA TUONTI

44 artikla

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

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

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

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

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

▼M1

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

▼B*45 artikla*

Saadakseen valmistusluvan on hakijan täytettävä ainakin seuraavat vaatimukset:

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

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

46 artikla

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

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

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

47 artikla

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

48 artikla

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

49 artikla

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

50 artikla

Valmistusluvan haltija on velvollinen ainakin:

- a) pitämään henkilökuntaa, joka täyttää jäsenvaltiossa lainsäädännön edellyttämät vaatimukset sekä valmistuksen että tarkastuksen osalta;

▼ B

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

▼ M1

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

▼ B

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

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

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

▼ M1*50 a artikla*

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

▼ M5

2. Komissio hyväksyy tarvittavat muutokset 1 kohdan säännösten mukauttamiseksi tieteeseen ja tekniikan kehitykseen.

Nämä toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsitteeseen sääntelymenettelyä noudattaen.

▼ B*51 artikla***▼ M5**

Komissio hyväksyy 50 artiklan f alakohdassa tarkoitetut eläinlääkkeiden hyviä valmistustapoja koskevat periaatteet ja suuntaviivat jäsenvaltioille osoitetun direktiivin muodossa. Nämä toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia täydentämällä sitä, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsitteeseen sääntelymenettelyä noudattaen.

▼B

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

▼M1

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

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

▼B*52 artikla*

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

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

*53 artikla***▼M1**

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

▼B

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

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

Jos jäsenvaltiossa on yhtäaikaan kaksi yliopistollista opinto-ohjelmaa tai kaksi valtion samanarvoiseksi tunnustamaa opinto-ohjelmaa ja jos yksi näistä kestää neljä vuotta ja toinen kolme vuotta, katsotaan kolmivuotisen kurssin, joka johtaa yliopistollisen opinto-ohjelman tai sen kanssa samanarvoiseksi tunnustettun kurssin suorittamisen perusteella myönnettävään tutkintotodistukseen, todistukseen tai muuhun muodollista kelpoisuutta osoittavaan asiakirjaan, täyttävän ensimmäisessä alakohdassa tarkoitettujen ajallista kestoja koskevat edellytykset, jos asianomainen valtio tunnustaa kummankin opinto-ohjelman suorittamisesta myönnettävät tutkintotodistukset, todistukset tai muut muodollista kelpoisuutta osoittavat asiakirjat samanarvoisiksi.

Opetusohjelman tulee sisältää teoreettisia ja käytännön opintoja vähintään seuraavissa perusoppiaineissa:

- kokeellinen fysiikka,
- yleinen ja epäorgaaninen kemia,
- orgaaninen kemia,
- analyyttinen kemia,

▼B

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

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

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

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

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

*54 artikla***▼M1**

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

▼B

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

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

▼B*55 artikla*

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

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

▼M1

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

▼B

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

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

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

56 artikla

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

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

57 artikla

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

V OSASTO

MERKITSEMINEN JA PAKKAUSSELOSTE*58 artikla*

1. ►**M1** Eläinlääkkeiden sisäpakkausten ja ulompien päällysten on oltava toimivaltaisten viranomaisten hyväksymiä paitsi jos on kyse 17 artiklan 1 kohdassa tarkoitetuista lääkkeistä. Niissä on oltava helposti

▼ B

luettavissa seuraavat tiedot, joiden on oltava yhdenmukaiset 12-13 d artiklan mukaisesti toimitettujen tietojen ja asiakirjojen sekä valmisteyhteenvedon kanssa: ◀

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1

- l) maininta ”Vain eläinten hoitoon”, tai tarvittaessa 67 artiklassa tarkoi-
tettujen lääkkeiden osalta maininta ”Vain eläinten hoitoon - saa toi-
mittaa vain eläinlääkärin määräyksestä”.

▼ B

2. Lääkemuoto ja sisältö painona, tilavuutena tai annosyksiköiden
määränä on esitettävä vain ulommassa päällyksessä.
3. Liitteessä I olevan 1 osan A jakson määräyksiä, siltä osin kuin ne
koskevat eläinlääkkeiden laadullista ja määrällistä koostumusta vaikut-
tavien aineiden osalta, sovelletaan 1 kohdan b alakohdassa edellytetyi-
hin tietoihin.
4. Edellä 1 kohdan f-l alakohdassa mainittujen tietojen on käytävä
ilmi ulommasta päällyksestä ja pakkauksesta sen maan kielillä, jossa ne
saatetaan markkinoille.

▼ M1

5. Niiden lääkkeiden osalta, joille on myönnetty myyntilupa asetuk-
sen (EY) N:o 726/2004 nojalla, jäsenvaltiot voivat sallia tai vaatia, että
ulommassa päällyksessä on lisätiedot jakelusta, hallussapidosta, myyn-
nistä tai mahdollisista varotoimista sillä edellytyksellä, että nämä tiedot
eivät ole yhteisön oikeuden tai myyntiluvan edellytysten vastaisia ei-
vältä myynnin edistämiseen tarkoitettuja.

Nämä lisätiedot on sijoitettava sinireunaiseen kehykseen, jotta ne erot-
tuvat selkeästi 1 kohdassa tarkoitetuista tiedoista.

▼B*59 artikla***▼M1**

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

▼B

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

▼M1

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

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

60 artikla

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

▼B*61 artikla***▼M1**

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

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

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

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

- a) myyntiluvan haltijan ja valmistajan sekä soveltuviissa tapauksissa myyntiluvan haltijan edustajan nimi tai toiminimi sekä kotipaikka tai rekisteröity liiketoimipaikka;
- b) eläinlääkkeen nimi, jonka jälkeen mainitaan sen vahvuus ja lääke-
muoto. Yleisnimi on mainittava, jos lääkkeessä on vain yhtä vaikuttavaa ainetta ja sillä on keksitty nimi. Jos lääkkeelle on myönnetty myyntilupa 31-43 artiklassa säädetyn menettelyn mukaisesti eri ni-

▼ M1

millä kyseisissä jäsenvaltioissa, on mainittava kussakin jäsenvaltiossa hyväksytty nimi;

▼ B

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

▼ M1*62 artikla*

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

▼ B*63 artikla*

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

64 artikla

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

▼ M1

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

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

▼ B

- markkinoille saattamista koskevan luvan haltijan sekä tarvittaessa valmistajan nimi ja osoite,
- annostelutapa ja, mikäli tarpeen, annostelureitti,
- viimeinen käyttöpäivämäärä selkeästi ilmaistuna (kuukausi, vuosi),
- lääkemuoto,

▼B

- myyntipakkauksen sisältö,
- erityiset säilytystä koskevat varotoimenpiteet, jos sellaisia on,
- kohdelajit,
- erityisvaroitukset, jos tarpeellisia lääkkeen kohdalla,
- valmistajan eränumero,
- rekisteröintinumero.

▼M1

VI OSASTO

ELÄINLÄÄKKEIDEN HALLUSSAPITO, TUKKUKAKELU JA TOIMITTAMINEN

▼B*65 artikla*

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

Jäsenvaltiot voivat poissulkea tukkukaupan määritelmästä pienten eläinlääkemäärien toimittamisen vähittäisjakelijalta toiselle.

