

## DIREKTIIVID

## KOMISJONI DIREKTIIV 2009/9/EÜ,

10. veebruar 2009,

## millega muudetakse Euroopa Parlamendi ja nõukogu direktiivi 2001/82/EÜ veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta

(EMPs kohaldatav tekst)

EUROOPA ÜHENDUSTE KOMISJON,

võttes arvesse Euroopa Ühenduse asutamislepingut,

võttes arvesse Euroopa Parlamendi ja nõukogu 6. novembri 2001. aasta direktiivi 2001/82/EÜ veterinaarravimeid käsitlevate ühenduse eeskirjade kohta, <sup>(1)</sup> eriti selle artiklit 88,

ning arvestades järgmist:

(1) Euroopa Ühenduses turuleviimiseks peab pädev asutus olema andnud veterinaarravimile müügiloa. Sel eesmärgil tuleb esitada taotlustoimik, mis sisaldab andmeid ja dokumente veterinaarravimiga tehtud testide ja uuringute kohta.

(2) Direktiivi 2001/82/EÜ I lisa otstarve on sätestada veterinaarravimite testimise üksikasjalikud teaduslikud ja tehnilised nõuded, millele vastavust tuleks veterinaarravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse puhul hinnata. Selles antakse ka juhised taotlustoimikute vormi ja sisu kohta.

(3) Et arvesse võtta teaduse ja tehnika arengut ning eelkõige hiljutistest õigusaktidest tulenevaid nõudeid, tuleb direktiivi 2001/82/EÜ I lisa üksikasjalikke teaduslikke ja tehnilisi nõudeid kohandada. Müügiloa taotlustoimikute vormi ja sisu tuleks parandada, et hõlbustada hindamist ja nende toimikuosade paremat kasutamist, mis on ühised mitmete veterinaarravimite puhul.

(4) Et lihtsustada veterinaarvaktsiinide hindamise praegust korda nii esmase müügiloa andmiseks kui ka valmista-

misprotsessi muutmiseks või kombineeritud vaktsiinides sisalduvate üksikantigeenide testimisega seotud hilisemate muudatuste tegemiseks, tuleks mitut antigeeni sisaldavate vaktsiinide suhtes kehtestada põhitoimiku (vaktsiiniantigeeni põhitoimik, VAMF) mõistele rajatud uus süsteem.

(5) Selleks, et antigeenselt muutlike viiruste vastastele vaktsiinidele saaks loa anda nii, et oleks tagatud, et ühendus saab kiiresti võtta kõige tulemuslikumad meetmed episootiliste haiguste esinemise või leviku vastu, tuleks kehtestada mitmetüveliste viiruste toimiku mõiste. Samas tagatakse sellega, et müügilube antakse kvaliteeti, ohutust ja efektiivsust käsitlevate objektiivsete teaduslike kriteeriumide alusel.

(6) Käesoleva otsusega ettenähtud meetmed on kooskõlas veterinaarravimite alalise komitee arvamusega,

ON VASTU VÕTNUD KÄESOLEVA DIREKTIIVI:

## Artikkel 1

Direktiivi 2001/82/EÜ I lisa asendatakse käesoleva direktiivi lisa tekstiga.

## Artikkel 2

Liikmesriigid jõustavad käesoleva direktiivi täitmiseks vajalikud õigus- ja haldusnormid hiljemalt 6. septembriks 2009. Nad edastavad kõnealuste normide teksti ning kõnealuste normide ja käesoleva direktiivi vahelise vastavustabeli viivitamata komisjonile.

Kui liikmesriigid need normid vastu võtavad, lisavad nad nendesse normidesse või nende normide ametliku avaldamise korral nende juurde viite käesolevale direktiivile. Sellise viitamise viisi näevad ette liikmesriigid.

<sup>(1)</sup> EÜT L 311, 28.11.2001, lk 1.

*Artikkel 3*

Käesolev direktiiv jõustub kahekümnendal päeval pärast selle avaldamist *Euroopa Liidu Teatajas*.

*Artikkel 4*

Käesolev direktiiv on adresseeritud liikmesriikidele.

Brüssel, 10. veebruar 2009

*Komisjoni nimel*  
*asepresident*  
Günter VERHEUGEN

---

## LISA

## „I LISA

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

## SISUKORD

SISSEJUHATUS JA ÜLDPÕHIMÕTTED .....	17
I JAOTIS	
NÕUDED SEoses MUUDE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE IMMUNOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE ..	18
1. OSA: TOIMIKU KOKKUVÕTE .....	18
A. HALDUSTEAVE .....	18
B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, MÄRGISTUS JA PAKENDIVAHELEHT .....	18
C. ÜKSIKASJALIKUD JA KRIITILISED KOKKUVÕTTED .....	18
2. OSA: FARMATSEUTILINE (FÜÜSIKALIS-KEEMILINE, BIOLOOGILINE VÕI MIKROBIOLOOGILINE) TEAVE (KVALITEET) .....	19
Põhiprintsiibid ja -nõuded .....	19
A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED .....	20
1. Kvalitatiivsed andmed .....	20
2. Tavapärase terminoloogia .....	20
3. Kvantitatiivsed andmed .....	20
4. Farmatseutiline arendustöö .....	21
B. VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS .....	21
C. LÄHTEAINETE KONTROLLIMINE .....	22
1. Üldnõuded .....	22
1.1. Toimeained .....	22
1.1.1. Farmakopöades loetletud toimeained .....	23
1.1.2. Farmakopöas loetlemata toimeained .....	24
1.1.3. Füüsikalise-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust .....	24
1.2. Abiained .....	24
1.3. Pakendi sulgemissüsteemid .....	25
1.3.1. Toimeaine .....	25
1.3.2. Valmistootode .....	25
1.4. Bioloogilise päritoluga ained .....	25
D. KONTROLLKATSED VALMISTAMISPROTSESSI VAHEETAPPIDEL .....	26

E.	VALMISTOOTE KONTROLLIMINE	26
1.	Valmistooto üldised omadused	27
2.	Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüs	27
3.	Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs	28
4.	Ohutustestid	28
F.	STABIILSUSTEST	28
1.	Toimeaine(d)	28
2.	Valmistooto	28
G.	MUU TEAVE	29
3. OSA:	OHUTUSTESTID JA JÄÄKIDE TUVASTAMISE TESTID	29
A.	Ohutustestid	29
	I PEATÜKK: TESTIDE TEGEMINE	29
1.	Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine	29
2.	Farmakoloogia	30
2.1.	Farmakodünaamika	30
2.2.	Farmakokineetika	30
3.	Toksikoloogia	30
3.1.	Ühekordse doosi mürgisus	31
3.2.	Kordusdoosi mürgisus	31
3.3.	Taluvus sihtloomaliigi puhul	32
3.4.	Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus	32
3.4.1.	<i>Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine</i>	32
3.4.2.	<i>Uuring arengut mõjutava mürgisuse kohta</i>	32
3.5.	Genotoksilisus	32
3.6.	Kantserogeensus	33
3.7.	Erandid	33
4.	Muud nõuded	33
4.1.	Eriuuringud	33
4.2.	Jääkide mikrobioloogilised omadused	33
4.2.1.	<i>Võimalik mõju inimese soolestiku mikrofloorale</i>	33
4.2.2.	<i>Toidu tööstuslikul valmistamisel kasutatavate mikroorganismide võimalik mõju</i>	33
4.3.	Mõju inimestele	33
4.4.	Resistentsuse arenemine	34
5.	Kasutaja ohutus	34