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

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

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

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

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

▼M1

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

▼B

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

▼M1

5. Jakeluliikkeen, joka ei ole myyntiluvan haltija ja joka tuo valmistetta toisesta jäsenvaltiosta, on ilmoitettava tuontiaikeestaan myyntiluvan

▼ M1

haltijalle ja sen jäsenvaltion toimivaltaiselle viranomaiselle, johon se aikoo tuoda valmistetta. Toimivaltaiselle viranomaiselle annettava ilmoitus valmisteista, joille ei ole myönnetty myyntilupaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti, ei rajoita kyseisen jäsenvaltion lainsäädännön mukaisten lisämenettelyjen soveltamista.

▼ B*66 artikla*

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

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

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

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

▼ M1

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

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

▼ B*67 artikla***▼ M1**

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

▼ B

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

▼ B

— yhteisön oikeudesta johtuvat eläinlääkkeiden käyttöä koskevat rajoitukset;

▼ M5

aa) tuotantoeläimille tarkoitetut eläinlääkkeet.

Jäsenvaltiot voivat kuitenkin myöntää poikkeuksia tästä vaatimuksesta komission vahvistamin perustein. Näiden perusteiden vahvistaminen, joka on toimenpide, jonka tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia täydentämällä sitä, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

Jäsenvaltiot voivat soveltaa kansallisia säännöksiä joko

- i) ensimmäisen alakohdan mukaisesti tehdyn päätöksen soveltamispäivään; tai
- ii) 1 päivään tammikuuta 2007, jos kyseistä päätöstä ei ole tehty 31 päivään joulukuuta 2006 mennessä;

▼ B

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

- kohdelajiin,
- valmisteita eläimelle antavaan henkilöön,

▼ M1

▼ B

— ympäristöön;

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

▼ M1

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

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

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

▼ B*68 artikla*

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

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

▼B

saatavilla toimivaltaisten viranomaisten tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan.

▼M5

3. Komissio tekee mahdolliset muutokset 1 kohdassa tarkoitettujen aineiden luetteloon.

Nämä toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼B*69 artikla***▼M1**

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

▼B

Jäsenvaltiot voivat erityisesti vaatia ainakin seuraavat tiedot sisältävän luettelon pitämistä:

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

*70 artikla***▼M1**

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

▼B

- a) sen jäsenvaltion toimivaltaiset viranomaiset, jossa eläinlääkärillä on toimipaikka, ovat myöntäneet 5, 7 ja 8 artiklassa tarkoitettun markkinoille saattamista koskevan luvan;
- b) eläinlääkäri kuljettaa eläinlääkkeet valmistajan alkuperäispakkauksessa;
- c) elintarvikkeiden tuottamiseen käytettävillä eläimille annettavaksi tarkoitetut eläinlääkkeet ovat vaikuttavien aineiden laadun ja määrän osalta koostumukseltaan samanlaisia, kuin 5, 7 ja 8 artiklan mukaisesti vastaanottavassa jäsenvaltiossa hyväksytyillä lääkkeillä;
- d) vastaanottavassa jäsenvaltiossa palveluja tarjoavan eläinlääkäri perehtyy siinä jäsenvaltiossa sovellettaviin hyviin eläinlääkintätapoihin ja hän varmistaa, että asianomaisen eläinlääkkeen pakkausmerkinnöissä mainittua varoaikaa noudatetaan, jollei hänen voida kohtuudella odottaa tietävän, että näiden hyvien eläinlääkintätapojen noudattamiseksi tulisi määrätä pidempi varoaika;
- e) eläinlääkäri ei saa toimittaa mitään eläinlääkettä hoidettujen eläinten omistajalle tai pitäjälle vastaanottavassa jäsenvaltiossa, ellei tämä ole sallittua vastaanottavan jäsenvaltion säännösten perusteella; tässä tapauksessa hänen tulee toimittaa eläinlääkkeitä vain hoidossaan olevia

▼B

eläimiä varten ja vain vähimmäismäärä, joka on tarpeen tuossa tapauksessa kyseessä olevien eläinten hoidon toteuttamiseksi;

- f) eläinlääkärin on pidettävä yksityiskohtaista kirjaa hoidetuista eläimistä, diagnoosista, annetuista eläinlääkkeistä, annetuista annoksista, hoidon kestosta ja sovelletusta varoajasta. Tämä kirjanpito tulee olla vastaanottavan jäsenvaltion toimivaltaisten viranomaisten saatavilla tarkastusta varten vähintään kolmen vuoden ajan;
- g) eläinlääkärin mukanaan kuljettamien eläinlääkkeiden valikoima ja määrä ei kaiken kaikkiaan saa olla enemmän kuin hyvän eläinlääkintätavan mukaan yleensä päivittäiseen tarpeeseen vaaditaan.

71 artikla

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

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

▼M1

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

▼B

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

VII OSASTO

LÄÄKEVALVONTA

72 artikla

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

▼M1

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

▼B*73 artikla***▼M1**

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

▼ M1

tietoja eläinlääkkeiden käyttöön liittyvistä haittavaikutuksista eläimillä ja ihmisillä, ja arvioitava nämä tiedot tieteellisesti.

▼ B

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

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1*73 a artikla*

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

▼ B*74 artikla*

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

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1*75 artikla*

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

▼ **M1**

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

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

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

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

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

5. Jos muita vaatimuksia ei ole asetettu myyntiluvan myöntämisen edellytykseksi tai luvan myöntämisen jälkeen 77 artiklan 1 kohdassa tarkoitettujen ohjeiden mukaisesti, kaikki haittavaikutuksia koskevat tiedot on toimitettava toimivaltaisille viranomaisille säännöllisen turvallisuuskatsauksen muodossa viipymättä pyynnöstä tai vähintään joka kuudes kuukausi luvan myöntämisestä markkinoille saattamiseen asti. Säännölliset turvallisuuskatsaukset on myös toimitettava viipymättä pyynnöstä tai enintään kuuden kuukauden välein kahden ensimmäisen markkinoille saattamista seuraavan vuoden aikana ja kerran vuodessa seuraavien kahden vuoden ajan. Tämän jälkeen katsaukset on annettava kolmen vuoden välein tai viipymättä pyynnöstä.

Säännöllisten turvallisuuskatsausten on sisällettävä tieteellinen arviointi eläinlääkkeen riski-hyötysuhteesta.

▼ **M5**

6. Komissio voi muuttaa 5 kohtaa sen soveltamisesta saadut kokemukset huomioon ottaen.

Nämä toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼ **M1**

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

8. Myyntiluvan haltija ei saa antaa myyntiluvan saaneeseen eläinlääkkeeseensä liittyviä lääketurvatoimintaa koskevia tietoja julkisuuteen

⁽¹⁾ EUVL L 159, 27.6.2003, s. 1.

▼ M1

ilmoittamatta siitä etukäteen tai samanaikaisesti toimivaltaiselle viranomaiselle.