	6.	Keskkonnaohu hindamine . . . . .	34
	6.1.	Selliste veterinaarravimite keskkonnaohu hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest . . . . .	34
	6.2.	Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnaohuhinnang . . . . .	34
	II PEATÜKK: ANDMETE JA DOKUMENTIDE ESITAMINE . . . . .		34
	B.	Jääkide tuvastamise testid . . . . .	35
	I PEATÜKK: TESTIDE TEGEMINE . . . . .		35
	1.	Sissejuhatus . . . . .	35
	2.	Ainevahetus ja jääkide kineetika . . . . .	36
	2.1.	Farmakokineetika (imendumine, jaotumine, ainevahetus, eritumine) . . . . .	36
	2.2.	Jääkide kadumine . . . . .	36
	3.	Jääkide tuvastamise analüüsimeetod . . . . .	36
	II PEATÜKK: ANDMETE JA DOKUMENTIDE ESITAMINE . . . . .		37
	1.	Toote identifitseerimine . . . . .	37
4. OSA:	EELKLIINILINE JA KLIINILINE UURING . . . . .		38
	I PEATÜKK: EELKLIINILISED NÕUDED . . . . .		38
	A.	Farmakoloogia . . . . .	38
	A.1.	Farmakodünaamika . . . . .	38
	A.2.	Resistentsuse arenemine . . . . .	38
	A.3.	Farmakokineetika . . . . .	38
	B.	Sihtloomaliigi ravimitaluvus . . . . .	39
	II PEATÜKK: KLIINILISED NÕUDED . . . . .		39
	1.	Üldpõhimõtted . . . . .	39
	2.	Kliiniliste uuringute sooritamine . . . . .	40
	III PEATÜKK: ANDMED JA DOKUMENDID . . . . .		40
	1.	Eelkliiniliste uuringute tulemused . . . . .	40
	2.	Kliiniliste uuringute tulemused . . . . .	41
II JAOTIS			
NÕUDED IMMUNOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE . . . . .			43
1. OSA:	TOIMIKU KOKKUVÕTE . . . . .		43
	A.	HALDUSTEAVE . . . . .	43
	B.	RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, MÄRGISTUS JA PAKENDIVAHELEHT . . . . .	43
	C.	ÜSIKASJALIKUD JA KRIITILISED KOKKUVÕTTED . . . . .	43

2. OSA:	KEEMILINE, FARMATSEUTILINE JA BIOLOOGILINE/MIKROBIOLOOGILINE TEAVE (KVALITEET) . . .	44
A.	KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED . . . . .	44
1.	Kvalitatiivsed andmed . . . . .	44
2.	Tavapärase terminoloogia . . . . .	44
3.	Kvantitatiivsed andmed . . . . .	45
4.	Tootearendus . . . . .	45
B.	VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS . . . . .	45
C.	LÄHTEAINETE TOOTMINE JA KONTROLLIMINE . . . . .	45
1.	Farmakopöades loetletud lähteained . . . . .	46
2.	Farmakopöas loetlemata lähteained . . . . .	46
2.1.	Bioloogilise päritoluga lähteained . . . . .	46
2.2.	Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained . . . . .	47
D.	KONTROLLTESTID VALMISTAMISPROTSESSI AJAL . . . . .	47
E.	VALMISTOOTE KONTROLLTESTID . . . . .	48
1.	Valmistoote üldised omadused . . . . .	48
2.	Toimeaine(te) identifitseerimine . . . . .	48
3.	Partii tiiter või mõjususe . . . . .	48
4.	Vaktsiiniabiainete identifitseerimine ja analüüs . . . . .	48
5.	Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs . . . . .	48
6.	Ohutustestid . . . . .	48
7.	Steriilsus- ja puhtustest . . . . .	48
8.	Jääkniiskus . . . . .	49
9.	Inaktiveerimine . . . . .	49
F.	PARTIIDE ÜHETAOLISUS . . . . .	49
G.	STABIILSUSTESTID . . . . .	49
H.	MUU TEAVE . . . . .	49
3. OSA:	OHUTUSTESTID . . . . .	49
A.	SISSEJUHATUS JA ÜLDNÕUDED . . . . .	49
B.	LABORATOORSED TESTID . . . . .	50
1.	Ühekordse doosi manustamise ohutus . . . . .	50
2.	Ühekordse üledoosi manustamise ohutus . . . . .	50
3.	Ühekordse doosi ohutus korduval manustamisel . . . . .	50
4.	Paljunemisvõime uurimine . . . . .	51
5.	Immunoloogiliste funktsioonide uurimine . . . . .	51
6.	Erinõuded elusvaktsiinidele . . . . .	51
6.1.	Vaktsiinitüve levik . . . . .	51
6.2.	Laialikandumine vaktsineeritud looma kehas . . . . .	51

6.3.	Nõrgestatud elusvaktsiinide muutumine virulentseks	51
6.4.	Vaktsiinitüve bioloogilised omadused	51
6.5.	Tüvede rekombinatsioon või genoomiline ümberjärjestamine	51
7.	Kasutajate ohutus	51
8.	Jääkide uurimine	52
9.	Vastastikune toime	52
C.	VÄLIUURINGUD	52
D.	KESKKONNAOHU HINDAMINE	52
E.	GENEETILISELT MUUNDATUD ORGANISME SISALDAVATE VÕI NENDEST KOOSNEVATE VETERINAARRAVIMITE PUHUL NÕUTUD HINDAMINE	53
4. OSA:	EFEKTIIVSUSE TESTID	53
	I PEATÜKK	53
1.	Üldpõhimõtted	53
2.	Uuringute tegemine	53
	II PEATÜKK	53
A.	Üldnõuded	53
B.	Laboratoorsed uuringud	54
C.	Väliuuringud	54
5. OSA:	ANDMED JA DOKUMENDID	55
A.	SISSEJUHATUS	55
B.	LABORATOORSED UURINGUD	55
C.	VÄLIUURINGUD	56
6. OSA:	BIBLIOGRAAFILISED VIITED	57
III JAOTIS		
	NÕUDED MÜÜGILOA ERITAOTLUSTELE	57
1.	Geneerilised veterinaaravimid	57
2.	Sarnased bioloogilised veterinaaravimid	57
3.	Hästi tõestatud meditsiiniline kasutus	58
4.	Kombineeritud veterinaaravimid	59
5.	Teadva nõusoleku taotlused	59
6.	Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumendid	59
7.	Segatüüpi müügiloatotlused	59
IV JAOTIS		
	TEATAVATE VETERINAARRAVIMITE MÜÜGILOATAOTLUSTE NÕUDED	59
1.	IMMUNOLOOGILISED VETERINAARRAVIMID	60
2.	HOMÖOPAATILISED VETERINAARRAVIMID	60

## SISSEJUHATUS JA ÜLDPÕHIMÕTTED

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

<sup>(1)</sup> ELT L 228, 17.8.1991, lk 70.

<sup>(2)</sup> ELT L 50, 20.2.2004, lk 44.

<sup>(3)</sup> ELT L 50, 20.2.2004, lk 28.

<sup>(4)</sup> EÜT L 358, 18.12.1986, lk 1.

<sup>(5)</sup> ELT L 159, 27.6.2003, lk 1.

<sup>(6)</sup> ELT L 159, 27.6.2003, lk 24.

<sup>(7)</sup> EÜT L 106, 17.4.2001, lk 1.

<sup>(8)</sup> ELT L 136, 30.4.2004, lk 1.



- 10) Väiksemaid turusektoreid esindavate loomaliikide ja näidustuste jaoks mõeldud veterinaarravimite müügi- ja tootluste puhul võib kohaldada paindlikumat lähenemist. Sellistel juhtudel tuleks arvesse võtta asjakohaseid teaduslikke suuniseid ja/või hinnanguid.

Käesolev lisa on jaotatud neljaks jaotiseks:

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

II jaotises kirjeldatakse standarditud nõudeid immunoloogiliste veterinaarravimite tootlustele.

III jaotises kirjeldatakse müügi- ja tootluste eritoimikute liike ja nõudeid.

IV jaotises kirjeldatakse nõudeid eriliiki veterinaarravimite toimikutele.

#### I JAOTIS

##### NÕUDED SEoses MUUDE VETERINAARRAVIMITEGA PEALE IMMUNOLOOGILISTE VETERINAARRAVIMITE

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

#### 1. OSA: TOIMIKU KOKKUVÕTE

##### A. HALDUSTEAVE

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

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

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

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

##### B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, MÄRGISTUS JA PAKENDIVAHELEHT

Taotleja esitab käesoleva direktiivi artikli 14 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

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

##### C. ÜKSİKASJALIKUD JA KRIITILISED KOKKUVÕTTED

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

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

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

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

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

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

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

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

### **Põhiprintsiibid ja -nõuded**

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

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> EÜT L 311, 28.11.2001, lk 67.