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

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

▼ B*76 artikla***▼ M1**

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

▼ B

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

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

77 artikla

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

▼ M1

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

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

▼ B

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

78 artikla

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

▼ M1

2. Jos ihmisten tai eläinten terveyden suojelemiseksi tarvitaan kiireellisiä toimia, asianomainen jäsenvaltio voi keskeyttää eläinlääkkeen

▼ M1

myyntiluvan, jos virastolle, komissiolle ja muille jäsenvaltioille ilmoitetaan siitä viimeistään seuraavana arkipäivänä.

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

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

Lopullisista toimenpiteistä päätetään 89 artiklan 3 kohdassa tarkoitettun menettelyn mukaisesti.

▼ M5*79 artikla*

Komissio tekee kaikki 72-78 artiklan säännösten ajan tasalle saattamiseksi mahdollisesti tarvittavat muutokset tieteen ja tekniikan kehityksen huomioon ottamiseksi.

Nämä toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsitteävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼ B

VIII OSASTO

VALVONTA JA RANGAISTUKSET

*80 artikla***▼ M1**

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

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

Sen tarkistamiseksi, ovatko vaatimustenmukaisuustodistuksen saami-seksi toimitetut tiedot Euroopan farmakopean monografioiden mukaiset, Euroopan farmakopean laatimisesta tehdyssä yleissopimuksessa tarkoi-tettu nimistöjen ja laatu normien standardointiin⁽¹⁾ (Euroopan neuvos-ton lääkkeiden laadusta vastaava virasto) voi kääntyä komission tai viraston puoleen pyytääkseen tällaista tarkastusta silloin, kun kyseisestä lähtöaineesta on julkaistu Euroopan farmakopean monografia.

Kyseisen jäsenvaltion toimivaltainen viranomainen voi tarkastaa lähtö-aineen valmistajan tämän omasta pyynnöstä.

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

- a) tarkastaa tuotanto- tai kaupalliset laitokset ja laboratoriot, joille val-mistustiluvan haltija on 24 artiklan mukaisesti antanut tehtäväksi kont-rollitutkimusten suorittamisen;
- b) ottaa näytteitä muun muassa riippumattoman analyysin teettämiseksi jollakin virallisella lääkevalvontalaboratoriolla tai jonkin jäsenvaltion kyseiseen tarkoitukseen nimeämällä laboratoriolla;

⁽¹⁾ EYVL L 158, 25.6.1994, s. 19.

▼M1

- c) tutkia mitä tahansa tarkastuksen kohteeseen liittyviä asiakirjoja, jollei muuta johdu jäsenvaltioissa 9 päivänä lokakuuta 1981 voimassa olevista säännöksistä, jotka rajoittavat näitä valtuuksia valmistusmenetelmien kuvauksen osalta;
- d) tarkastaa myyntiluvan haltijoiden tai sellaisten yritysten, joille myyntiluvan haltija on antanut tehtäväksi VII osastossa ja erityisesti sen 74 ja 75 artiklassa kuvattujen tehtävien toteuttamisen, toimitilat, kirjanpidon ja asiakirjat.

▼B

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

▼M1

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

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

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

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

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

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

▼B*81 artikla*

1. Jäsenvaltioiden on toteutettava kaikki tarpeelliset toimenpiteet sen varmistamiseksi, että lääkevalmisteen markkinoille saattamista koskevan luvan haltija ja tarvittaessa valmistusluvan haltija osoittavat, että eläinlääkkeen tai valmistusaineiden tutkimukset ja valmistusprosessin välivaiheessa suoritettut tutkimukset on suoritettu markkinoille saattamista koskevassa luvassa vahvistettujen menetelmien mukaisesti.

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

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

▼ **M1**

82 artikla

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

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

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

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

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

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

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

4. Kaikkien asianomaisten jäsenvaltioiden on tunnustettava näiden tutkimusten tulokset.

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

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

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

▼ **B**

83 artikla

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

▼ **M1**

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

▼ B

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

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1

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

▼ B

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

▼ M1

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

▼ B

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

84 artikla

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

▼ M1

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

▼ B

- b) eläinlääkkeellä ei ole terapeuttista vaikutusta niillä eläinlajeilla, joille hoito oli tarkoitettu;
- c) eläinlääkkeellä ei ole ilmoitettua laadun ja määrän koostumusta;
- d) suositeltu varoaika on riittämätön sen varmistamiseksi, että hoideista eläimistä saadut elintarvikkeet eivät sisällä jäämiä, jotka saattaisivat muodostua kuluttajan terveydelle vaaraksi;
- e) 81 artiklan 1 kohdassa tarkoitettuja tarkastuksia ei ole suoritettu tai jotain toista valmistusluvan myöntämiseen liittyvää vaatimusta tai velvollisuutta ei ole noudatettu.

- 2. Toimivaltainen viranomainen voi rajoittaa jakelukiellon ja markkinoilta poisvetämisen koskemaan ainoastaan kiistanalaisia tuotantoeriä.

▼ B*85 artikla*

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

▼ M1

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

▼ B*86 artikla*

Tämän osaston säännöksiä sovelletaan homeopaattisiin eläinlääkkeisiin.

87 artikla

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

IX OSASTO

PYSYVÄ KOMITEA

▼ M5*88 artikla*

Komissio tekee muutokset, jotka ovat tarpeen liitteen I mukauttamiseksi tekniikan kehitykseen.

Nämä toimenpiteet, joiden tarkoituksena on muuttaa tämän direktiivin muita kuin keskeisiä osia, hyväksytään 89 artiklan 2 a kohdassa tarkoitettua valvonnan käsittävää sääntelymenettelyä noudattaen.

▼ B*89 artikla*

1. Komissiota avustaa eläinlääkintäalan kaupan teknisten esteiden poistamiseksi annettujen direktiivien mukauttamiseksi tekniikan kehitykseen käsittelevä pysyvä eläinlääkintäkomitea, jäljempänä ”pysyvä komitea”.

▼ M1

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

▼ M5

- 2 a. Jos tähän kohtaan viitataan, sovelletaan päätöksen 1999/468/EY 5 a artiklan 1–4 kohtaa sekä 7 artiklaa ottaen huomioon mainitun päätöksen 8 artiklan säännökset.

▼M1

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

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

▼M5

4. Pysyvän komitean työjärjestys julkaistaan.

▼B

X OSASTO

YLEISET SÄÄNNÖKSET

▼M1*90 artikla*

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

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

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

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

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

▼B*91 artikla*

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

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

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

▼B*92 artikla*

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

93 artikla

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

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

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

94 artikla

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

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

▼M1

Myyntiluvan myöntämistä tai peruuttamista koskevat päätökset on saatettava julkisesti saataville.

95 artikla

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

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

95 a artikla

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

95 b artikla

Kun eläinlääkkeelle on määrä myöntää myyntilupa asetuksen (EY) N:o 726/2004 mukaisesti ja tieteellisen komitean viitatessa lausunnsaansa kyseisen asetuksen 34 artiklan 4 kohdan d alakohdassa tarkoitettuihin eläinlääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön suositeltuihin ehtoihin tai rajoituksiin jäsenvaltioille osoitettava päätös kyseisten ehtojen ja

▼M1

rajoitusten täytäntöönpanemisesta on tehtävä tämän direktiivin 37 ja 38 artiklassa säädettyä menettelyä noudattaen.

▼B

XI OSASTO

LOPPUSÄÄNNÖKSET

96 artikla

Kumotaan direktiivit 81/851/ETY, 81/852/ETY, 90/677/ETY ja 92/74/ETY sellaisina kuin ne ovat muutettuina liitteessä II olevassa A osassa luetelluilla direktiiveillä, sanotun kuitenkaan rajoittamatta jäsenvaltioita velvoittavia liitteessä II olevassa B osassa lueteltuja määräaikoja.

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

97 artikla

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

98 artikla

Tämä direktiivi on osoitettu kaikille jäsenvaltioille.

▼ M2

LIITE I

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

SISÄLLYSLUETTELO

JOHDANTO JA YLEISET PERIAATTEET

I OSASTO

VAATIMUKSET MUILLE KUIN IMMUNOLOGISILLE ELÄINLÄÄKKEILLE

- 1 OSA: HAKEMUSAINIESTON YHTEENVETO
- A. HALLINNOLLISET TIEDOT
 - B. VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE
 - C. YKSITYISKOHTAISET JA KRIITTISET YHTEENVEDOT
- 2 OSA: FARMASEUTTISET (FYSIKAALIS-KEMIAALLISET, BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET) TIEDOT (LAATU)

Peruseriaatteet ja -vaatimukset

- A. AINEOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS
 - 1. Laadullinen koostumus
 - 2. Tavanomaiset käsitteet
 - 3. Määrällinen koostumus
 - 4. Farmaseuttinen tuotekehitys
- B. VALMISTUSMENETELMÄN KUVAUS
- C. LÄHTÖAINEIDEN TARKASTUS
 - 1. Yleiset vaatimukset
 - 1.1. Vaikuttavat aineet
 - 1.1.1. Farmakopeassa luetellut vaikuttavat aineet
 - 1.1.2. Vaikuttavat aineet, joita ei ole mainittu farmakopeassa
 - 1.1.3. Biologiseen hyväksikäytettävyyteen mahdollisesti vaikuttavat fysikaalis-kemialliset ominaisuudet
 - 1.2. Apuaineet
 - 1.3. Säilytysastian sulkemismekanismi
 - 1.3.1. *Vaikuttava aine*
 - 1.3.2. *Lopputuote*
 - 1.4. Biologista alkuperää olevat aineet
- D. VALMISTUKSEN VÄLITUOTTEILLE SUORITETTAVAT TARKASTUKSET
- E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET
 - 1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet
 - 2. Vaikuttavien aineiden tunnistaminen ja määrittäminen
 - 3. Apuaineiden aineosien tunnistaminen ja määrittäminen
 - 4. Turvallisuuskokeet
- F. SÄILYVYYSKOKEET
 - 1. Vaikuttavat aineet
 - 2. Lopputuotteet
- G. MUUT TIEDOT

▼ M2

- 3 OSA: TURVALLISUUS- JA JÄÄMÄTUTKIMUKSET
- A. Turvallisuustudkimukset
- I LUKU: KOKEIDEN SUORITTAMINEN
1. Tuotteen ja sen vaikuttavien aineiden täsmälliset tunnistetiedot
 2. Farmakologia
 - 2.1. Farmakodynamiikka
 - 2.2. Farmakokinetiikka
 3. Toksikologia
 - 3.1. Kerta-annon toksisuus
 - 3.2. Toistetun annon toksisuus
 - 3.3. Kohde-eläinten sietokyky
 - 3.4. Lisääntymis- ja kehitystoksisuus
 - 3.4.1. *Tutkimukset vaikutuksista lisääntymiseen*
 - 3.4.2. *Kehitystoksisuustutkimus*
 - 3.5. Genotoksisuus
 - 3.6. Karsinogeenisuus
 - 3.7. Poikkeukset
 4. Muut vaatimukset
 - 4.1. Erityistutkimukset
 - 4.2. Jäämien mikrobiologiset ominaisuudet
 - 4.2.1. *Mahdolliset vaikutukset ihmisen suolistoflooraan*
 - 4.2.2. *Mahdolliset vaikutukset elintarvikkeiden teollisessa jalostuksessa käytettyihin mikro-organismeihin*
 - 4.3. Havainnot ihmisissä
 - 4.4. Resistenssin kehittyminen
 5. Käyttäjien turvallisuus
 6. Ympäristöriskien arviointi
 - 6.1. Sellaisten eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi, jotka eivät sisällä geneettisesti muunnettuja organismeja tai koostu niistä
 - 6.2. Geneettisesti muunnettuja organismeja sisältävien tai niistä koostuvien eläinlääkkeiden ympäristöriskien arviointi
- II LUKU: TIETOJEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN
- B. Jäämien määritys
- I LUKU: KOKEIDEN SUORITTAMINEN
1. Johdanto
 2. Aineenvaihdunta ja jäämäkinetiikka
 - 2.1. Farmakokinetiikka (imeytyminen, jakaantuminen, metabolisoituminen, erittyminen)
 - 2.2. Jäämien poistuminen
 3. Jäämien analyttinen tutkiminen
- II LUKU: TIETOJEN JA ASIAKIRJOJEN ESITTÄMINEN
1. Tuotteen tunnistetiedot
- 4 OSA: PREKLIINISET JA KLIINISET TUTKIMUKSET
- I LUKU: PREKLIINISET VAATIMUKSET
- A. Farmakologia
- A.1. Farmakodynamiikka

▼ M2

- A.2. Resistenssin kehittyminen
- A.3. Farmakokinetiikka
- B. Kohde-eläinlajien sietokyky

II LUKU: KLIINiset VAATIMUKSET

- 1. Yleiset periaatteet
- 2. Kliinisten tutkimusten suorittaminen

III LUKU: TIEDOT JA ASIAKIRJAT

- 1. Prekliinisten tutkimusten tulokset
- 2. Kliinisten tutkimusten tulokset

II OSASTO

IMMUNOLOGISIA ELÄINLÄÄKKEITÄ KOSKEVAT VAATIMUKSET

1 OSA: YHTEENVETO ASIAKIRJOISTA

- A. HALLINNOLLiset TIEDOT
- B. VALMISTEYHTEENVETO, MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE
- C. YKSITYISKOHTAiset JA KRIITTiset YHTEENVEDOT

2 OSA: KEMIALLiset, FARMASEUTTiset JA BIOLOGiset TAI MIKROBIOLOGiset TIEDOT (LAATU)

- A. AINEOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS
 - 1. Laadullinen koostumus
 - 2. Tavanomaiset käsitteet
 - 3. Määrällinen koostumus
 - 4. Lääkekehitys
- B. VALMISTUSMENETELMÄN KUVAUS
- C. LÄHTÖAINEIDEN TUOTANTO JA TARKASTUS
 - 1. Farmakopeoissa luetellut lähtöaineet
 - 2. Lähtöaineet, joita ei ole farmakopeassa
 - 2.1. Biologista alkuperää olevat lähtöaineet
 - 2.2. Muuta kuin biologista alkuperää olevat lähtöaineet
- D. VALMISTUSPROSESSIN AIKANA SUORITETTAVAT TARKASTUKSET
- E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET
 - 1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet
 - 2. Vaikuttavien aineiden tunnistus
 - 3. Erän tiitteri tai voimakkuus
 - 4. Adjuvanttien tunnistaminen ja määrittäminen
 - 5. Apuaineen aineosien tunnistaminen ja määrittäminen
 - 6. Turvallisuuskokeet
 - 7. Steriiliys- ja puhtauskokeet
 - 8. Jäännöskosteus
 - 9. Inaktivaatio
- F. ERIEN YHDENMUKAISUUS
- G. VAKAUSTESTIT
- H. MUUT TIEDOT