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

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

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

## A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED

### 1. Kvalitatiivsed andmed

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

- toimeaine(d);
- abiainetete komponendid, olenemata liigist või kasutatavast kogusest, sealhulgas värvained, konservandid, vaktsiinide abiained, stabilisaatorid, paksendajad, emulgaatorid, lõhna- ja maitseühendid;
- suu kaudu või muul viisil loomadele manustamiseks mõeldud veterinaarravimi kattekomponendid, näiteks kapslid, želatiinikapslid.

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

### 2. Tavapärane terminoloogia

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

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

### 3. Kvantitatiivsed andmed

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

<sup>(1)</sup> EÜT L 11, 14.1.1978, lk 18.

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

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

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

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

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

#### 4. Farmatseutiline arendustöö

Esitatakse selgitus koostise, komponentide, esmapakendi, võimaliku muu pakendi ja vajaduse korral välispakendi valiku ning abiainet eeldatava toime kohta valmistootes ja valmistoote tootmismeetodi kohta. Selgitusele lisatakse farmaatsia-alast arendustööd käsitlevad teaduslikud andmed. Esitatakse ravimpreparaati liias lisatud koostisainete kogused koos põhjendustega. Mikrobioloogilisi omadusi (mikrobioloogiline puhtus ja antimikroobne toime) ja kasutamisujuhendeid peetakse veterinaarravimi kavandatava kasutuse puhul sobivaks müügiloo taotluse toimikus esitatud kujul.

#### B. VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS

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

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

Selleks sisaldab kirjeldus vähemalt järgmist:

- valmistamise eri etapid, et oleks võimalik hinnata, kas ravimvormi tootmisel kasutatud protsessid oleksid võinud põhjustada komponentides etteaimamatuid muutusi,
- pideva valmistamise korral täielikud andmed valmistoote ühetaolisuse tagamiseks võetud ettevaatusabinõude kohta,

- tegelik valmistamise reglement koos kõigi kasutatud ainete kvantitatiivsete andmetega, kusjuures abained võib esitada ligikaudsetes kogustes, niivõrd kui see on ravimvormi puhul vajalik; teave kõigi ainete kohta, mis võivad tootmise käigus kaduda; ravimisse liias lisatud koostisainete kogused ja nende põhjendus,
- andmed valmistamisetappide kohta, mille jooksul võetakse proove valmistamise käigus tehtavateks kontrollkatseteks, ning kohaldatavate piirnormide kohta, kui muud andmed taotlust täiendavates dokumentides näitavad, et sellised katsed on vajalikud valmistootte kvaliteedi kontrollimiseks,
- eksperimentaaluuringud valmistamisprotsessi valideerimiseks ja vajaduse korral tootmismahus partiide valmistamisprotsessi valideerimise skeem,
- kui steriilsete ravimite puhul kasutatakse farmakopöaga hõlmamata standardsteriliseerimist, siis üksikasjalikud andmed kasutatud steriliseerimisprotseduuri ja/või aseptiliste menetluste kohta.

### C. LÄHTEAINETE KONTROLLIMINE

#### 1. Üldnõuded

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

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

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

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

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

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

#### 1.1. Toimeained

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

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

- a) valmistamisprotsessi üksikasjalik kirjeldus;
- b) valmistamise ajal toimuva kvaliteedikontrolli kirjeldus;
- c) protsessi valideerimise kirjeldus.

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

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

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

#### 1.1.1. Farmakopöades loetletud toimeained

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

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

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

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

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

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

### 1.1.2. Farmakopöas loetlemata toimeained

Farmakopöas loetlemata komponente kirjeldatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

- a) komponendi nimetus vastavalt A jao punkti 2 nõuetele, millele lisatakse kõik kaubanduslikud või teaduslikud nimetused;
- b) aine määratlus, samasuguses vormis nagu Euroopa farmakopöas, millele lisatakse kõik selgitavad tõendid, eelkõige need, mis käsitlevad molekulaarstruktuuri. Ainult valmistamisviisi kaudu kirjeldatavate ainete kirjeldus peab olema piisavalt üksikasjalik, et see iseloomustaks nii koostiselt kui toime poolest püsivat ainet;
- c) identifitseerimisviise võib kirjeldada aine tootmisel kasutatud täielike meetodite vormis ning regulaarsete testide vormis;
- d) puhtustestide kirjeldamisel võetakse arvesse iga üksikut eeldatavat lisandit, eelkõige võimaliku kahjuliku toimega lisandeid ning vajaduse korral selliseid lisandeid, mis võivad taotluses viidatud ainete kombinatsioonide puhul kahjustada ravimi stabiilsust või analüüsitulemusi;
- e) kirjeldatakse teste ja piirnorme valmistoote selliste parameetrite kontrollimiseks, nagu osakeste suurus ja steriilsus, ning vajaduse korral valideeritakse meetodid;
- f) taimsete või loomsete kompleksainetega seoses tuleb vahet teha juhtudel, mil sagedasti esineva farmakoloogilise toime tõttu on vaja aine põhikomponente keemiliselt, füüsikaliselt või bioloogiliselt kontrollida, ning juhtudel, mil ained sisaldavad üht või mitut samalaadse toimega põhiaineteh rühma, mille suhtes võib lubada üldist analüüsimeetodit.

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

### 1.1.3. Füüsikalised-keemilised omadused, mis võivad mõjutada biosaadavust

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

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

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

## 1.2. Abiained

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

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

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

Värvained peavad vastama komisjoni direktiivis 95/45/EÜ <sup>(1)</sup> sätestatud puhtuskriteeriumitele.

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

### 1.3. Pakendi sulgemissüsteemid

#### 1.3.1. Toimeaine

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

#### 1.3.2. Valmistooded

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

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

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

Esitatakse teaduslikud andmed pakendimaterjali valiku ja sobivuse kohta.

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

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

### 1.4. Bioloogilise päritoluga ained

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

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

Rakupankade kasutamisel tõendatakse, et rakuomadused on püsivad muutumatuna tootmisel kasutatud passaažide käigus ja pärast seda.

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

<sup>(1)</sup> EÜT L 226, 22.9.1995, lk 1.



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

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

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

#### D. KONTROLLKATSED VALMISTAMISPROTSESSI VAHEETAPIDEL

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

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

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

Kui vahesaadust võidakse enne edasist töötlemist või esmast komplekteerimist ladustada, määratakse vahesaaduse säilimisaja kindlaks stabiilsusuuringutest tulenevate andmete alusel.

#### E. VALMISTOOTE KONTROLLIMINE

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

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> ELT C 24, 28.1.2004, lk 6.

## 1. Valmistootete üldised omadused

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

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

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

## 2. Toimeaine(te) identifitseerimine ja analüüs

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

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

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

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

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

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

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

### 3. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs

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

### 4. Ohutustestid

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

## F. STABIILSUSTEST

### 1. Toimeaine(d)

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

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

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

### 2. Valmistooted

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

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

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

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

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

Järeldused peavad sisaldama analüüsitulemusi, millega põhjendatakse kavandatud kõlblikkusaega ja vajaduse korral kasutusaega soovitatud hoiutingimustes ning valmistootje spetsifikatsiooni kõnealustes soovitatud hoiutingimustes kõlblikkusaja või vajaduse korral kasutusaja lõpul.

Esitatakse lagunemisproduktide suurim lubatud individuaalne ja kogupiirnorm kõlblikkusaja lõpul.

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

Lisaks esitatakse stabiilsuse tagamise kohustuse avaldus koos protokolliga kokkuvõttega.

#### G. MUU TEAVE

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

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

#### 3. OSA: OHUTUSTESTID JA JÄÄKIDE TUVASTAMISE TESTID

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

##### A. Ohutustestid

#### I PEATÜKK: TESTIDE TEGEMINE

Ohutustestide dokumentides on järgmised andmed:

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

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

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

Abiainet, mida kasutatakse farmaatsias esimest korda, käsitatakse toimeainena.