3 OSA: TURVALLISUUSKokeet

- A. JOHDANTO JA YLEiset VAATIMUKSET

▼ M2

- B. LABORATORIOKOKKEET
 - 1. Kerta-annon turvallisuus
 - 2. Kertayliannoksen turvallisuus
 - 3. Toistetun annon turvallisuus
 - 4. Lisääntymistoimintojen tutkiminen
 - 5. Immunologisten toimintojen tutkiminen
 - 6. Erityisvaatimukset eläville rokotteille
 - 6.1. Rokotekannan leviäminen
 - 6.2. Jakaantuminen rokotetussa eläimessä
 - 6.3. Heikennettyjen rokotteiden muuntuminen virulenteiksi
 - 6.4. Rokotekannan biologiset ominaisuudet
 - 6.5. Kantojen rekombinaatio tai genomien uudelleenjärjestely
 - 7. Käyttäjien turvallisuus
 - 8. Jäämien tutkiminen
 - 9. Vuorovaikutukset
- C. KENTTÄTUTKIMUKSET
- D. YMPÄRISTÖRISKIEN ARVIOINTI
- E. GENEETTISESTI MUUNNETTUJA ORGANISMEJA SISÄLTÄVIIN TAI NIISTÄ KOOSTUVIIN ELÄINLÄÄKKEISIIN LIITTYVÄT ARVIOINTIVAATIMUKSET

4 OSA: TEHON OSOITTAMISTA KOSKEVAT KOKKEET

I LUKU

- 1. Yleiset periaatteet
- 2. Kokeiden suorittaminen

II LUKU

- A. Yleiset vaatimukset
- B. Laboratoriokokeet
- C. Kenttätutkimukset

5 OSA: TIEDOT JA ASIAKIRJAT

- A. JOHDANTO
- B. LABORATORIOKOKKEET
- C. KENTTÄTUTKIMUKSET

6 OSA: JULKAISUVIITTEET

III OSASTO

TIETTYJÄ MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET

- 1. Geneeriset eläinlääkkeet
- 2. Samankaltaiset biologiset eläinlääkkeet
- 3. Vakiintunut eläinlääkinnällinen käyttö
- 4. Yhdistelmäeläinlääkkeet
- 5. Tietoon perustuvan suostumuksen sisältävät hakemukset
- 6. Hakemusaineisto poikkeuksellisissa olosuhteissa
- 7. Sekamuotoiset myyntilupahakemukset

IV OSASTO

TIETTYJEN ELÄINLÄÄKKEIDEN MYYNTILUPAHAKEMUKSIA KOSKEVAT VAATIMUKSET

- 1. IMMUNOLOGISET ELÄINLÄÄKKEET
- 2. HOMEOPAATTISET ELÄINLÄÄKKEET

▼ M2

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 keskeisistä 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.
- 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.

⁽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.

▼ **M2**

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: HAKEMUSAINEISTON 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 pakkausseloste (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, MYYNTIPÄÄLLYYSMERKINNÄT 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 pakkausseloste, 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.

▼ **M2**

Jos vaikuttavaa ainetta on käytetty ihmisille tarkoitettussa lääkkeessä, jolle on myönnetty lupa Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivin 2001/83/EY⁽¹⁾ liitteessä I vahvistettujen vaatimusten mukaisesti, kyseisen liitteen modulissa 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-KEMIAALLISET, BIOLOGISET TAI MIKROBIOLOGISET) TIEDOT (LAATU)*

Peruseriaatteen ja -vaatimukset

Myyntilupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan ensimmäisen luettelamakohdan 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.

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

Analysimenetelyt on esitettävä riittävän tarkoin yksityiskohtain 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.

Jos vaikuttavaa ainetta on käytetty ihmisille tarkoitettussa lääkkeessä, jolle on myönnetty lupa direktiivin 2001/83/EY liitteessä I vahvistettujen vaatimusten mukaisesti, kyseisen direktiivin modulissa 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 ennakkosuostumusta.

A. AINEOSIEN LAADULLINEN JA MÄÄRÄLLINEN KOOSTUMUS

1. Laadullinen koostumus

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

— vaikuttavat aineet,

⁽¹⁾ EYVL L 311, 28.11.2001, s. 67.

▼ **M2**

- 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 tarkoitetut 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.

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 määritetty, 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 säilytysastiasissa, 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 valmisteen 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 määräämitta 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 myyntilupa 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.

(¹) EYVL L 11, 14.1.1978, s. 18.

▼ **M2****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,
- keskeytymättömän 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 sulkemismekanismin 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 sertifiointin (Certificate of Suitability) lähtöaineelle, vaikuttavalle aineelle tai apuaineelle, kyseinen sertifiointi toimii viittauksena Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan.

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

Lähtöaineista esitetään analyysitodistus, jolla osoitetaan määritellyn eritelmän noudattaminen.

▼ **M2**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 erillisenä vaikuttavan aineen päätiiedot 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 päätiiedot 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 aineesta 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 suoritettavat testit (myös hyväksymiskriteerit), väli tuotteiden 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 molekyyli massa.

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 menettelyjen 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 rajat 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 osoit-

▼ **M2**

tavat, 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 synonyymeillä;
- b) aineen kuvaukseen, joka esitetään samanlaisessa muodossa kuin Euroopan farmakopeassa, on liitettävä kaikki tarvittavat perustelut, erityisesti molekyyli- ja farmakokemian. 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 rutiininomaisesti;
- 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 steriiliyden, tarkastamiseksi on kuvattava, ja menetelmät valittavat 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 määrittäminen.

Kyseisten tietojen on osoitettava, että esitetyt analyysimenetelmät ovat riittävät määrittelyä 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 farmakopeaa 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 lisätestein sellaisten parametrien kuten hiukkaskoon, steriiliyden ja liuotinjäämien tarkastamiseksi. Jos farmakopean monografiaa ei ole olemassa, on esitettävä ja perusteltava eritelmiä. Vaikuttavalle aineelle 1.1.2 jakson a–e kohdassa vahvistettuja eritelmiä koskevia vaatimuksia on noudatettava. Esitetyt menetelmät ja niitä tukevat validointitiedot on ilmoitettava.

▼ **M2**

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 eritelvät 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 inaktiivaatiomenettelyt validointiteineen 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.

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” ⁽²⁾ ja Euroopan farmakopean vastaavan monografian

⁽¹⁾ EYVL L 226, 22.9.1995, s. 1.

⁽²⁾ EUVL C 24, 28.1.2004, s. 6.