#### 1. Toote ja selle toimeaine(te) täpne identifitseerimine

- rahvusvaheline mittekaubanduslik nimetus (INN),
- rahvusvahelise puhta keemia ja rakenduskeemia liidu (International Union of Pure and Applied Chemistry Name – IUPAC) antud nimetus,
- *Chemical Abstract Service*'i antud number,
- terapeutiline, farmakoloogiline ja keemiline liigitus,

- sünonüümid ja lühendid,
- struktuurivalem,
- molekulivalem,
- molekulmass,
- lisandite hulk,
- lisandite kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis,
- füüsikaliste omaduste kirjeldus,
- sulamistemperatuur,
- keemistemperatuur,
- aururõhk,
- lahustuvus vees ja orgaanilistes lahustites väljendatuna g/l kohta teataval temperatuuril,
- tihedus,
- refraktsiooni-, rotatsiooni- jm spektrid,
- ravimi täpne koostis.

## 2. Farmakoloogia

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

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

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

### 2.1. Farmakodünaamika

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

### 2.2. Farmakokineetika

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

## 3. Toksikoloogia

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

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

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

### 3.1. Ühekordse doosi mürgisus

Ühekordse doosi mürgisuse uuringute abil võib prognoosida:

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

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

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

### 3.2. Kordusdoosi mürgisus

Kordusdoosi mürgisuse testid on mõeldud füsioloogiliste ja/või patoloogiliste muutuste väljaselgitamiseks, mis tekivad toimeaine või toimeainete kombinatsiooni korduval kontrollitud manustamisel, ning kõnealuste muutuste ning dooside vahelise seose kindlaksmääramiseks.

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

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

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

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

Mürgisuse hindamisel tuginetakse käitumise ja kasvu jälgimisele, hematoloogilistele ja füsioloogilistele testidele, eriti erituseelundite testidele, ning ka lahanguprotokollidele ja nendega kaasnevatele histoloogilistele andmetele. Iga katseriühma valik ja ulatus sõltub testis kasutatavatest loomaliikidest ning teaduslikult põhjendatud teadmiste konkreetsest tasemest.

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

### 3.3. Taluvus sihtloomaliigi puhul

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

### 3.4. Paljunemisvõimet, sealhulgas arengut mõjutav mürgisus

#### 3.4.1. Paljunemisvõimele avalduva toime uurimine

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

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

#### 3.4.2. Uuring arengut mõjutava mürgisuse kohta

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

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

### 3.5. Genotoksilisus

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

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

### 3.6. *Kantseroogeensus*

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

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

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

### 3.7. *Erandid*

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

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

## 4. **Muud nõuded**

### 4.1. *Eriuuringud*

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

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

### 4.2. *Jääkide mikrobioloogilised omadused*

#### 4.2.1. *Võimalik mõju inimese soolestiku mikrofloorale*

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

#### 4.2.2. *Toidu tööstuslikul valmistamisel kasutatavate mikroorganismide võimalik mõju*

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

### 4.3. *Mõju inimestele*

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



#### 4.4. Resistentse arenemine

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

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

#### 5. Kasutaja ohutus

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

#### 6. Keskkonnoahu hindamine

##### 6.1. Selliste veterinaarravimite keskkonnoahu hindamine, mis ei sisalda geneetiliselt muundatud organisme ega koosne nendest

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

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

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

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

##### 6.2. Geneetiliselt muundatud organisme sisaldavate või nendest koosnevate veterinaarravimite keskkonnoahuhinnang

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

## II PEATÜKK: ANDMETE JA DOKUMENTIDE ESITAMINE

Ohutustestide toimik sisaldab järgmist:

- toimikus esitatud kõikide uuringute sisujuht;

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

Iga uuringuaruanne peab sisaldama järgmisi andmeid:

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

#### B. *Jääkide tuvastamise testid*

### I PEATÜKK: TESTIDE TEGEMINE

#### 1. Sissejuhatus

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

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

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

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

<sup>(1)</sup> ELT L 224, 18.8.1990, lk 1.

## 2. Ainevahetus ja jääkide kineetika

### 2.1. Farmakokineetika (imendumine, jaotumine, ainevahetus, eritumine)

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

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

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

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

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

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

### 2.2. Jääkide kadumine

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

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

## 3. Jääkide tuvastamise analüüsimeetod

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

Kirjeldatakse järgmisi omadusi:

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

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

Analüüsimeetod esitatakse rahvusvaheliselt kokku lepitud vormis.

## II PEATÜKK: ANDMETE JA DOKUMENTIDE ESITAMINE

### 1. Toote identifitseerimine

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

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

Jääkide tuvastamise testide toimik sisaldab järgmist:

- toimikus esitatud kõikide uuringute sisujuht;
- kinnitus, et lisatud on taotlejale esitamise ajal kõik teada olevad andmed, nii soodsad kui ka ebasoodsad;
- põhjendus mis tahes liiki uuringu tegematajätmise kohta;
- selgitus alternatiivse uuringu tegemise kohta;
- arutelu panuse kohta, mida kooskõlas hea laboritavaga tehtud uuringutele eelnev mis tahes uuring võib anda üldisesse riskihindamisse;
- ettepanek keeluaja kohta.

Iga uuringuaruanne peab sisaldama järgmisi andmeid:

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

#### 4. OSA: EELKLIINILINE JA KLIINILINE UURING

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

### I PEATÜKK: EELKLIINILISED NÕUDED

Eelkliinilised uuringud on vajalikud ravimi farmakoloogilise aktiivsuse ja talutavuse kindlaksmääramiseks.

#### A. Farmakoloogia

##### A.1. Farmakodünaamika

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

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

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

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

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

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

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

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

##### A.2. Resistentsuse arenemine

Kui see on asjakohane, on veterinaarravimite puhul vajalikud andmed kliinilise tähtsusega resistentsete organismide võimaliku tekkimise kohta. Seoses sellega on sellise resistentsuse arenemise mehhanism eriti oluline. Taotleja esitab meetmed veterinaarravimi kavatsetavast kasutamisest tuleneva resistentsuse arenemise piiramiseks.

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

##### A.3. Farmakokineetika

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

Sihtloomaliikidega tehtavate farmakokineetiliste uuringute eesmärgid võib jagada kolme peamisse valdkonda:

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

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

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

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

Bioekvivalentsuse kindlaksmääramiseks tehakse kohased biosaadavuse uuringud järgmistel juhtudel:

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

## B. Sihtloomaliigi ravimitaluvus

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

## II PEATÜKK: KLIINILISED NÕUDED

### 1. Üldpõhimõtted

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

Uurimistulemusi kinnitavad praktilises tegevuses kogutud andmed.

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

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

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

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

## 2. Kliiniliste uuringute sooritamine

Kõik veterinaarsed kliinilised uuringud tehakse üksikasjaliku uuringuplaani kohaselt.

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

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

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

## III PEATÜKK: ANDMED JA DOKUMENDID

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

### 1. Eelkliiniliste uuringute tulemused

Võimaluse korral esitatakse järgmiste testide tulemused:

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

Testide ajal ilmnevaid ootamatuid tulemusi tuleks üksikasjalikult kirjeldada.

Peale selle esitatakse kõigi eelkliiniliste uuringute puhul järgmised andmed:

- a) kokkuvõte;
- b) üksikasjalik uuringuplaan, milles esitatakse kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus, andmed loomade liigi, vanuse, kaalu, soo, arvu, tõu või liini kohta, loomade märgistus, doos, manustamistee ja -skeem;

- c) vajaduse korral tulemuste statistiline analüüs;
- d) saadud tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega veterinaarravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta.

Kõnealuste andmete täielikku või osalist puudumist tuleb põhjendada.

## 2. Kliiniliste uuringute tulemused

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

Andmed esitatakse järgmisel kujul:

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



- o) mõju toidu kvaliteedile, mis on saadud loomadelt, kellele on manustatud ravimit, eelkõige talitlusvõime suurendamiseks mõeldud veterinaarravimite puhul;
- p) järelalus iga üksiku ravijuhtumi ohutuse ja efektiivsuse kohta või rühmaravi puhul kokkuvõtte sageduste või muude asjaomaste muutujate kohta.

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

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

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

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

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

Uurija koostab ravimi ohutust ja efektiivsust käsitlevad järelalused ka kindlaksmääratud ravimikombinatsioonide puhul, võrreldes neid eraldi manustatud asjakohase toimeainega.

## II JAOTIS

**NÕUDED IMMUNOLOOGILISTELE VETERINAARRAVIMITELE**

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

## 1. OSA: TOIMIKU KOKKUVÕTE

## A. HALDUSTEAVE

Taotletava immunoloogilise veterinaarravimi identifitseerimiseks esitatakse ravimi nimetus ja toimeaine(te) nimetus(ed), bioloogiline aktiivsus, mõjususe või tiiter, ravimvorm, vajaduse korral manustamistee ja -viis ning ravimi lõpliku müügi-pakendi, sealhulgas pakendi, märgistuse ja pakendivahelehe kirjeldus. Lahjendusvedelikud võib pakendada koos vaktsiini-pudelitega või eraldi.

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

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

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

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

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

## B. RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE, MÄRGISTUS JA PAKENDIVAHELEHT

Taotleja esitab artikli 14 kohase ravimi omaduste kokkuvõtte.

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

## C. ÜKSIKASJALIKUD JA KRIITILISED KOKKUVÕTTED

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

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

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

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

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

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

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

## A. KOMPONENTIDE KVALITATIIVSED JA KVANTITATIIVSED ANDMED

### 1. Kvalitatiivsed andmed

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

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

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

### 2. Tavapärane terminoloogia

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

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

### 3. Kvantitatiivsed andmed

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

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

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

### 4. Tootearendus

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

#### B. VALMISTAMISVIISI KIRJELDUS

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

Selleks sisaldab kirjeldus vähemalt järgmist:

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

#### C. LÄHTEAINETE TOOTMINE JA KONTROLLIMINE

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

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

## 1. Farmakopöades loetletud lähteained

Euroopa farmakopöa monograafiaid kohaldatakse kõigi selles loetletud ainete suhtes.

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

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

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

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

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

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

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

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

## 2. Farmakopöas loetlemata lähteained

### 2.1. Bioloogilise päritoluga lähteained

Kirjeldus esitatakse monograafiana.

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

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

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

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

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

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

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

Nõrgestatud elusvaktsiini puhul tuleb esitada tõendid seemne nõrgestamisomaduste stabiilsuse kohta.

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

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

## 2.2. Muu kui bioloogilise päritoluga lähteained

Kirjeldus esitatakse monograafia vormis järgmiste rubriikidena:

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

## D. KONTROLLTESTID VALMISTAMISPROTSESSI AJAL

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

## E. VALMISTOOTE KONTROLLTESTID

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

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

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

### 1. Valmistootede üldised omadused

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

### 2. Toimeaine(te) identifitseerimine

Vajaduse korral tehakse spetsiaalne identifitseerimistest.

### 3. Partii tiiter või mõjus

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

### 4. Vaktsiiniabiainete identifitseerimine ja analüüs

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

### 5. Abiaine komponentide identifitseerimine ja analüüs

Abiaine või -ainete suhtes kohaldatakse vajaduse korral vähemalt identifitseerimistest.

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

### 6. Ohutustestid

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

### 7. Steriilsus- ja puhtustest

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

## 8. Jääniiskus

Kõiki lüofiliseeritud tootepartiisid kontrollitakse jääniiskuse suhtes.

## 9. Inaktiveerimine

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

## F. PARTIIDE ÜHETAOLISUS

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

## G. STABIILSUSTESTID

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

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

Järeldestes esitatakse analüüsitulemused, millega põhjendatakse pakutud kõlblikkusaega kõigis ettenähtud hoitingimustes.

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

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

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

Kavandatud kasutusaega tuleb tõendada.

Tõendatakse kõigi konserveerimissüsteemide efektiivsust.

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

## H. MUU TEAVE

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

## 3. OSA: OHUTUSTESTID

### A. SISSEJUHATUS JA ÜLDNÕUDED

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

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



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

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

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

## B. LABORATOORSED TESTID

### 1. Ühekordse doosi manustamise ohutus

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

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

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

### 2. Ühekordse üledoosi manustamise ohutus

Üledoosi manustamise test on nõutav vaid elava immunoloogilise veterinaarravimi puhul.

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

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

### 3. Ühekordse doosi ohutus korduval manustamisel

Immunoloogilise veterinaarravimite korduva manustamise puhul, mida tehakse põhilise vaktsineerimiskeemi raames, tuleb teha ühekordse doosi korduva manustamise uuring manustamisest tingitud kõrvaltoimete väljaselgitamiseks. Kõnealused testid tehakse sihtliigi kõige tundlikumatel rühmadel (näiteks teatavad tõud, vanuserühmad) iga soovitud manustamisteede kaudu.

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

#### 4. Paljunemisvõime uurimine

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

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

#### 5. Immunoloogiliste funktsioonide uurimine

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

#### 6. Erinõuded elusvaktsiinidele

##### 6.1. Vaktsiinitüve levik

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

##### 6.2. Laialikandumine vaktsineeritud looma kehas

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

##### 6.3. Nõrgestatud elusvaktsiinide muutumine virulentseks

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

##### 6.4. Vaktsiinitüve bioloogilised omadused

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

##### 6.5. Tüvede rekombinatsioon või genoomiline ümberjärjestamine

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

#### 7. Kasutajate ohutus

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

<sup>(1)</sup> ELT L 325, 12.12.2003, lk 31.

### 8. Jääkide uurimine

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

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

### 9. Vastastikune toime

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

### C. VÄLIUURINGUD

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

### D. KESKKONNAOHU HINDAMINE

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

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

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

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

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

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

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

### 4. OSA: EFEKTIIVSUSE TESTID

#### I PEATÜKK

##### 1. Üldpõhimõtted

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

##### 2. Uuringute tegemine

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

Efektiivsuse uuringute korraldamine, tegemine, andmete kogumine, dokumenteerimine ja vastavuse kontrollimine peab toimuma eelnevalt kindlaksmääratud süstemaatiliste kirjalike protseduuriireeglite kohaselt.

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

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

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

#### II PEATÜKK

##### A. Üldnõuded

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

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

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

Registreeritakse kõik saadud tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad.

3. Immunoloogilise veterinaarravimi efektiivsust tõendatakse vaksineeritava sihtloomaliigi iga rühma puhul, kasutades kõiki soovitatud manustamisteid ja kavandatud manustamiskeeme. Vajaduse korral tuleb piisavalt põhjalikult hinnata passiivselt omandatud ja emasloomalt saadud antikehade mõju vaktsiini efektiivsusele. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral määratakse uuringute tulemustele toetudes kindlaks immuunsuse ilmnemine ja kestus.
4. Multivalentse ja kombineeritud immunoloogilise veterinaarravimi iga komponendi efektiivsust tuleb tõendada. Kui ravimit soovitatakse manustada kombineerituna või koos muu veterinaarravimiga, siis tuleb tõendada nende kokkusobivust.
5. Kui ravim on taotleja soovitatud vaksineerimiskeemi osa, tuleb tõendada immunoloogilise veterinaarravimi alget või võimendavat toimet või kaastoimet skeemi kui terviku efektiivsusele.
6. Kasutatav doos vastab ravimi kasutamiseks soovitatud kogusele ja efektiivsuse kontrollimisel kasutatav partii võetakse partiist või partiidest, mis on valmistatud taotluse 2. osas kirjeldatud valmistamisprotsessi nõuete kohaselt.
7. Kui toote karakteristikute kokkuvõttes on esitatud kinnitus sobivuse kohta teiste immunoloogiliste ravimitega, tuleb assotsiaatide efektiivsust uurida. Kirjeldatakse kõiki muid teadaolevaid vastastikuseid toimeid veterinaarravimitega. Rõõpsed või samaaegset kasutust võib lubada, kui see on tõendatud asjaomaste uuringutega.
8. Loomadele diagnostiliselt manustatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul märgib taotleja, kuidas ravimi toimega seotud reaktsioone tuleb tõlgendada.
9. Vaktsiinide puhul, mis on mõeldud vaksineeritud ja nakatunud loomade eristamise võimaldamiseks (markervaktsiinid) ja mille efektiivsuse väide tugineb *in vitro* diagnostilistel testidel, esitatakse piisavad andmed diagnostiliste testide kohta, et võimaldada asjakohaselt hinnata markeri omadustega seotud väiteid.