▼ **M2**

mukaiset. EDQM:n myöntämää sertifikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

D. VALMISTUKSEN VÄLITUOTTEILLE SUORITETTAVAT TARKASTUKSET

Hakemusaineiston on sisällettävä tiedot, jotka koskevat valmistusprosessin väli-vaiheissa 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 väliuotteen saa varastoida ennen jatkokäsittelyä tai ennen yhdisteen syntetisoimista primaarisidoksilla, väliuotteen kestoaika on määritettävä säilyvyystutkimuksista saatujen tietojen perusteella.

E. LOPPUTUOTTEEN TARKASTUKSET

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

Myyntilupahakemuksessa on lueteltava ne kokeet, jotka suoritetaan rutiinomaisesti jokaiselle lopputuote-erälle. Niiden kokeiden taajuus on ilmoitettava, joita ei suoriteta rutiinomaisesti. 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 analysointimenettelmien ja rajojen käyttäminen on perusteltava toimittamalla todisteet siitä, että jos lopputuote tarkastettaisiin kyseisten monografioiden mukaan, se täyttäisi kyseisen farmakopean laatuvaatimukset kyseisen lääkemuodon osalta.

1. Lopputuotteen yleiset ominaisuudet

Tuotteen yleisiä ominaisuuksia koskevien tiettyjen kokeiden on aina sisällyttävä lopputuotteella suoritettaviin kokeisiin. Näiden kokeiden on soveltuvissa tapauksissa liityttävä keskimääräisten massojen ja enimmäishajontojen tarkastamiseen, farmakotekniisiin, 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 toleranssijarat.

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 lääkemuo-doista 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 yksittäin tutkitusta annosyksiköstä.

▼ **M2**

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.

Tieteissä 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* -määritys 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 määritys

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 soveltuvin 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 rutiininomaisesti suoritettava tuotteen laadun varmistamiseksi.

F. SÄILYVYYSKOKEET

1. Vaikuttavat aineet

Vaikuttavan aineen analysointitajuuus 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.

Säilyvyystiedot on esitettävä määritellyn analysointitajuuden ja säilytysolosuhteiden perusteeksi. On esitettävä suoritettavat säilyvyystutkimukset, käytetyt tutkimussuunnitelmat, analyysimenetelmät ja niiden validointi sekä yksityiskohtaiset tulokset. On toimitettava säilyvyyttä koskeva sitoumus ja tutkimussuunnitelman yhteenveto.

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

▼ **M2****2. Lopputuotteet**

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

On esitettävä suoritettavat säilyvyystutkimukset, 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 kesto-aikaa ja eritelmää koskevat yksityiskohtaiset tiedot asiaankuuluvilla säilyvyystiedoilla perusteltuina.

Tarvittaessa on esitettävä moniannospakkauksen säilyvyystiedot, joilla perustellaan tuotteen kesto-aika 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 kesto-aika ja, jos aiheellista, käytön aikainen kesto-aika suositelluissa säilytysolosuhteissa, lopputuotteen eritelmät kestoajan lopussa ja, jos aiheellista, lopputuotteen käytön aikainen kesto-aika 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 valmistet.

On toimitettava säilyvyyttä koskeva sitoumus ja tutkimussuunnitelman yhteen-veto.

G. MUUT TIEDOT

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

Esisekoitteista (lääkerekuihin lisättäväksi tarkoitetut tuotteet) on annettava tiedot lisäämistä määristä, lisäämisohjeista, homogeenisuudesta rehussa, yhteensopi-vuudesta 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 koskevissa asiakirjoissa 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 ainejää-mien mahdolliset haittavaikutukset ihmiselle ja vaikeudet, joita jäämät aiheut-tavat 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 tilastol-lisia menetelmiä on käytettävä kokeellisten menetelmien suunnittelussa ja tulos-ten 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 metaboli-teissa huolestuttavia jäämiä.

▼M2

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,
- molekyyli massa,
- 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, metaboliisoitumisen ja erittymisen. Sopivan altistuksen määrittämiseksi tietojen liityttävä farmakologisissa ja toksikologisissa tutkimuksissa havaittuihin annosvaikutussuhteisiin. Kohdelajeja koskevilla tutkimuksilla 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.

▼ **M2****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 tulkinnessa.

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 esitetty 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 jyrjälajilla 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 käytettävissä olevat tiedot tuotteen metabolisoinnista 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

▼ M2

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. Suoritettut tutkimukset, annokset, joilla huono siedettävyys 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 lisääntymistointojen 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, sukukypsytyteen ja jälkeläisten omaan lisääntymiskykyyn täyskasvaisina. Ainakin kolmea 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 naaraaseen 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 rakenne-muutokset. Kehitystoksisuuskoe 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 naarailta, joita saatetaan käyttää siitoseläiminä. Jos eläinlääkkeen käyttö saattaa johtaa käyttäjien merkittävään altistumiseen, tavanomaiset kehitystoksisuuskoekokeet on kuitenkin suoritettava.

3.5 Genotoksisuus

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

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

3.6 Karsinogeenisuus

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

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

▼ **M2**

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

3.7 Poikkeukset

Jos eläinlääke on tarkoitettu paikallisesti käytettäväksi, on systeeminen imeytyminen tutkittava kohde-eläinlajilla. Jos systeeminen imeytyminen on merkityksentöntä, 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 lääkityistä eläimistä saatuihin elintarvikkeisiin.

4. Muut vaatimukset**4.1 Erityistutkimukset**

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 syntymisestä on toimitettava eläinlääkkeistä. Tällaisen resistenssin kehittymismekanismi on erityisen tärkeä. Tarvittaessa on esitettävä toimenpiteitä, joilla rajoitetaan eläinlääkkeen aiottuun 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. Tavoit-

▼ **M2**

teena 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 laboratoriokäytännön mukaisesti suoritettut tutkimukset.

Jokaisen tutkimusraportin on sisällettävä:

- jäljennös tutkimussuunnitelmasta,
- tarvittaessa lausunto siitä, että on noudatettu hyvää laboratoriokäytäntöä,
- 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,

▼ **M2**

— 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 asiakirjoista 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.

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-eläinlajeissa.

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

Eläinlääkkeen imeytymisen määrä on esitettävä yksityiskohtaisesti antotavan mukaan. Jos osoitetaan, että paikalliseen käyttöön tarkoitettujen valmisteiden systeemisen 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.

⁽¹⁾ EYVL L 224, 18.8.1990, s. 1.

▼M2**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,
- määrittäysraja,
- käyttökelpoisuus ja sovellettavuus tavanomaisissa laboratorio-olosuhteissa,
- interferenssiherkkyys,
- esiintyvien jäämien säilyvyys.

Esitetyn analyttisen 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 molekyyliässä.

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 vaihtoehdoisen 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 lääkityistä eläimistä saaduissa elintarvikkeissa ei ole kuluttajille mahdollisesti vaarallisia jäämiä.

▼ **M2****4 OSA: PREKLIINISET JA KLIINISET TUTKIMUKSET**

Myyntilupahakemukseen 12 artiklan 3 kohdan j alakohdan kolmannen luettelukohtan 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 farmakologiaan on tutkittava.

Tutkimusten perusteellisuutta on lisättävä sitä mukaa, kun suositeltu annos lähesyy 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 tietyntyyppisten 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 resistenssien organismien mahdollisesta syntyemisestä. 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-eläinlajilla 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;

▼ **M2**

- 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-eläinlajilla 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-eläinlajilla. Tutkimusten tarkoitus on kuvata huonon siedettävyyden merkit ja vahvistaa riittävä turvamarginaali suositeltuja antotapoja käyttämällä. Tämä voidaan saavuttaa nostamalla terapeuttista annosta ja/tai pidentämällä hoidon kesto. 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

▼ **M2**

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 käytettäviksi 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 tunnisteen 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 sokkokokeet, 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;

▼ M2

- 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 ennaikaisesti, 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 esitettyissä 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 yhdistelmäeläinlääkkeiden tapauksessa tutkijan on tehtävä päätelmät myös tuotteen turvallisuudesta ja tehosta verrattuna asianomaisten vaikuttavien aineiden antamiseen erikseen.

▼ M2

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 kuitenkaan 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, lääkemuoto, tarvittaessa antoreitti ja -tapa sekä kuvaus lääkkeen myyntipakkauksesta, mukaan luettuina päällys, myyntipäällysmarkinnat ja pakkauseloste. Liuotimet voidaan pakata erikseen tai yhteen rokotepullojen 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 valmistet, 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 immunologisia 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 PAKKAUSSELOSTE

Hakijan on esitettävä 14 artiklan mukainen valmisteyhteenveto.

Pakkauksen ja ulomman päällyksen ehdotettavat 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 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 validoi-

▼ **M2**

tuja. 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 säilytysastiasta, 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.

▼ **M2****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 lopputuotteen 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 lopputuotteen 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 eriä 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.

▼ **M2**

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 asianomaisen monografian vaatimuksia. EDQM:n myöntämää sertifikaattia 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, rokotetuotannon on perustuttava viljelyeräjärjestelmään ja perustettuihin soluviljelmiin. Tuotettaessa seerumeja sisältäviä immunologisia eläinlääkkeitä on tuotantoeläinten alkuperä, yleinen terveydentila ja immunologinen tila ilmoitettava ja määriteltyjä 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.

Viljelmäaineksille, 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 merkittävistä 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 sertifikaattia ja viittausta Euroopan farmakopean asianomaiseen monografiaan voidaan käyttää vaatimustenmukaisuuden osoittamiseen.

Biologisista lähtöaineista tai reagensseista on tarvittaessa toimitettava toimivaltaille 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,

▼ **M2**

- tunnistusmenetelmät,
- kaikki erityiset varoitimet, 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 tuotantojakson 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 täyttää farmakopean laatuvaatimukset kyseiselle lääkemuodolle, 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 soveltuviissa 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; ylärajakoe 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 eriä koskevista turvallisuuskokeista. Kokeiden on mieluiten oltava yliannostustutkimuksia, jotka suoritetaan ainakin yhdellä herkimmistä kohdelajeista käyttäen suurimman riskin aiheuttavaa suositeltua antoreittiä. Erän turvallisuutta koskevan kokeen rutiinomaisesta suorittamisesta

▼ **M2**

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 vierasaineidien 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 kestoajan. Kyseisten tutkimusten on aina oltava reaaliaikakokeita, ja ne on suoritettava riittävästä määrästä eriä, jotka on tuotettu kuvattujen prosessien mukaisesti ja tuotteista, jotka on säilytetty lopullisissa säilytysastioissa. Näihin tutkimuksiin sisältyvät biologiset ja fysikaalis-kemialliset säilyvyyskokeet.

Päätelmien on sisällettävä analyysien tulokset, joilla perustellaan esitetty kesto-aika kaikissa 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.

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

Esitetty käytön aikainen kesto-aika on perusteltava.

Mahdollisen säilytysjärjestelmän teho on osoitettava.

Samana 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

▼ **M2**

kohdistuu saman tai minkä tahansa muun mahdollisesti altistuvan lajin rokottamattomiin 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 enimmäistitterin 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 suorituskyky mittaukset, 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 suorituskyky mittaukset, 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 herkistävimpiä antoreittejä käyttäen. Lisäksi haitalliset

▼ **M2**

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 kenttätutkimuksia.

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 rokotamattomiin on tutkittava käyttäen sitä suositeltua antoreittiä, 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 tutkimuksia saatetaan tarvita rokotekannan jakaantumisesta ruumiissa kiinnittäen erityistä huomiota paikkoihin, joissa organismin replikaatio on taipuvainen tapahtumaan. Euroopan parlamentin ja neuvoston direktiivissä 2003/99/EY⁽¹⁾ tarkoitettujen elintarvikkeiden tuotantoon käytettäville eläimille annettavien zoonooseja vastaan tarkoitettujen elävien rokotteiden 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 muuntumiseen. 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 määrin ihmiset altistuvat tuotteelle. Tavoitteena on suunnitella tarkoituksenmukaiset käyttäjille tarkoitetut varoitukset ja muita riskinhallintatoimenpiteitä.

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.

⁽¹⁾ EUVL L 325, 12.12.2003, s. 31.

▼ **M2**

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 käyttämällä eriä 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 varotoimenpiteet, 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. Myyntilupahakemuksen 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 alaisuudessa, ja se on otettava täysimääräisesti huomioon tutkimussuunnitelmaa laadittaessa ja kokeiden suorittamisen aikana.

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

▼ **M2**

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 suoritettut 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 menettelmien 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 yhteensopiavuus osoitettava.
5. Aina kun tuote on osa hakijan suosittamaa rokotusohjelmaa, immunologisen eläinlääkkeen käynnistys- tai tehostevaikutus 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 yhteensopiavuudesta 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.

▼ **M2****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-eläimille suositeltua anto-
reittiä käyttäen, on määritettävä ja osoitettava asiakirjalla.

C. Kenttätutkimukset

1. Jollei muu ole perusteltua, laboratoriokokeiden tuloksia on täydennettävä kenttätutkimuksista saaduilla tiedoilla käyttämällä 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 jätettiinkö 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;

▼ **M2**

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 tunnustekoodi;
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 jätettiinkö ne lääkitsemättä;
6. lääkittyjen ja vertailueläinten tunnisteet (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 yksilöillä;
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.

▼ **M2**

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

- perustelut lääkkeen katsomiselle olennaisilta osiltaan samanlaiseksi 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 johdannaisten 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-kliniisissä 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 määräästä 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 julkaisuluttelo, 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;

▼ M2

- 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 tehon osoitusta voidaan pitää riittävänä, vaikka kaikkia tutkimuksia ei ole tehty.
- 3.4 Turvallisuutta ja tehoa koskevissa 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 valmisteiden 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 artiklaan 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 yhdistelmäeläinlääkettä koskevaan hakemukseen. Tietojen toimittamista kustakin yksittäisestä aktiivisesta aineesta yhdessä vaadittujen käyttäjien turvallisuutta ja jäämien poistumista koskevien tutkimusten ja kiinteän yhdistelmäeläinlääkkeen kliinisten tutkimusten kanssa voidaan pitää riittävänä perusteena yhdistelmäeläinlääkettä koskevien tietojen pois jättämiselle eläinten hyvinvoinnin perusteella ja tarpeettoman testaamisen välttämiseksi, jollei ole aihetta epäillä lisääntyneeseen toksisuuteen johtavaa vuorovaikutusta. Tarvittaessa on toimitettava tiedot valmistuspaikoista ja satunnaisten vierasaineiden turvallisuuden arvioinnista.