#### B. Laboratoorsed uuringud

1. Põhimõtteliselt tõendatakse efektiivsust täpselt määratletud laboritingimustes sihtliigi loomal pärast immunoloogilise veterinaarravimi soovitatud kasutamistingimustes manustamist esilekutsutud nakatumise abil. Nakatumise esilekutsu-mise tingimused jälgendavad võimalikult täpselt looduslikke nakatumistingimusi. Esitatakse haigustüve ja selle asjako-hasuse üksikasjad.

Elusvaktsiinide puhul kasutatakse põhjendatud vastuargumentide puudumise korral vähima tiitriga või tõhususega partiisid. Muude ravimite puhul kasutatakse teisiti põhjendatud vastuargumentide puudumise korral partiisid, mille toimeaine sisaldus on madalaim.

2. Võimaluse korral määratakse kindlaks ja dokumenteeritakse immuunsusmehhanism (rakuvahendatud/humoraalne, lokaalne/üldine immunoglobuliiniklass), mis käivitatakse pärast immunoloogilise veterinaarravimi manustamist sihtliigi loomadele soovitatud manustamistee kaudu.

#### C. Väliuuringud

1. Põhjendatud vastuväidete puudumise korral täiendatakse laboratoorseid uuringuid väliuuringutel saadud andmetega, kasutades müügihoataotluses kirjeldatud valmistamisprotsessi tüüppartiisid. Sama väliuuringu käigus võib uurida nii ohutust kui efektiivsust.
2. Kui laboratoorsete katsetega ei saa efektiivsust kinnitada, võib vastuvõetavaks tunnistada ka üksnes välikatsete tegemise.

## 5. OSA: ANDMED JA DOKUMENDID

## A. SISSEJUHATUS

Ohutustestide ja efektiivsusuuringute toimik sisaldab sissejuhatust, milles määratletakse teema ning esitatakse 3. ja 4. osa kohaselt tehtud testid, ning kokkuvõtet koos viidetega avaldatud kirjandusele. Kõnealune kokkuvõte sisaldab kõigi saadud tulemuste objektiivset arutelu koos järeldusega immunoloogilise veterinaarravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta. Märgitakse kõik välja jäetud testid või uuringud ning põhjendatakse nende tegematajätmist.

## B. LABORATOORSED UURINGUD

Kõigi uuringute kohta esitatakse järgmised andmed:

1. kokkuvõte;
2. uuringud teinud asutuse nimetus;
3. üksikasjalik uuringuplaan, milles esitatakse kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjeldus, andmed loomade liigi või tõu kohta, loomade kategooriad, loomade saamise koht, märgistus ja arv, pidamis- ja söötmingimused (muu hulgas märgitakse, kas loomadel esineb nakkusetekitajaid ja/või teatavaid antikehi, kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus), doos, manustamistee, manustamisskeem ja kuupäevad, kasutatud statistiliste meetodite kirjeldus ja põhjendus;
4. kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad on saanud platseebot või ei ole nendele ravimit manustatud;
5. ravimit saanud loomade puhul ja kui see on vajalik, kas loomadele on manustatud katsetatavat ravimit või muud ühenduses müügiloo saanud ravimit;
6. kõik üld- ja üksikvaatlused ja tulemused (koos keskmiste väärtuste ja standardhälvetega), olenemata sellest, kas need on soodsad või ebasoodsad. Andmed peavad olema piisavalt üksikasjalikud, et tulemusi oleks võimalik autori tõlgendust arvesse võtmata kriitiliselt hinnata. Algandmed esitatakse tabelina. Tulemusi võib selgitada ja illustreerida andmete paljunduste, mikrofotode jms abil;
7. täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;
8. uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;
9. tulemuste statistiline analüüs, kui see on katseprogrammis ette nähtud, ning andmete dispersioon;
10. kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;
11. üksikasjalikud andmed veterinaarravimite kohta (peale uuritava ravimi), mida uuringu kestel oli vaja manustada;
12. tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

## C. VÄLIUURINGUD

Väliuuringute teave peab objektiivse hinnangu andmiseks olema piisavalt üksikasjalik. Selles peab sisalduma:

1. kokkuvõte;
2. vastutava uurija nimi, aadress, ülesanne ja erialane ettevalmistus;
3. manustamise koht ja kuupäev ning tunnuscode, mida saab seostada looma(de) omaniku nime ja aadressiga;
4. uuringuplaani andmed, esitades kasutatud meetodite, seadmete ja materjalide kirjelduse, manustamistee ja -skeemi, doosi, loomade kategooriad, vaatluse kestuse, seroloogilise reaktsiooni ja muud loomadel tehtud uuringud pärast ravimi manustamist;
5. kontrollrühma loomade puhul märgitakse, kas loomad said platseebot või ei ole nendele ravimit manustatud;
6. ravimit saanud loomade ja kontrollrühma loomade märgistus (vastavalt vajadusele kas ühine või isendite kaupa), sealhulgas liik, tõug või liin, vanus, kaal, sugu, füsioloogiline seisund;
7. pidamis- ja söötmissviisi lühikirjeldus, milles on märgitud kõigi söödas sisalduvate lisandite liik ja kogus;
8. kõik vaatluste, talitluse ja tulemustega seotud andmed (keskmiste väärtuste ja standardhälvetega); üksikandmed esitatakse üksikisenditel tehtud testide ja mõõtmiste puhul;
9. kõik kliinilised vaatlused ja uuringute tulemused, nii soodsad kui ka ebasoodsad, ning täielik aruanne, mis hõlmab ravimi hindamiseks ettenähtud kliinilised vaatlused ja objektiivsete aktiivsustestide tulemused; kasutatud meetodeid tuleb kirjeldada ning iga tulemustes esineva varieerumise tähendust selgitada;
10. mõju loomade talitusvõimele;
11. uuringutest enneaegselt kõrvaldatud loomade arv ning kõrvaldamise põhjused;
12. täheldatud kõrvaltoimete laad, sagedus ja kestus;
13. kõik uuringute ajal esinenud haigused ja nende kulg;
14. kõik andmed veterinaarravimite kohta (peale uuritava ravimi), mis on manustatud enne uuritavat ravimit või uuritava ravimiga koos või kliinilise vaatluse ajal; andmed kõigi vastastikuste mõjude kohta;
15. tulemuste objektiivne arutelu koos järeldustega ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.

6. OSA: *BIBLIOGRAAFILISED VIITED*

1. osas mainitud kokkuvõttes nimetatud bibliograafilised viited loetletakse üksikasjalikult ning esitatakse nende koopiad.

## III JAOTIS

## NÕUDED MÜÜGILOA ERITAOTLUSTELE

1. **Geneerilised veterinaarravimid**

Artiklil 13 (geneerilised veterinaarravimid) põhinevad taotlused sisaldavad käesoleva lisa I jaotise 1. ja 2. osas osutatud andmeid koos keskkonnaohu hinnanguga ning andmetega, mis tõestavad, et ravimil on toimeainete puhul sama kvalitatiivne ja kvantitatiivne koostis ning sama ravimvorm kui etalonravimil, ning andmeid, mis tõestavad bioekvivalentsust etalonravimiga. Kui etalonveterinaarravim on bioloogiline ravim, tuleb täita 2. osas dokumentidele esitatud nõuded samasuguste bioloogiliste veterinaarravimite kohta.