5. Tietoon perustuvan suostumuksen sisältävät hakemukset

Direktiivin 13 c artiklaan 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.

▼ **M2****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 viranomaisen 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. ROKOTEANTIGEEININ 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 HAKEMUSAINIESTO

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.

▼ **M2**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 käytettävälle 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.



LIITE II

A OSA

Kumotut direktiivit ja niiden muutokset

(96 artiklassa tarkoitettut)

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

B OSA

Kansallisen lainsäädännön osaksi saattamisen määräajat

(96 artiklassa tarkoitettut)

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

LIITE III

VASTAAVUUSTAUUKKO

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

▼B

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
3 artiklan 6 alakohta		1 artiklan 4 kohta			
4 artikla 1 kohta				1 artiklan 4 kohta	
4 artiklan 2 kohta		3 artikla			
5 artikla		4 artiklan 1 kohdan 1 alakohta			
6 artikla		4 artiklan 2 kohdan 1 alakohta			
7 artikla		4 artiklan 1 kohdan 2 alakohta			
8 artikla		4 artiklan 1 kohdan 3 alakohta			
9 artikla		4 artiklan 3 kohdan 1 alakohta			
10 artiklan 1 kohta ja 2 kohdan ensimmäinen ja toinen alakohta		4 artiklan 4 kohdan 1 ja 2 alakohta			
10 artiklan 2 kohdan kolmas alakohta					2 artiklan 1 kohdan 2 alakohta
11 artikla		4 artiklan 4 kohdan 3 alakohta			
12 artiklan 1 kohta		5 artiklan 1 kohta			
12 artiklan 2 kohta		5 artiklan 2 kohta			
12 artiklan 3 kohdan a-i alakohta		5 artiklan 3 kohdan 1-9 alakohta	1 artiklan 1 alakohta		
12 artiklan 3 kohdan j alakohta		5 artiklan 3 kohdan 10 alakohdan 1 alakohta			
12 artiklan 3 kohdan k-n alakohdat		5 artiklan 3 kohdan 11-14 alakohta			
13 artiklan 1 kohta		5 artiklan 3 kohdan 10 alakohdan 2 alakohta			
13 artiklan 2 kohta			1 artiklan 2 kohta		
14 artikla		5 a artikla			

▼B

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
15 artiklan 1 kohta		6 artikla			
15 artiklan 2 ja 3 kohta		7 artikla			
16 artikla					6 artikla
17 artiklan 1 kohta					7 artiklan 1 kohta
17 artiklan 2 kohta					7 artiklan 3 kohta
17 artiklan 3 kohta					4 artiklan 2 kohta
18 artikla					8 artikla
19 artikla					9 artikla
20 artikla, ensimm. kohta					2 artiklan 3 kohta
20 artikla, toinen kohta					9 artikla
21 artikla		8 artikla			
22 artikla		8 a artikla			
23 artikla		9 artikla			
24 artikla		10 artikla			
25 artikla		5 b artikla			
26 artiklan 1 ja 2 kohta		12 artikla			
26 artiklan 3 kohta		15 artiklan 2 kohta			
27 artiklan 1 kohta		14 artiklan 1 kohdan 1 alakohta			
27 artiklan 2 kohta		14 artiklan 1 kohdan 2 alakohta			
27 artiklan 3 kohta		14 artiklan 2 kohta			
27 artiklan 4 ja 5 kohta		14 artiklan 3 ja 4 kohta			
28 artikla		15 artiklan 1 kohta			

▼B

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
29 artikla		13 artikla			
30 artikla		11 artikla			
31 artiklan 1 kohta		16 artiklan 1 kohta			
31 artiklan 2 kohta		16 artiklan 2 kohta	2 artikla		
31 artiklan 3 kohta		16 artiklan 3 kohta			
32 artiklan 1 kohta		17 artiklan 3 kohta			
32 artiklan 2 kohta		17 artiklan 1 kohta			
32 artiklan 3 kohta		17 artiklan 2 kohta			
32 artiklan 4 kohta		17 artiklan 4 kohta			
33 artikla		18 artikla			
34 artikla		19 artikla			
35 artikla		20 artikla			
36 artikla		21 artikla			
37 artikla		22 artiklan 1 kohta			
38 artikla		22 artiklan 2, 3 ja 4 kohta			
39 artikla		23 artikla			
40 artikla		23 a artikla			
41 artikla		23 b artikla			
42 artikla		23 c artikla			
43 artikla		22 artiklan 5 kohta			
44 artikla		24 artikla			
45 artikla		25 artikla			

▼B

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
46 artikla		26 artikla			
47 artikla		28 artiklan 1 kohta			
48 artikla		28 artiklan 2 kohta			
49 artikla		28 artiklan 3 kohta			
50 artikla		27 artikla			
51 artikla		27 a artikla			
52 artikla		29 artikla			
53 artikla		31 artikla			
54 artikla		32 artikla			
55 artiklan 1 kohta		30 artiklan 1 kohdan 1 ja 2 alakohta			
55 artiklan 2 kohta		30 artiklan 1 kohdan 3 alakohta			
55 artiklan 3 kohta		30 artiklan 2 kohta			
56 artikla		33 artikla			
57 artikla					3 artikla
58 artiklan 1-3 kohta		43 artikla			
58 artiklan 4 kohta		47 artikla			
59 artiklan 1 kohta		44 artikla			
59 artiklan 2 kohta		45 artikla			
59 artiklan 3 kohta		47 artikla			
60 artikla		46 artikla			
61 artiklan 1 kohta		48 artiklan 1 kohta			

▼B

Tämä direktiivi	Dir. 65/65/ETY	Dir. 81/851/ETY	Dir. 81/852/ETY	Dir. 90/677/ETY	Dir. 92/74/ETY
61 artiklan 2 kohta		48 artiklan 2 kohta			
61 artiklan 3 kohta		48 artiklan 3 kohta			
62 artikla		49 artiklan 1 kohta			
63 artikla		50 artikla			
64 artiklan 1 kohta					2 artiklan 2 kohta
64 artiklan 2 kohta					7 artiklan 2 kohta
65 artiklan 1 kohta		50 a artiklan 1 kohdan 1 ja 3 alakohta			
65 artiklan 2, 3 ja 4 kohta		50 a artiklan 2, 3 ja 4 kohta			
66 artikla		50 b artikla			
67 artikla		4 artiklan 3 kohdan 3 alakohta			
68 artikla		1 artiklan 5 kohta			
69 artikla		50 c artikla			
70 artikla		4 artiklan 5 kohta			
71 artikla				4 artikla	
72 artikla		42 e artikla			
73 artikla		42 a artikla			
74 artikla		42 c artikla			
75 artikla		42 d artikla			
76 artikla		42 f artikla			
77 artiklan 1 kohta		42 g artikla			
77 artiklan 2 kohta		42 b artiklan 2 alakohta			

▼B

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

▼B

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