Geneeriliste veterinaarravimite puhul keskendutakse ohutuse ja efektiivsuse üksikasjalikes ja kriitilistes kokkuvõtetes eelkõige järgmisele:

- väidetava sarnase olemuse põhjendused,
- ülevaade toimeainepartiidest ning valmisravimis leiduvatest lisanditest (ning vajaduse korral säilitamise ajal tekkivatest laguproduktidest), mida müügiks kavandatav toode võib sisaldada, koos hinnanguga kõnealuste lisandite sisalduse kohta,
- bioekvivalentsuse uuringute hinnang või põhjendus uuringute tegemata jätmise kohta koos viitega kehtestatud suunistele;
- vajaduse korral esitab taotleja täiendavad andmed, et tõestada lubatud toimeaine eri soolade, estrite või derivaatide ohutuse ja tõhususe samaväärsust; need andmed sisaldavad tõendeid, et ohutust/efektiivsust mõjutada võivate terapeutiliselt aktiivse osa ja/või mürgisuse farmakokineetilised või farmakodünaamilised omadused ei ole muutunud;

Iga ravimi omaduste kokkuvõttes esitatud väidet, mis pole teada ravimi ja/või vastava ravimigrupi omaduste puhul või mis kaldub neist omadustest kõrvale, tuleb käsitleda mittekliinilistes/kliinilistes kokkuvõtetes/ülevaadetes ja toetada viidetega avaldatud kirjandusele ja/või tehtud lisauuringutele.

Intramuskulaarselt, subkutaanselt või transkutaanselt manustamiseks mõeldud geneeriliste veterinaarravimite puhul esitatakse järgnev täiendav teave:

- tõendid, mis näitavad jääkide samaväärset või erinevat kadumist manustamiskohast ja mida võib toetada jääkide kadumise asjaomaste uuringutega;
- tõendid, mis näitavad sihtlooma taluvust manustamiskohas ja mida võib toetada asjaomaste taluvusuuringutega sihtloomal.

2. **Sarnased bioloogilised veterinaarravimid**

Vastavalt artikli 13 lõikele 4, kui bioloogiline veterinaarravim, mis on sarnane bioloogilise etalonveterinaarravimiga, ei vasta geneerilise ravimi määratluses sätestatud tingimustele, ei piirne esitatav teave 1. ja 2. osaga (farmatseutilised, keemilised ja bioloogilised andmed), mida täiendavad bioekvivalentsuse ja biosaadavuse andmed. Sellisel juhul esitatakse täiendavaid andmeid, eelkõige ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta.



- Täiendavate andmete laad ja hulk (s.o toksikoloogilised ja muud ohutusuringud ning asjakohased kliinilised uuringud) määratakse igal üksikjuhul kindlaks kooskõlas asjaomaste teaduslike suunistega.
- Bioloogiliste veterinaarravimite mitmekesisuse tõttu määrab pädev asutus 3. ja 4. osas ette nähtud vajalikud uuringud, võttes arvesse iga üksiku bioloogilise veterinaarravimi eriomadusi.

Kohaldatavaid üldisi põhimõtteid käsitletakse suunistes, mille amet võtab vastu asjaomase bioloogilise veterinaarravimi omadusi arvestades. Kui bioloogilisel etalonveterinaarravimil on mitmeid näidustusi, tuleb väidetavalt sarnase bioloogilise veterinaarravimi efektiivsust ja ohutust põhjendada või vajaduse korral tõendada seda iga näidustuse puhul eraldi.

### 3. Hästi tõestatud meditsiiniline kasutus

Veterinaarravimite suhtes, mille toimeaine(d) on/on olnud „hästi tõestatud meditsiinilises kasutuses”, nagu osutatud artiklis 13a, tunnustatud efektiivsuse ja vastuvõetava ohutuse tasemega, kohaldatakse järgmisi erieeskirju.

Taotleja esitab 1. ja 2. osa vastavalt käesoleva lisa I jaotises kirjeldatule.

3. ja 4. osa puhul käsitletakse üksikasjalikus teaduslikus bibliograafias ohutuse ja efektiivsuse kõiki aspekte.

Et tõendada hästi tõestatud meditsiinilist kasutust, kohaldatakse järgnevaid erieeskirju:

3.1 Tegurid, millega tuleb arvestada veterinaarravimi komponentide hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse tõestamisel, on järgmised:

- a) aeg, mille jooksul toimeaine on kasutusel olnud;
- b) toimeaine kasutamise kvantitatiivsed aspektid;
- c) millisel määral pakub toimeaine kasutamine teaduslikku huvi (teaduskirjanduses avaldatud kajastused);
- d) teaduslike hinnangute sisuline ühtsus.

Seetõttu võib hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse kindlaksmääramiseks vajalik aeg olla eri ainete puhul erinev. Kuid siiski ei või mingil juhul ravimi komponendi hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse kindlaksmääramise aeg olla lühem kui kümme aastat alates kõnealuse aine kui veterinaarravimi esimesest süstemaatilises ja dokumenteeritud kasutamisest ühenduses.

3.2 Taotleja esitatud dokumendid hõlmavad kõiki ravimi ohutuse ja/või efektiivsuse hindamise aspekte sihtliikidel kavandatava näidustuse osas, kasutades kavandatavat manustamisteed ja doseerimisskeemi. Dokumendid peavad sisaldama ülevaadet asjakohase kirjanduse kohta või viitama sellele, võttes arvesse müügioloale eelnevaid ja järgnevaid uuringuid ning avaldatud teaduskirjandust, milles käsitletakse epidemioloogiliste uuringute vormis esitatud kogemusi ning eelkõige võrdlevaid epidemioloogilisi uuringuid. Edastada tuleb nii taotlust toetavad kui ka mittetoetavad dokumendid. Seoses hästi tõestatud meditsiinilise kasutuse sätetega, on eelkõige vaja selgitada, et bibliograafiliste viidetega teistele tõendusallikatele ning mitte üksnes testide ja uuringutega saadud andmetele (turustamisjärgsed uuringud, epidemioloogilised uuringud jne) võib tõendada toote ohutust ja efektiivsust nõuetekohasel viisil, kui taotluses selgitatakse ja põhjendatakse kõnealuste teabeallikate kasutamist rahuldavalt.

- 3.3 Eriti tuleb tähelepanu pöörata puuduvale teabele ning põhjendada, miks ohutuse ja/või efektiivsuse taseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.
- 3.4 Ohutuse ja efektiivsuse üksikasjalikes ja kriitilistes kokkuvõtetes tuleb selgitada, miks turustamiseks mõeldud tootest erineva toote kohta esitatud andmeid võib asjakohasteks pidada. Tuleb anda hinnang, kas uuritud toodet võib tema erinevustele vaatamata pidada samalaadseks tootega, mille suhtes on müügiloa taotlus esitatud.
- 3.5 Eriti tähtis on teiste samasuguseid komponente sisaldavate ravimitega seotud müügijärgne kogemus ning taotlejad peaksid sellele küsimusele erilist rõhku panema.

#### 4. Kombineeritud veterinaarravimid

Artiklil 13b põhinevate taotluste korral esitatakse kombineeritud veterinaarravimite puhul 1., 2., 3. ja 4. osa sisaldav toimik. Ohutus- ja efektiivsusuuringuid ei tule esitada iga toimeaine puhul. Siiski on võimalik püsikombinatsiooni taotlusesse lisada teave üksikute ainete kohta. Tuginedes loomade heaolule ja loomade tarbetu testimise vältimiseks võib iga üksiku toimeaine kohta andmete esitamist koos nõutavate kasutaja ohutuse uuringutega, jääkide kadumise uuringutega ja püsikombinatsiooniga ravimi kliiniliste uuringutega pidada piisavaks põhjenduseks kombineeritud ravimi kohta andmete esitamata jätmisel, välja arvatud kui kahtlustatakse vastastikusest toimest tulenevat tugevamat toksilist toimet. Vajaduse korral esitatakse teave valmistamiskohtade kohta ja juhuslike lisandite ohutushinnang.

#### 5. Teadva nõusoleku taotlused

Artiklil 13c põhinevad taotlused sisaldavad käesoleva lisa I jaotise 1. osas kirjeldatud andmeid, tingimusel, et veterinaarravimi originaali müügiloa omanik on andnud taotlejale nõusoleku viidata nimetatud ravimi toimiku 2., 3. ja 4. osa sisule. Sel juhul puudub vajadus esitada kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta üksikasjalikke ja kriitilisi kokkuvõtteid.

#### 6. Erandlikel asjaoludel esitatud taotluste dokumendid

Müügiloa andmise võib siduda sellega, et kehtestatakse teatavad kohustused, millega nõutakse taotlejalt konkreetsete menetluste kasutuselevõtmist, mis on eelkõige seotud veterinaarravimi ohutuse ja efektiivsusega, kui taotleja saab vastavalt käesoleva direktiivi artikli 26 lõikes 3 sätestatule näidata, et ta ei ole võimeline esitama põhjalikke andmeid efektiivsuse ja ohutuse kohta tavapärastes kasutustingimustes.

Käesolevas jaos nimetatud kõikide taotluste olulised nõuded tuleks määrata kindlaks suunistes, mille võtab vastu amet.

#### 7. Segatüüpi müügiloataotlused

Segatüüpi müügiloataotlused on taotlused, mille toimiku 3. ja/või 4. osa sisaldab taotleja korraldatud ohutus- ja efektiivsusuuringuid ning samuti bibliograafilisi viiteid. Kõigi teiste osade ülesehitus vastab käesoleva lisa I jaotise I osas toodud kirjeldusele. Pädev asutus otsustab taotleja esitusviisi heakskiitmise üksikjuhtumite kaupa.

### IV JAOTIS

#### TEATAVATE VETERINAARRAVIMITE MÜÜGILOATAOTLUSTE NÕUDED

Käesolevas osas sätestatakse teatavatele kindlaksmääratud ravimitele esitatavad erinõuded, mis on seotud nendes sisalduvate toimeainete iseloomuga.

## 1. IMMUNOLOOGILISED VETERINAARRAVIMID

### A. VAKTSIINIANTIGEENI PÕHITOIMIK

Teatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul ja erandina toimeaineid käsitleva II jaotise 2. osa C jao sätetest, võetakse kasutusele vaktsiiniantigeeni põhitoimiku mõiste.

Käesoleva lisa kohaldamisel tähendab vaktsiiniantigeeni põhitoimik vaktsiini müügiloa taotluse toimikust lahusolevat omaette osa, mis sisaldab kogu asjakohast kvaliteedialast teavet iga toimeaine kohta, mis kuulub asjaomase veterinaarravimi koostisse. See omaette osa võib olla ühine sama taotleja või loaomaniku esitatud ühe või enama monovalentse ja/või kombineeritud vaktsiini puhul.

Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esitamise ja hindamise teaduslikud suunised võtab vastu amet. Vaktsiiniantigeeni põhitoimiku esitamise ja hindamise menetluses järgitakse suuniseid, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu ravimieeskirjade 6B köites (*The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants).

### B. MITMETÜVELISTE VIIRUSTE TOIMIK

Teatavate immunoloogiliste veterinaarravimite puhul (suu- ja sõrataud, linnugripp ja lammaste katarraalne palavik) ja erandina toimeaineid käsitleva II jaotise 2. osa C jao sätetest, võetakse kasutusele mitmetüveliste viiruste toimiku mõiste.

Mitmetüveliste viiruste toimik tähendab omaette toimikut, mis sisaldab erinevate tüvede/tüvekombinatsioonide ainulaadse ja põhjaliku teadusliku hinnangu asjaomaseid andmeid, mis lubavad kasutada vaktsiine antigeenselt muutlike viiruste vastu.

Mitmetüveliste viiruste toimiku esitamise ja hindamise teaduslikud suunised võtab vastu amet. Mitmetüveliste viiruste toimiku esitamise ja hindamise menetluses järgitakse suuniseid, mille komisjon on avaldanud Euroopa Liidu ravimieeskirjade 6B köites (*The rules governing medicinal products in the European Union*, Volume 6B, Notice to Applicants).

## 2. HOMÖOPAATILISED VETERINAARRAVIMID

Käesolevas jaos nähakse ette erisätted I jaotise 2. ja 3. osa kohaldamiseks artikli 1 lõikes 8 määratletud homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes.

### 2. osa

Homöopaatiliste veterinaarravimite artikli 17 lõikes 1 osutatud lihtsustatud korras registreerimiseks kohaldatakse 2. osa sätteid artikli 18 kohaselt esitatud dokumentide suhtes ning dokumentide suhtes, millega taotletakse luba muudele artikli 19 lõikes 1 osutatud homöopaatilistele veterinaarravimitele, koos järgmiste muudatustega.

#### a) Terminoloogia

Müügiloa taotluse toimikus kirjeldatud homöopaatilise algmaterjali ladinakeelne nimetus peab vastama Euroopa farmakopöa ladinakeelse pealkirjaga jaotisele või selle puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa omale. Vajaduse korral esitatakse igas liikmesriigis kasutatavad tavapärased nimetused.

#### b) Lähteainete kontrollimine

Lähteaineid (s.o kõiki valmis homöopaatilise veterinaarravimi valmistamiseks kuni lõpplahjenduse saamiseni kasutatud aineid, sealhulgas tooraine ja vahesaadused) käsitlevatele dokumentidele ja andmetele, mis on taotlusega kaasas, lisatakse täiendavad andmed homöopaatilise algmaterjali kohta.

Üldisi kvaliteedinõudeid kohaldatakse kõigi lähte- ja toorainete suhtes ning valmistamisprotsessi vaheetappide suhtes kuni homöopaatilise valmistoote koostisse kuuluva lõpplahjenduseni. Kui kasutatakse toksilist komponenti, tuleks võimalusel selle esinemist lõpplahjenduses kontrollida. Kui see siiski ei ole võimalik suure lahjendusastme tõttu, kontrollitakse toksilist komponenti tavaliselt varasemas etapis. Kirjeldatakse täielikult iga valmistamisprotsessi etappi alates lähtematerjalidest kuni valmisravimi koostisse kuulva lõpplahjenduseni.

Kui tegemist on lahjendamisega, tuleb lahjendusetapid teha vastavalt Euroopa farmakopöa asjakohases monograafias sätestatud homöopaatilistele tootmismeetoditele ja nende puudumisel mõne liikmesriigi farmakopöa asjakohase monograafia omadele.

c) *Valmisravimi kontrollkatsed*

Valmis homöopaatiliste veterinaarravimite suhtes kohaldatakse üldisi kvaliteedinõudeid. Taotleja põhjendab nõuetekohaselt kõiki erandeid.

Identifitseeritakse ja analüüsitakse kõiki toksikoloogilisest aspektist olulisi komponente. Kui tuuakse põhjendus, et kõikide toksikoloogiliselt asjakohaste komponentide identifitseerimine ja/või analüüsimine ei ole võimalik näiteks suure lahjendusastme tõttu valmisravimis, tõendatakse kvaliteeti valmistamis- ja lahjendamisprotsessi täieliku valideerimise teel.

d) *Stabiilsustestid*

Tuleb tõendada valmistoote stabiilsust. Homöopaatiliste algmaterjalide stabiilsusandmeid saab üldjuhul üle kanda nende lahjendustele/tõhustamistele. Kui toimeaine identifitseerimine või analüüsimine ei ole lahjendusastme tõttu võimalik, võib arvesse võtta ravimvormi stabiilsusandmeid.

### 3. osa

3. osa sätteid kohaldatakse käesoleva direktiivi artikli 17 lõikes 1 viidatud homöopaatiliste veterinaarravimite lihtsustatud registreerimise suhtes koos järgneva täpsustusega, ilma et see piiraks määruse (EMÜ) nr 2377/90 sätete kohaldamist toiduloomaliikidele manustamiseks mõeldud homöopaatilises algmaterjalis sisalduvate ainete suhtes.

Mis tahes teabe puudumist tuleb põhjendada, näiteks selgitada, miks ohutustaseme vastuvõetavust on mõne uuringu puudumisest hoolimata võimalik kinnitada.”

---